



OCTIFEN<sup>®</sup>  
(fumarato de cetotifeno)

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Solução oftálmica estéril

0,25 mg/mL

# OCTIFEN

fumarato de cetotifeno

GENOM

## Solução oftálmica estéril

### IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

#### FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Solução oftálmica estéril 0,25 mg/mL: embalagem contendo frasco de 5 mL.

#### USO OFTÁLMICO

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS

#### COMPOSIÇÃO:

Cada mL (39 gotas) contém:

fumarato de cetotifeno.....0,345 mg\*

\* Equivalente a 0,25 mg de cetotifeno (0,0064 mg/gota)

Veículo: cloreto de benzalcônio, glicerol, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

Tratamento e prevenção de sinais e sintomas da conjuntivite alérgica.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo C-08-97-002

Título: Segurança e eficácia da solução oftálmica de fumarato de cetotifeno 0,025% comparado com placebo controlado em um modelo de desafio alergênico de conjuntivite alérgica.

O estudo C-08-97-002 (2) foi um estudo de exposição ao alérgeno conjuntival (CAC) em pacientes com histórico de alergia ao pólen e/ou pelos de animais, com diagnóstico confirmado. O objetivo foi comparar a eficácia e a segurança do cetotifeno com placebo para prevenção da coceira ocular e hiperemia. Foi um estudo duplo-cego, randomizado incluindo placebo controlado em um dos olhos.

Quinze minutos após a administração do cetotifeno em um dos olhos e placebo no outro, ambos os olhos foram expostos ao alérgeno adequado e os sintomas de prurido ocular (critério primário de eficácia) foram avaliados em 3, 7 e 10 minutos após a exposição em uma escala ordinal que varia de 0 (sem coceira) a 4 (coceira incapacitante com uma vontade irresistível de esfregar os olhos). Sinais de hiperemia conjuntival, injeção episcleral e ciliar (critérios secundários de eficácia) também foram avaliados em 7, 10 e 15 minutos após a exposição em uma escala ordinal que varia de 0 (nenhum) a 4 (excepcionalmente grave). Este procedimento foi repetido em duas visitas subsequentes (intervalo de 14 dias) quando cetotifeno 0,025% e colírio placebo controlado foram administrados de 6 e 8 horas antes da exposição ao alergênico, respectivamente.

Oitenta e nove pacientes foram randomizados com medicação mascarada. O cetotifeno colírio 0,025% preveniu o prurido ocular induzido pela exposição ao alérgeno por 15 minutos, 6 horas e 8 horas após a administração de uma gota de maneira estatisticamente significativa, em comparação com placebo ( $P < 0,001$ ). A diferença registrada ultrapassou 1,0 unidade que é considerada clinicamente significativa. No mesmo intervalo de tempo, a superioridade estatisticamente significativa de cetotifeno sobre o placebo também foi observada para a prevenção da injeção conjuntival, ciliar e episcleral ( $P < 0,05$ ). O cetotifeno também foi estatisticamente superior ao placebo na porcentagem de indivíduos sem coceira na exposição dos olhos em todos os tempos ( $P < 0,001$ ). Diferenças entre tratamento com cetotifeno e placebo variou de 51,7% para 61,1%. A tolerabilidade local e sistêmica do cetotifeno colírio 0,025% foi comparável ao placebo.

Estudo: SH/DR 42000-97-2

Título: Duplo-cego, randomizado, multicêntrico de grupos paralelos de comparação de cetotifeno oftálmico com levocabastina em pacientes que sofrem de conjuntivite sazonal alérgica (CSA).

O estudo SH/DR 42000-97 2 foi um estudo ambiental na CSA. O objetivo primário do estudo foi determinar se cetotifeno colírio 0,025% administrado duas vezes ao dia em pacientes que sofrem de CSA é superior ao placebo na redução dos sintomas de alergia depois de 5-8 dias de tratamento. O objetivo secundário foi comparar a eficácia e segurança de cetotifeno 0,025% com placebo e levocabastina 0,05% por um período de tratamento de 4 semanas. O estudo foi duplo-cego, paralelo, de randomização equilibrada e comparativa, utilizando placebo como controle ativo.

Foram incluídos pacientes ambulatoriais de ambos os sexos de 12 anos de idade ou mais. O diagnóstico de CSA foi baseado no histórico, teste de rádio-alergosorbente positivo (RAST) e a presença de coceira ocular moderada a severa ou pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas de outras CSA de intensidade moderada a severa bilateral: hiperemia conjuntival, quemose conjuntival, edema palpebral. Os pacientes provisoriamente selecionados com o resultado RAST pendente, tinham todos os sintomas típicos de inchaço e CSA, para evitar que quaisquer pacientes elegíveis fossem perdidos. O principal critério para avaliação da eficácia foi a taxa de resposta, definida como a proporção de pacientes com excelente ou boa eficácia global, isto é, distintos para atingir o alívio dos sintomas de alergia ocular, como avaliada pelo paciente na visita de acompanhamento (nos dias 5 a 8), quando comparado ao estado inicial, imediatamente antes de iniciar o tratamento. As variáveis secundárias de eficácia incluem as avaliações dos pacientes e investigadores da eficácia global, sinais e sintomas da CSA, e o número de dias sem sintomas. Um total de 519 pacientes (cetotifeno = 172, placebo = 173, levocabastina = 174) foram randomizados para o tratamento. A eficácia foi avaliada na intenção de tratamento (ITT), incluindo 497 pacientes. Análise dos subgrupos de ITT de 322 pacientes com RAST positivo (RAST positivo para população ITT) foi considerada na avaliação válida do teste de eficácia, a inclusão de pacientes com RAST negativo era inviável pois o teste levou alguns dias para ser realizado. Caso contrário, pacientes com RAST negativo não teriam sido randomizados e não seriam considerados nas falhas de triagem. A eficácia foi novamente analisada na população por protocolo (PP) de 238 pacientes.

A Tabela 1 mostra as taxas de resposta na visita de acompanhamento (nos dias 5-8) com base nas avaliações da eficácia global dos pacientes e dos investigadores, para as populações analisadas quanto à eficácia. Todos os resultados do estudo foram a favor do cetotifeno colírio 0,025%. As taxas de resposta, todas as repostas ao tratamentos e sinal e sintomas registrados nas visitas do estudo e no diário do paciente favorece o cetotifeno sobre os tratamentos de referência.

Muitas diferenças foram estatisticamente significativas ( $P < 0,05$ ), para a comparação com placebo ou levocabastina ou mesmo com ambos. Os benefícios dos efeitos do cetotifeno foram particularmente visíveis durante os primeiros 4-5 dias de tratamento. Depois de 8 dias, as diferenças entre os tratamentos eram menos óbvias, mas ainda favoreceram consistentemente cetotifeno para todas as variáveis.

Tabela 1 – Estudo SH/DR 42000-97-2: Taxa de respostas nas visitas (dias 5 ao 8)

| População                              | Tratamento    | Avaliação do paciente |             | Avaliação do investigador |             |
|--|---------------|-----------------------|-------------|---------------------------|-------------|
|  |               | Taxa de resposta (%)  | Valor de p* | Taxa de resposta (%)      | Valor de p* |
| Intenção de tratamento                 | cetotifeno    | 47,9                  |             | 50,3                      |             |
|  | placebo       | 39,4                  | 0,125       | 38,2                      | 0,024       |
|  | levocabastina | 38,6                  | 0,089       | 41,0                      | 0,088       |
| RAST positivo – Intenção de tratamento | cetotifeno    | 49,5                  |             | 53,2                      |             |
|  | placebo       | 33,0                  | 0,015       | 32,1                      | 0,001       |
|  | levocabastina | 41,1                  | 0,197       | 45,8                      | 0,235       |
| Pré – protocolo                        | cetotifeno    | 50,6                  |             | 56,5                      |             |
|  | placebo       | 35,9                  | 0,060       | 34,6                      | 0,005       |
|  | levocabastina | 41,3                  | 0,225       | 46,7                      | 0,158       |

\* Resposta cetotifeno comparada com placebo ou levocabastina

A duração média do tratamento foi de 23,6, 23,3 e 23,2 dias para cetotifeno, placebo e levocabastina, respectivamente. Durante este período de tratamento os pacientes que receberam cetotifeno colírio tiveram mais dias livres de sintomas, em média, do que os pacientes que receberam placebo ( $P = 0,024$ ).

A tolerabilidade local e sistêmica de cetotifeno colírio 0,025% foi comparável ao placebo.

#### Estudo: C01-Ceto-011

Título: Avaliação da eficácia e segurança da solução oftálmica de fumarato de cetotifeno 0,025% em comparação com placebo em uma população pediátrica em modelo de exposição ao alérgico da conjuntivite alérgica, após quatro semanas de tratamento com uma dose única.

O estudo C01-Ceto-011 avaliou a eficácia e a segurança de cetotifeno colírio 0,025% *versus* placebo em pacientes pediátricos após 15 minutos (início da ação) e 8 horas (duração da ação) da primeira instilação da medicação.

O objetivo secundário foi confirmar a duração da ação 8 horas após a última dose por um período de 4 semanas de tratamento duas vezes ao dia.

O modelo do estudo foi duplo-cego, randomizado, multicêntrico, placebo-controlado em um dos olhos, estudo de exposição ao alérgico conjuntival conduzido em 133 pacientes pediátricos com idades entre 8 e 16 anos. Os pacientes selecionados tinham um histórico documentado de alergia ao pelo de gato, ou alérgenos do ambiente não relacionados à estação.

A avaliação de eficácia primária foi baseada no prurido ocular, avaliado pelos pacientes em 3, 7 e 10 minutos após a exposição utilizando uma escala ordinal que varia de 0 (sem coceira) a 4 (coceira incapacitante com uma vontade irresistível de esfregar). Nas avaliações de eficácia secundárias foram usadas as avaliações lacrimejamento e inchaço, e as avaliações dos investigadores de quemose, secreção mucosa, hiperemia composta de 3 vasos (conjuntival, ciliar e episcleral) aos 7, 10 e 15 minutos após a exposição. Com prurido ocular, foram usadas escalas ordinais padronizadas para cada uma dessas avaliações. O cetotifeno mostrou eficácia clinicamente significativa (diferença entre o tratamento de aproximadamente 1 unidade) e estatisticamente ( $P < 0,001$ ) na inibição da coceira ocular, 15 minutos e 8 horas após uma dose única e, em 8 horas após a 4 semanas neste regime de dose. A inibição da coceira ocular foi semelhante em crianças mais jovens e mais velhas (11/08 vs 12-16 anos, respectivamente). A hiperemia foi significativamente reduzida 15 minutos após uma dose única ( $P = 0,002$ ). Esta diferença foi mantida por pelo menos 8 horas após os regimes de doses única e múltiplas ( $P < 0,05$ ). A superioridade do cetotifeno sobre o placebo também foi observada de forma consistente para a inibição de quemose, lacrimejamento, inchaço.

A tolerabilidade local e sistêmica do cetotifeno colírio 0,025% foi comparável ao placebo.

#### Estudo: C-08-97-003

Título: Estudo de segurança de seis semanas da solução oftálmica de fumarato de cetotifeno 0,025% em voluntários com a saúde ocular normal.

O estudo C-08-97-003 foi um estudo multicêntrico, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado com placebo, utilizando uma randomização de 2:1. O objetivo principal foi avaliar a tolerabilidade e segurança do cetotifeno colírio 0,025% quando instilado quatro vezes ao dia durante um período de seis semanas em adultos saudáveis, adolescentes e crianças (3 anos de idade e mais velhos). Além disso, vasodilatação rebote ocular e prurido foram avaliados cerca de 24 a 48 horas após o final do tratamento. A segurança foi determinada por exames oftalmológicos abrangentes, incluindo biomicroscopia com lâmpada, acuidade visual à distância, tamanho da pupila e reatividade, pressão intraocular, oftalmoscopia dilatada, sinais e sintomas oculares, pressão arterial, frequência cardíaca, e relatos de eventos adversos. Cerca de 495 pacientes foram randomizados e analisados para segurança, 330 para cetotifeno e 165 para placebo. Estes números incluem 61 crianças (3-11 anos), 42 recebendo cetotifeno e 19, placebo. Nenhuma morte foi relatada durante o estudo. Três pacientes cetotifeno e três pacientes do grupo placebo apresentaram efeitos adversos graves, que foram considerados não relacionados com a medicação em estudo. Os eventos adversos graves notificados em pacientes cetotifeno incluíram dor abdominal secundária a pedras na vesícula, a remoção cirúrgica de um tumor de mama e cirurgia artroscópica do joelho. Os eventos adversos graves relatados pelos pacientes do grupo placebo incluíram colecistite, infarto do miocárdio e hospitalização por razões desconhecidas. A porcentagem de todos os pacientes que relataram pelo menos um evento adverso considerado relação causal com a medicação do estudo foi semelhante para cetotifeno (19,7%) e placebo (16,4%). Os valores correspondentes para a população pediátrica foram 4,8% e 5,3%, respectivamente. Em cada grupo de tratamento, ardor/picada, secreção, olhos secos, alterações da pálpebra, injeção, prurido, distúrbios de lacrimejamento, e fotofobia eram os únicos eventos adversos considerados relacionados ou possivelmente relacionados com a medicação em estudo. Os pacientes pediátricos relataram eventos adversos que foram sintomas tipicamente associados com resfriado comum, a síndrome de gripe, ou infecções de ouvido.

Vasodilatação e prurido ocular rebote não foram observados após a descontinuação do tratamento com cetotifeno.

Não ocorreram alterações clinicamente significativas observadas no exame oftalmológico, incluindo pressão intraocular. Não houve alterações clinicamente significativas da pressão arterial ou frequência cardíaca em cada grupo de tratamento. As diferenças entre os tratamentos não foram clinicamente nem estatisticamente significativas. Os resultados para os pacientes pediátricos foram

comparáveis aos resultados para a população total do estudo. Apesar da administração de cetotifeno colírio 0,025% em uma dose duas vezes maior que a recomendada (quatro vezes ao invés de duas vezes ao dia) com duração de seis semanas para pacientes saudáveis (incluindo crianças a partir dos 3 anos) e com a saúde ocular normal mostrou tolerabilidade local e sistêmica foi comparado ao placebo.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: oftalmológico, outros antialérgicos, código ATC S01GX08.

O cetotifeno é um antagonista do receptor H<sub>1</sub> da histamina. Inibe a liberação de mediadores *in vivo* e *in vitro* (ex.: histamina, leucotrienos, prostaglandinas e PAF) das células envolvidas nas reações alérgicas imediatas do tipo I (mastócitos, eosinófilos, basófilos e neutrófilos).

O cetotifeno também reduz a quimiotaxia, ativação e degranulação dos eosinófilos. Níveis de AMPc aumentados pela inibição da fosfodiesterase podem contribuir para a ação estabilizadora que o cetotifeno exerce sobre a célula.

O efeito anti-histamínico de fumarato de cetotifeno colírio tem um rápido início após a instilação no olho e persiste por 8 a 12 horas.

#### Farmacocinética

##### Absorção

Em um estudo de farmacocinética conduzido em 18 voluntários saudáveis com fumarato de cetotifeno colírio, os níveis plasmáticos de cetotifeno após repetidas administrações oculares por 14 dias foram em muitos casos abaixo do limite de quantificação (20 pg/mL).

##### Biotransformação e eliminação

Após administração oral, o cetotifeno sofre eliminação bifásica com uma meia-vida inicial de 3 a 5 horas e terminal de 21 horas.

Dentro de 48 horas aproximadamente 1% do princípio ativo inalterado é excretado na urina, e 60 a 70% excretados na forma de metabólitos. O principal metabólito é o cetotifeno-N-glicuronídeo, que é praticamente inativo.

##### Dados de segurança pré-clínicos

Dados pré-clínicos não revelaram nenhum risco especial que seja considerado relevante com o uso de fumarato de cetotifeno colírio em humanos baseado em estudos convencionais de segurança, toxicidade em doses repetidas, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade na reprodução.

##### Toxicidade reprodutiva

O tratamento de ratos machos com uma dose oral tóxica de cetotifeno (50 mg/kg/dia) por 10 semanas antes do acasalamento resultou em diminuição da fertilidade. Os efeitos na fertilidade dos machos e no desenvolvimento pós-natal foram observados apenas nas doses consideradas em excesso com relação dose terapêuticas em homens, indicando uma pequena relevância para o uso clínico. Nos filhotes dos ratos que receberam uma dose oral de 50 mg/kg/dia de cetotifeno, a partir do dia 15 da gestação até o dia 21 após o parto, um protocolo de tratamento materno tóxico, a incidência de mortalidade pós-natal aumentou, e o ganho de peso durante os primeiros 4 dias após o parto foi ligeiramente diminuído.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao cetotifeno ou a qualquer um dos excipientes da formulação.

### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

OCTIFEN colírio contém cloreto de benzalcônio como conservante, que pode se depositar nas lentes de contato gelatinosas. Por esta razão, OCTIFEN colírio não deve ser instilado quando o paciente estiver usando estas lentes. As lentes devem ser retiradas antes da aplicação do colírio e não devem ser recolocadas antes de 15 minutos após o seu uso.

Todos os colírios que contêm como conservante cloreto de benzalcônio podem possivelmente descolorir lentes de contato gelatinosa.

#### Gravidez e lactação

Não há recomendações especiais para mulheres em idade fértil.

Não existem dados clínicos do uso de OCTIFEN colírio em mulheres grávidas. Os níveis sistêmicos de cetotifeno após administração ocular são muito inferiores do que após uso oral. Quando prescrito para mulheres grávidas, os benefícios para a mãe devem ser contrabalanceados com o risco para o feto. Embora os dados em animais após administração oral demonstrem excreção no leite materno, a administração tópica em humanos é improvável de produzir quantidades detectáveis no leite materno. OCTIFEN colírio pode ser usado durante o período de amamentação.

Não existem dados disponíveis dos efeitos do fumarato de cetotifeno na fertilidade humana.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. (Categoria C)**

#### Efeitos na habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Qualquer paciente que apresentar, após o uso do colírio, visão turva ou sonolência não deve dirigir ou operar máquinas.

#### Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

##### Pacientes idosos

Não é necessário ajuste de dose para pacientes acima de 65 anos.

##### Crianças

A segurança e eficácia em pacientes pediátricos abaixo de 3 anos de idade não foram estabelecidas.

##### Insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal.

##### Insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática.

### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram relatadas interações com uso de OCTIFEN colírio nas doses recomendadas.

### 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

O prazo de validade é de 24 meses após a data de fabricação (vide cartucho).  
OCTIFEN colírio permanece estéril até que o lacre seja rompido. Para evitar contaminação, não toque o gotejador em nenhuma superfície. Feche o frasco imediatamente após o uso.

**Após aberto, válido por 30 dias.**

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Aspecto físico:** solução límpida e incolor.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Uso em adultos**

Instilar 1 gota de OCTIFEN colírio no saco conjuntival 2 vezes ao dia.

### **Uso em crianças maiores de 3 anos**

Instilar 1 gota de OCTIFEN colírio no saco conjuntival 2 vezes ao dia.

A dose máxima é de uma gota em cada olho, quatro vezes ao dia.

A duração do tratamento é conforme indicação médica.

OCTIFEN colírio permanece estéril até que o lacre seja rompido. Para evitar contaminação, não toque nenhuma superfície com o gotejador. A superfície do gotejador não deve entrar em contato com os olhos visto que pode causar lesão nos olhos. Feche o frasco imediatamente após o uso.

Não utilize o medicamento por mais de um mês após a abertura do frasco.

Se OCTIFEN colírio for usado concomitantemente com outros colírios, deve existir um intervalo de pelo menos 5 minutos entre a aplicação dos dois medicamentos.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

### **Resumo tabulado das reações adversas de estudos clínicos**

As reações adversas provenientes dos estudos clínicos são listadas pelo sistema de classificação por órgão MedDRA. Em cada classe de órgão, os efeitos adversos ao medicamento são listados pela frequência, com o mais frequente primeiro. Em cada grupo de frequência a reação adversa é apresentada em ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria da frequência para cada reação adversa segue a seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ( $\geq 1/10$ ), comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muito rara ( $< 1/10.000$ ).

### **Reações adversas dos estudos clínicos**

#### **Alterações do sistema imune**

Comum: hipersensibilidade

#### **Alterações do sistema nervoso**

Incomum: dor de cabeça

#### **Alterações oculares**

Comum: ceratite puntata e, erosão na córnea, irritação ocular, dor nos olhos.

Incomum: visão turva (duração da aplicação), olho seco, alterações na pálpebra, conjuntivite, fotofobia, hemorragia conjuntival.

#### **Alterações gastrintestinais**

Incomum: boca seca

#### **Alterações na pele e tecido subcutâneo**

Incomum: *rash*, eczema, urticária

#### **Alterações gerais e do local de administração**

Incomum: sonolência

### **Reações adversas da experiência pós-comercialização (frequência desconhecida)**

As seguintes reações adversas são provenientes da experiência pós-comercialização de OCTIFEN colírio. Como estas reações foram relatadas voluntariamente por uma população de tamanho desconhecido, não foi possível ter uma estimativa correta da sua frequência, a qual foi caracterizada como desconhecida.

#### **Reações adversas oculares**

Na pós-comercialização, têm sido reportados casos de reações localizadas de alergia/hipersensibilidade, incluindo na maioria dermatite de contato, inchaço dos olhos, e prurido na pálpebra e edema.

#### **Reações adversas sistêmicas**

Em adição, na pós-comercialização sistêmica tem sido reportada reações de hipersensibilidade incluindo, mas não limitado a inchaço facial/edema (em alguns casos associado com dermatite de contato) e exacerbação de condições alérgicas preexistentes tais como asma e eczema.

**Em casos de eventos adversos notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **10. SUPERDOSE**

A ingestão oral do conteúdo de um frasco de 5 mL contém 1,25 mg de cetotifeno equivalente a 60% da dose oral diária recomendada para uma criança de 3 anos de idade. Os resultados clínicos mostraram nenhum sinal ou sintoma sério após doses de até 20 mg de cetotifeno por via oral.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Registro MS – 1.0497.1358

**UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A**

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90  
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-095  
CNPJ: 60.665.981/0001-18  
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas  
CRF-SP: 49136

Fabricado na unidade fabril:  
Avenida Prefeito Olavo Gomes de Oliveira, 4.550  
Bairro Aeroporto  
Pouso Alegre – MG – CEP: 37560-100  
CNPJ: 60.665.981/0005-41  
Indústria Brasileira

SAC 0800 011 1559

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 07/02/2022.**



Anexo B  
Histórico de Alteração para a Bula

| Dados da submissão eletrônica |                                     |   | Dados da petição/notificação que altera bula |                  |         |                   | Dados das alterações de bulas  |                    |   |
|-------------------------------|-------------------------------------|---|--|------------------|---------|-------------------|--|--------------------|---|
| Data do expediente            | Nº do expediente                    | Assunto   | Data do expediente                           | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de Bula  | Versões (VP / VPS) | Apresentações relacionadas  |
| 02/2022                       | Gerado no momento do peticionamento | 10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12 | N/A  | N/A              | N/A     | N/A               | DIZERES LEGAIS   | VP<br>VPS          | Solução oftálmica<br><br>0,25 MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 5 ML |
| 12/05/2021                    | 1828822/21-7                        | 10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12 | N/A  | N/A              | N/A     | N/A               | 9. REAÇÕES ADVERSAS<br>DIZERES LEGAIS                                    | VP<br>VPS          | Solução oftálmica<br><br>0,25 MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 5 ML |
| 10/03/2020                    | 0725750/20-3                        | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12                       | N/A  | N/A              | N/A     | N/A               | - ADEQUAÇÃO À LISTA DE MEDICAMENTOS DE REFERENCIA<br>9. REAÇÕES ADVERSAS | VP<br>VPS          | Solução oftálmica<br><br>0,25 MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 5 ML |

|            |              |   |            |   |   |            |                                |           |  |
|------------|--------------|---|------------|---|---|------------|--------------------------------|-----------|--|
| 31/01/2020 | 0317868/20-4 | 10450 - SIMILAR<br>- Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula -<br>RDC 60/12                           | N/A        | N/A                                       | N/A   | N/A        | - Dizeres Legais               | VP        | N/A  |
| 04/02/2015 | 0104483/15-4 | 10756 – SIMILAR<br>– Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula<br>para adequação a<br>intercambialidade | 04/02/2015 | Gerado no<br>momento do<br>peticionamento | 10756 – SIMILAR<br>– Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula<br>para adequação a<br>intercambialidade | 04/02/2015 | IDENTIFICAÇÃO<br>DO<br>PRODUTO | VP<br>VPS | Solução oftálmica<br>estétil<br>0,25 mg/mL |
| 22/08/2014 | 0695408/14-1 | 10457 – SIMILAR<br>–<br>Inclusão Inicial de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12                                   | 22/08/2014 | 0695408/14-1                              | 10457 – SIMILAR<br>–<br>Inclusão Inicial de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12                                   | 22/08/2014 | VERSÃO<br>INICIAL              | VP<br>VPS | Solução oftálmica<br>estétil<br>0,25 mg/mL |