

BOTULIM[®]

Blau Farmacêutica S.A.

Pó Liófilo Injetável

50 U

100 U

200 U

MODELO DE BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE – RDC 47/09

BOTULIM®
toxina botulínica A

APRESENTAÇÕES

Pó líofilo injetável. Embalagem contendo 1 frasco-ampola de 50 U, 100 U ou 200 U.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 50 U contém:

toxina botulínica A50 U*
excipientes** q.s.p.1 frasco-ampola
** (albumina humana e cloreto de sódio)

Cada frasco-ampola de 100 U contém:

toxina botulínica A100 U*
excipientes** q.s.p.1 frasco-ampola
** (albumina humana e cloreto de sódio)

Cada frasco-ampola de 200 U contém:

toxina botulínica A200 U*
excipientes** q.s.p.1 frasco-ampola
** (albumina humana e cloreto de sódio)

*Cada unidade (U) corresponde à dose intraperitoneal letal média (DL₅₀) de toxina botulínica calculada em camundongos.

I - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Botulim® é indicado para:

- Tratamento de blefaroespasmos essenciais benignos ou distúrbios do VII par craniano em pacientes com idade acima de 18 anos;
- Tratamento de rugas glabellares, de grau moderado a severo, associadas a atividades do músculo corrugador e/ou do músculo próceros em adultos com idade entre 18 a 65 anos;
- Tratamento da espasticidade muscular de membros superiores, após ocorrência de acidente vascular cerebral (AVC), em pacientes acima de 20 anos de idade;
- Tratamento da deformidade do pé equino devido a hipertonia muscular (espasticidade) dinâmica em crianças, acima de 2 anos de idade, portadoras de paralisia cerebral.
- Tratamento de linhas cantais laterais (linhas de pés de galinha), de grau moderado a severo, associadas às atividades dos músculos *orbicularis oculi* em adultos com idade entre 19 e 65 anos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Todas as indicações de Botulim® foram avaliadas em estudos clínicos controlados, randomizados, duplo-cegos e comparativos. A documentação fornece resultados de eficácia diferenciados conforme a indicação, de modo que são mencionados resumidamente alguns dos resultados:

- **Blefaroespasmos:** 196 pacientes foram incluídos em um estudo clínico e cerca de 98% dos pacientes apresentaram resultados satisfatórios para a indicação proposta. A melhora na gravidade do espasmo observada após quatro semanas no grupo tratado com Botulim® foi de 94,21% enquanto o grupo controle apresentou melhora de 93,27%. Em geral, os efeitos iniciais das injeções são verificados em 3 dias e atingem o pico em uma ou duas semanas após o tratamento. Cada tratamento tem duração de cerca de 3 meses.

(Hugel Inc. HG 06-01 Double-blinded, randomized, active control comparative, parallel-designed, Phase III clinical trial: Therapeutic confirmatory clinical trial to evaluate the safety and efficacy of “Hugeltox Inj” in essential blepharospasm running parallel with phase I study).

- **Linhas faciais glabellares:** foi realizado um estudo clínico com a inclusão de cerca de 270 pacientes, com objetivo de melhora das linhas faciais glabellares de nível de moderado a severo, obtendo-se um resultado satisfatório em cerca de 90% dos pacientes

avaliados. Geralmente, os efeitos iniciais das injeções são verificados em 3 dias e atingem o pico em uma ou duas semanas após o tratamento. Cada tratamento dura cerca de três a quatro meses.

(B.J. Kim, H.H. Kwon, S.Y. Park, S.U. Min, J.Y. Yoon, Y. M. Park, S.H. Seo, J.Y. Ahn, H. K. Lee, D.H. Suh Double-blind, randomized non-inferiority trial of a novel botulinum toxin A processed from the strain CBF 26, compared with oxabotulinum toxin A the treatment of glabellar lines).

- **Espasticidade muscular:** Em estudo comparativo envolvendo 186 pacientes portadores de espasticidade de membro superior e acidente vascular cerebral, a melhora no alívio dos sintomas após quatro semanas de tratamento foi semelhante entre o grupo que fez uso de Botulim® e o grupo controle com outra toxina botulínica disponível no mercado.

No FAS (Full Analysis Set), o desfecho primário de eficácia, na mudança da linha de base na semana 4 para o tônus do músculo flexor do punho conforme medido na MAS (Modified Ashworth Scale), foi de $-1,45 \pm 0,61$ (mediana $-1,00$) no grupo de teste e $-1,40 \pm 0,57$ (mediana $-1,00$) no grupo controle. A diferença na variação entre os grupos de tratamento (grupo de teste-grupo de controle) foi de $-0,06$ (95% 2-sided CI $[-0,23, 0,12]$); como $0,12$, o limite superior do 2-sided IC a 95% estava abaixo de $0,5$, uma não-inferioridade definida para este estudo, foi demonstrado que o medicamento testado, Botulim®, não é inferior ao comparador, Botox®.

(Hugel Inc. HG 13-01 A randomized, double blind, multicenter, active drug controlled, phase III clinical trial to compare the efficacy and safety of Botulax™ versus Botox® in treatment of post stroke upper limb spicity).

- **Pé equino:** 144 pacientes pediátricos com pé equino dinâmico e paralisia cerebral receberam Botulim® e fármaco comparador (73 Botulim® / 71 Botox®) para avaliar a segurança e eficácia comparativa de Botulim® na melhora da deformidade equina. Pacientes foram injetados com uma dose inicial de 6U/kg de peso corpóreo e observados por 24 semanas. A taxa de respondedores (pontuação igual ou maior que 2 no escore de avaliação da marcha PRS [Physician's Rating Scale] em relação ao período basal) foi de 60,27% nos pacientes tratados com Botulim® e de 61,43% no grupo controle.

Os produtos investigados foram administrados nas cabeças medial e lateral do músculo gastrocnêmio rígido em indivíduos que satisfizeram os critérios de inclusão/exclusão. Em caso de paralisia bilateral, os produtos sob investigação foram administrados em ambas as pernas, em uma dose de 6 U/kg de peso corporal (3 U/kg para cada perna). Em caso de paralisia unilateral, os produtos sob investigação foram administrados na perna rígida em uma dose de 4 U/kg de peso corporal. No entanto, se os produtos sob investigação precisassem ser administrados em uma perna no indivíduo diagnosticado com paralisia bilateral, a critério do investigador, os produtos sob investigação deveriam ser administrados em uma dose de 4 U/kg de peso corporal, e este caso deve ser registrado no prontuário relevante. A dose máxima/injeção não poderia exceder 200 U. Para a detecção da ocorrência de eventos adversos agudos, o paciente deveria ser observado por 30 minutos após a administração dos produtos sob investigação.

(Hugel Inc. HG 11-02 Double-blind, randomized, active control comparative, multicenter designed, phase III clinical trial to evaluate the safety and efficacy of Botulax™ Inj. versus Botox® Inj. in children with cerebral palsy).

- **Linhas cantais laterais (linhas de pés de galinha):** Estudo clínico fase III de 16 semanas de duração que teve como objetivo primário a segurança da administração do produto além da proporção de indivíduos que apresentaram melhora nas rugas ("pés de galinha") após 4 semanas de tratamento com Botulim® em comparação ao Botox®. Assim, o desfecho primário foi definido como a proporção de pacientes respondedores com gravidade severa das linhas dos pés de galinha (CFL) no sorriso máximo após 4 semanas de tratamento. A melhora foi definida como nenhuma (0) ou moderada (1), durante a quarta semana de avaliação. A classificação das linhas cantais laterais foi registrada como nenhuma (0) à severa (3), seguindo a escala de rugas faciais (FWS), conforme demonstrado a seguir:

Critério	Pontuação	Gravidade	Definições
No sorriso máximo	3	Severa	Rugas eram visíveis, a profundidade das rugas mais profundas não era visível na superfície, a curva estava profundamente integrada e a parte inferior da curva não era visível na superfície.
	2	Moderada	As rugas eram visíveis, a profundidade das rugas mais profundas era visível na superfície, linhas e curvas eram visíveis e a parte inferior da curva era visível.
	1	Leve	As rugas foram identificadas, as linhas eram visíveis, mas as curvas não eram visíveis.
	0	Nenhuma	Rugas não foram identificadas, linhas ou curvas não eram visíveis.
No repouso	3	Severa	Expressão severa de rugas faciais.
	2	Moderada	Expressão moderada de rugas faciais.
	1	Leve	Expressão leve de rugas faciais.

	0	Nenhuma	Sem ruga com expressão.
--	---	---------	-------------------------

Como objetivos secundários, o estudo avaliou a proporção de indivíduos com melhora das rugas em cada visita nas semanas 8, 12 e 16 após a administração e por avaliador independente, a satisfação dos indivíduos com as rugas nas semanas 4, 8, 12 e 16 após a administração e a segurança comparativa após administração.

Foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado ativamente em 240 adultos que necessitavam melhorar as suas rugas (moderadas a severas). Os critérios de avaliação de segurança incluíram a incidência de eventos adversos e reações adversas ao medicamento, além de sinais vitais, testes laboratoriais e alterações no exame físico.

Utilizando-se a análise completa (FAS), a taxa de melhora nas rugas de acordo com a avaliação do investigador (desfecho primário de eficácia) foi 69,75% no grupo teste e 68,33% no grupo controle. Diferença de 1,41% e o limite inferior do intervalo de confiança de 97,5% excedeu a margem de não inferioridade de -18%, comprovando que o grupo teste foi não inferior ao grupo controle. O mesmo ocorreu com a análise por protocolo (PPS): 68,97% vs 68,33% com uma diferença de 0,63%.

Houve um total de 27 casos (13,45%) de eventos adversos no grupo teste e 25 casos (18,18%) no grupo controle. Eventos adversos sérios foram relatados em 0,84% (1 caso) no grupo teste e 0,83% (1 caso) no grupo controle. Nenhum dos eventos foi reação medicamentosa adversa séria. Dois casos (1,68%) de eventos adversos no local de aplicação foram relatados no grupo teste, todos avaliados como reações medicamentosas adversas locais não sérias.

(HG-BOTCFL-III A Randomized, Double-blind, Active-controlled, Multicenter, Phase/III Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Botulax® as compared to Botox® in Subject with Moderate to Severe Crow's Feet Lines).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Botulim® é uma forma congelada a vácuo e estéril da toxina botulínica A, produzida a partir da cultura de *Clostridium botulinum* tipo A, classificado terapeuticamente como agente paralisante neuromuscular.

Age bloqueando a condução neuromuscular devido à ligação nos receptores terminais dos nervos simpáticos motores, inibindo a liberação de acetilcolina. Quando injetado por via intramuscular em doses terapêuticas, provoca o relaxamento muscular parcial por desnervação química localizada.

Quando um músculo é desnervado quimicamente, pode ocorrer atrofia e podem se desenvolver receptores de acetilcolina extrajuncionais. Há evidência de que o nervo pode voltar a crescer e novamente inervar o músculo, o que faz com que a debilidade seja reversível.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pessoas que possuem antecedentes de hipersensibilidade a qualquer dos ingredientes contidos na formulação e na presença de infecção no local da aplicação.

Também é contraindicado em pacientes que tenham doenças da junção neuromuscular (ex.: miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton ou esclerose lateral amiotrófica). As doenças podem ser exacerbadas devido à atividade relaxante muscular do produto).

Pacientes grávidas, potencialmente férteis e lactantes.

Este medicamento é contraindicado para o uso em menores de 2 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A eficácia e segurança de Botulim® dependem do armazenamento adequado do produto, seleção correta da dose e técnicas apropriadas de reconstituição e administração.

Os médicos que fizerem uso de Botulim® em seus pacientes devem entender profundamente de anatomia neuromuscular topográfica e funcional das regiões a serem tratadas, bem como estar a par de quaisquer alterações anatômicas que tenham ocorrido com o paciente devido a procedimentos cirúrgicos anteriores. Devem conhecer também técnicas-padrão de eletromiografia ou de eletroestimulação.

As doses e frequências de administração recomendadas para Botulim® não devem ser excedidas.

Difusão do efeito da toxina: Após sua administração, os efeitos da toxina botulínica podem produzir sintomas indesejados além de dor no local da aplicação e podem incluir astenia, fraqueza muscular generalizada, diplopia, visão borrada, ptoses, disfonia, disfagia, incontinência urinária e dificuldades respiratórias. Dificuldades de deglutição e respiração podem ser ameaçadoras à vida, tendo havido relatos de mortes associados à difusão do efeito da toxina. O risco de sintomas é provavelmente maior em crianças em tratamento para espasticidade cerebral, mas os sintomas podem também ocorrer em adultos tratados para a mesma enfermidade e outras condições, particularmente em pacientes que têm condições subjacentes ou predisposição para estes sintomas. Em usos não aprovados, incluindo espasticidade em crianças e adultos, e em indicações aprovadas, casos de difusão têm ocorrido em doses comparáveis às utilizadas para o tratamento de distonia cervical e em doses menores.

Reações de hipersensibilidade: reações de hipersensibilidade sérias e/ou imediatas têm sido relatadas com injeções de outras toxinas botulínicas. Estas reações incluem anafilaxias, urticária, edema de tecidos moles e dispneia. Um caso fatal de anafilaxia foi relatado no qual houve o uso incorreto de lidocaína como diluente e, conseqüentemente, não foi possível de se estabelecer

corretamente qual foi o agente causal. Se este tipo de reação ocorrer, a aplicação do produto deve ser descontinuada e terapias médicas apropriadas deverão ser instituídas.

Pré-existência de disfunções neuromusculares: indivíduos com doenças motoras neuropáticas periféricas (ex.: esclerose lateral amiotrófica, ou neuropatia motora) ou distúrbios da junção neuromuscular (ex.: miastenia grave ou síndrome de Lambert-Eaton) podem ter aumentado o risco de efeitos sistêmicos clinicamente significantes incluindo severa disfagia e comprometimento respiratório em doses típicas de toxina botulínica. Artigos médicos publicados com toxina botulínica relatam casos raros de administração de toxina botulínica em pacientes com desordens neuromusculares reconhecidas ou não, onde os pacientes demonstraram extrema hipersensibilidade aos efeitos sistêmicos das doses clínicas habituais. Em alguns casos, a disfagia permaneceu por alguns meses e requisitou a administração de alimentação via tubo gástrico.

Disfagia: a disfagia é comumente relatada como evento adverso após o tratamento de pacientes com distonia cervical com todas as formulações de toxina botulínica. Nestes pacientes, são relatados casos raros de disfagia severa suficiente para o uso de sonda gástrica para alimentação. Há também relatos de casos onde o paciente com disfagia severa desenvolveu pneumonia por aspiração e faleceu.

Também houve relatos de eventos adversos com toxina botulínica envolvendo o sistema cardiovascular, incluindo arritmia e infarto do miocárdio, em alguns casos com desfechos fatais. Alguns desses pacientes apresentavam fatores de risco incluindo doença cardiovascular.

Ausência de intercambiabilidade entre os produtos contendo toxina botulínica: considerando-se que as unidades de potência da toxina botulínica são específicas aos diferentes produtos, eles não são intercambiáveis entre si. Dessa forma, as unidades de atividade biológica da toxina botulínica não podem ser comparadas ou convertidas em unidades de outro produto contendo toxina botulínica avaliado com outros métodos específicos. Recomenda-se, assim, a anotação da marca do produto, com identificação de lote, na ficha dos pacientes.

Pacientes sob tratamento com outros relaxantes musculares (ex.: cloreto de tubocurarina, dantroleno sódico, etc.) podem ter potencializado o relaxamento muscular ou aumentados os riscos de disfagia, assim como, em pacientes tratados com outros fármacos com atividade relaxante muscular, ex.: cloridrato de espectinomícina, antibióticos aminoglicosídeos (ex.: sulfato de gentamicina, sulfato de neomicina etc.) antibióticos polipeptídeos (sulfato de polimixina B etc.), tetraciclina, lincomicina (lincosamidas), relaxantes musculares (baclofeno etc.), agentes anticolinérgicos (butilbrometo de escopolamina, cloridrato de triexilfenidil etc.), benzodiazepina e medicamentos similares (diazepam, etizolam etc.), benzamidas (cloridrato de tiaprida, sulpirida etc). Recomenda-se cautela ao administrar toxina botulínica a esses pacientes.

Este produto contém albumina, um derivado de sangue humano. Quando produtos derivados de sangue humano ou soro são administrados no corpo humano, deve haver a consideração de que estes produtos possuem potenciais de transmissão de agentes causadores de doenças infecciosas. Pode incluir agentes patogênicos ainda desconhecidos. Para minimizar os riscos de tais infecções por agentes transmissíveis, alguns cuidados particulares são tomados em relação ao processo de fabricação da albumina, incluindo a remoção dos vírus e/ou processos de inativação adicionalmente à seleção cuidadosa dos doadores e testes apropriados das unidades doadas.

É extremamente remoto o risco de transmissão da Doença de Creutzfeldt-Jakob.

Linhas Glabulares e Linhas Cantais Laterais (linhas de pés de galinha): pacientes com sintomas de paralisia facial ou ptose, pacientes com infecções, distúrbios da pele ou cicatrizes nos locais de injeção propostos, pacientes que receberam cirurgia plástica facial, como aumento de tecido, elevação da sobrancelha, *resurfacing* dérmico e pacientes que foram considerados inadequados porque suas linhas glabulares / linhas cantais laterais (linhas de pés de galinha) não foram achatadas com os dedos e, assim, suas condições não poderiam ser suficientemente melhoradas por medidas físicas, foram excluídas do estudo de fase III.

A injeção deste produto não deve ser mais frequente do que a cada três meses e deve ser usada uma dose mínima eficaz.

Espasticidade Muscular: toxina botulínica é um produto utilizado apenas para o tratamento da rigidez localizada estudada em associação com o método terapêutico padrão geral. O produto toxina botulínica não é eficaz em melhorar a faixa motora da articulação afetada por uma rigidez fixa.

Paralisia Cerebral Pediátrica: toxina botulínica é um medicamento desenvolvido para tratamento de espasmo local em conexão com tratamentos padrão, mas não se destina a substituir essas modalidades de tratamento. Não é provável que o produto toxina botulínica melhore o movimento em uma articulação afetada por uma contratura permanente.

Injeções em estruturas anatômicas vulneráveis ou próximas a elas: deve-se tomar cuidado ao injetar em ou perto de estruturas anatômicas vulneráveis. Reações adversas graves, incluindo resultados fatais, foram relatadas em pacientes que receberam outro produto de toxina botulínica injetado diretamente nas glândulas salivares, região orolingual-faríngea, esôfago e estômago. Alguns pacientes apresentavam disfagia pré-existente ou debilidade significativa. (A segurança e a eficácia não foram estabelecidas para indicações relativas a estes locais de injeção.) Foi relatado pneumotórax associado a procedimento de injeção após a administração de outra toxina botulínica perto do tórax. É necessário ter cuidado ao injetar próximo ao pulmão, principalmente nos ápices.

Efeitos pulmonares em pacientes com comprometimento do estado respiratório tratados por espasticidade do membro superior ou por hiperatividade do detrusor associada a uma condição neurológica: em pacientes com espasticidade do membro superior e distúrbio respiratório, foram relatadas infecções do trato respiratório superior e função pulmonar reduzida (capacidade vital forçada diminuída [CVF] $\geq 15\%$) com mais frequência em comparação com placebo. Funções pulmonares reduzidas (capacidade vital forçada diminuída [CVF] $\geq 15\%$) também foram relatadas em pacientes com hiperatividade do detrusor associada a uma condição neurológica, apresentando distúrbios do trato respiratório após administração de outras toxinas botulínicas.

Bronquite e infecções do trato respiratório superior em pacientes tratados por espasticidade do membro superior: a bronquite foi relatada com mais frequência como reação adversa em pacientes tratados com outra toxina botulínica por espasticidade do membro superior, em comparação com o placebo. Em pacientes com função pulmonar reduzida tratados por espasticidade do membro superior, infecções do trato respiratório superior também foram relatadas com mais frequência em pacientes tratados com toxinas botulínicas, em comparação com o placebo.

Advertências:

Efeitos sobre a habilidade de dirigir automóvel e utilizar máquinas:

Alguns sinais e sintomas foram reportados após a utilização do produto, tais como: astenia, fraqueza muscular, tontura e distúrbios visuais, de forma que estes podem afetar a habilidade de condução de veículos e utilização de máquinas.

Blefaroespasmos

A aplicação da toxina botulínica em músculos orbiculares pode reduzir o número de piscadas expondo a córnea, defeito epitelial persistente e ulceração da córnea, especialmente em pacientes com disfunções no nervo VII. Um caso de perfuração corneana em olho afático ocorreu com o uso de toxina botulínica, necessitando de enxerto corneano devido a este efeito. Testes cuidadosos de sensibilidade da córnea em olhos previamente operados devem ser conduzidos e a administração na região da pálpebra inferior deve ser evitada para reduzir o risco de ectrópio palpebral, e aplicar tratamento vigoroso para qualquer efeito epitelial da aplicação. Isto pode requerer protetores em gotas, pomada e lentes de contato gelatinosas terapêuticas ou curativos oclusivos do olho. Devido a atividade anticolinérgica da toxina botulínica, cuidado extra deve ser tomado quando pacientes com risco de glaucoma de ângulo fechado forem tratados, incluindo pacientes de ângulos anatômicos estreitos.

Cuidados devem ser tomados quando utilizar a toxina botulínica em pacientes com inflamação no local da injeção, marcada assimetria facial, ptose, dermatocalásio excessivo, cicatrizes dérmicas profundas, pele sebácea ou substancial inabilidade de diminuição das linhas glabellares devido ao distanciamento físico entre elas.

Gravidez e Lactação

Categoria de risco na gravidez: C.

Botulim[®] é contraindicado em mulheres grávidas, período fértil e lactantes.

Não foi estabelecida segurança para este medicamento durante a gravidez e amamentação. São conhecidos relatos de abortos e efeitos adversos com o uso deste medicamento durante o período gestacional, para doses diárias de 0,125U/Kg a 2U/Kg ou maiores, em coelhos. Já em ratos, não houve ocorrências de aborto ou efeitos adversos com doses iguais ou maiores a 4U/Kg. Doses de 8 e 16U/Kg em ratos têm sido associadas a perda de peso do feto e ossificação tardia do osso hioide, o qual pode ser reversível.

Não há conhecimento se o medicamento é excretado no leite materno, não sendo recomendado o uso deste medicamento durante o aleitamento.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso Pediátrico

Botulim[®] pode ser utilizado em crianças no tratamento da deformidade do pé equino devido a hipertonia muscular (espasticidade) dinâmica em crianças acima de 2 anos portadoras de paralisia cerebral.

A segurança e eficácia de Botulim[®] não foram estabelecidas em crianças abaixo de 2 anos de idade, portadoras de paralisia cerebral para tratamento de deformidade de pé equino; em pacientes abaixo de 18 anos para tratamento de blefaroespasmos; em pacientes abaixo de 18 anos para tratamento de rugas glabellares; em pacientes abaixo de 19 anos para tratamento de linhas cantais laterais (linhas de pés de galinha) e em pacientes abaixo de 20 anos para tratamento de espasticidade muscular em membros superiores após ocorrência de acidente vascular cerebral.

Este medicamento é contraindicado para o uso em menores de 2 anos.

Uso em Idosos

Estudos com toxina botulínica não identificaram diferenças nas respostas aos tratamentos em indivíduos com idade acima de 65 anos em comparação a indivíduos mais jovens.

Em geral, a escolha da dose para pacientes idosos requer cuidado, recomendando-se inicialmente a administração da menor dose.

Carcinogênese, Mutagênese e Diminuição da Fertilidade

Não foram conduzidos estudos de longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogênico deste produto.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O efeito da toxina botulínica pode ser potencializado por antibióticos aminoglicosídeos, ou quaisquer outras drogas que interfiram com a transmissão neuromuscular. Os pacientes que fazem uso dessas drogas devem ser cuidadosamente observados quando forem tratados com Botulim[®]. Recomenda-se cautela em pacientes tratados com polimixinas, tetraciclina e lincomicina. O uso de relaxantes musculares deve ser feito com cautela, recomendando-se redução da dose inicial do relaxante, ou utilização de drogas de ação intermediária como o vecurônio, em vez dos relaxantes musculares de ação mais prolongada.

O efeito da administração de diferentes sorotipos de neurotoxina botulínica ao mesmo tempo ou com muitos meses de intervalo entre elas é desconhecido. A fraqueza excessiva pode ser agravada com a administração de toxina botulínica antes da redução dos efeitos da toxina botulínica previamente administrada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Em sua embalagem intacta, Botulim[®] deve ser conservado em geladeira com temperatura entre 2°C e 8°C. O produto reconstituído pode ser armazenado na geladeira em temperatura de 2°C e 8°C por até 24 horas após reconstituição.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.

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.

Botulim[®] é um pó seco envasado a vácuo. Após reconstituição, a solução deve ser límpida, incolor e livre de partículas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

DEVE SER APLICADO SOMENTE POR PROFISSIONAL DA SAÚDE DEVIDAMENTE QUALIFICADO PARA USO CORRETO DO PRODUTO E COM OS EQUIPAMENTOS NECESSÁRIOS.

Antes de utilizar o medicamento, confira o nome no rótulo, para evitar enganos. Não utilize o Botulim[®] caso haja sinais de violação e/ou danos no lacre do frasco-ampola.

Se mantida sob refrigeração, a preparação deve ser trazida à temperatura ambiente antes da administração.

Técnica de Administração / indicação

1. Blefaroespasmos

No blefaroespasmos, Botulim[®] reconstituído (veja tabela de diluição) é injetado usando-se uma seringa estéril e agulha 27 a 30 gauge. A dose inicial recomendada é de 1,25 – 2,5U (0,05 mL a 0,1 mL de volume para cada local), injetada na porção medial e lateral pré-tarsal do músculo orbicular dos olhos da pálpebra superior e na porção pré-tarsal lateral do músculo *orbicularis oculi* da pálpebra inferior. Em geral, os efeitos iniciais das injeções são verificados em 3 dias e atingem o pico em uma ou duas semanas após o tratamento. Cada tratamento tem duração de cerca de 3 meses. Em uma sessão repetida de tratamento, a dose pode ser aumentada em até duas vezes se a resposta ao tratamento inicial for considerada insuficiente (geralmente definida com um efeito que não dura mais de dois meses). No entanto, parece haver pouca vantagem obtida com a injeção de mais de 5,0U em cada local.

Alguma tolerância pode ser encontrada quando este produto é usado para tratar blefaroespasmos se tratamentos são administrados com maior frequência do que a cada 3 meses e é raro ter efeitos permanentes. A dose cumulativa de tratamento com Botulim[®] em um período de 30 dias não deve ser maior que 200U. Evitando a injeção próxima ao elevador da pálpebra superior, pode-se reduzir a ocorrência de ptose palpebral como complicação. Evitando a injeção na pálpebra inferior média, e, assim reduzindo a difusão para o músculo oblíquo inferior, pode-se reduzir a ocorrência de diplopia como complicação. Equimose pode ocorrer facilmente nos tecidos moles das pálpebras, o que pode ser reduzido aplicando-se uma leve pressão no local da injeção imediatamente após a injeção.

2. Linhas Glabellares

Reconstitua Botulim[®] com solução salina - cloreto de sódio a 0,9% - estéril para ter uma solução de 100U / 2,5mL (4U / 0,1mL). Utilizando agulha de calibre 30G, injete a dose de 0,1 mL em cada um dos 5 locais, 2 em cada músculo corrugador e 1 no músculo próceros, totalizando-se 20U.

A fim de se reduzir a possibilidade de ptoses, recomenda-se evitar a injeção próximo ao músculo levantador da pálpebra superior, particularmente em paciente com grandes complexos depressores da testa.

As injeções no músculo corrugador interior e sobrancelha central devem ser realizadas a pelo menos 1 cm acima da crista óssea supraorbitária.

Atenção especial deve ser dada para evitar a injeção deste produto no vaso sanguíneo. A fim de evitar a exsudação por baixo da crista orbital, certifique-se de colocar firmemente o polegar ou dedo indicador por baixo da crista orbital, antes da injeção. A agulha deve ser direcionada para o centro superior durante a injeção e uma atenção especial deve ser dada para injetar o volume exato.

As linhas glabellares faciais surgem a partir da atividade do músculo corrugador e do músculo orbicular ocular. Estes músculos movem a testa medialmente e os músculos próceros e depressor do supercílio movimentam a testa inferiormente. Isso cria cenho

franzido ou “testa franzida”. A localização, tamanho e uso dos músculos variam muito entre os indivíduos. Uma dose eficaz para as linhas faciais é determinada pela observação simples da capacidade do paciente em ativar os músculos superficiais injetados.

Cada tratamento dura cerca de três a quatro meses. Injeção mais frequente deste produto não é recomendada porque a segurança e a eficácia não foram estabelecidas nestas circunstâncias.

3. Espasticidade muscular

As doses e número de locais das injeções podem variar dependendo do tamanho, número, espessura e localização dos músculos acometidos e da resposta, do paciente, ao tratamento. O relaxamento da tensão muscular foi demonstrado entre 3 – 5 semanas, após a administração do produto. Diminuição gradual da resposta ao tratamento foi observada após 12 semanas do estudo clínico. Se for considerado apropriado pelo médico, a repetição da dose pode ser administrada quando os efeitos da injeção anterior tiverem diminuído. Re-injeções não devem ser realizadas com intervalo menor que 12 semanas.

A quantidade administrada, no estudo clínico, é demonstrada a seguir:

Local de injeção	Dose	Nº de Locais
Pulso flexionado Flexor carpi radialis Flexor carpi ulnaris	15-60 U 10-50 U	1 – 2 locais 1 – 2 locais
Punho cerrado Flexor digitorum superficialis Flexor digitorum profundus	15-50 U 15-50 U	1 – 2 locais 1 – 2 locais
Flexor do cotovelo Bíceps	100-200 U Dose máxima 360 U	Até de 4 locais
Polegar palma da mão Flexor longo do polegar Adutor do polegar Flexor curto do polegar	0-20 U 0-10 U 0-10 U	1 – 2 locais 1 – 2 locais 1 – 2 locais

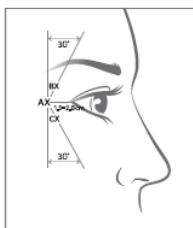
4. Deformidade de pé equino devido a espasticidade da paralisia cerebral

Administre na porção medial e lateral da cabeça do músculo gastrocnêmio. Em caso de paralisia bilateral o produto deve ser administrado em ambas pernas à dose de 6U/Kg de peso corporal (3U/Kg para cada perna). Em caso de paralisia unilateral o produto deve ser administrado à perna rígida a dose de 4U/Kg de peso corporal. A dose máxima / injeção não deve exceder a 200U e após a administração o paciente deve ser observado por 30 minutos para detectar a ocorrência de eventos adversos. O estudo clínico realizado pelo fabricante avaliou resposta ao tratamento após 06 semanas das injeções. Os resultados foram mantidos nas avaliações realizadas após 12 semanas da aplicação. Na avaliação após 24 semanas pós aplicação, houve retorno às condições clínicas similares às pré-injeção. Se for considerado apropriado pelo médico, a repetição da dose pode ser administrada quando os efeitos da injeção anterior tiverem diminuído. Re-injeções não devem ser realizadas com intervalo menor que 12 semanas.

5. Linhas Cantais Laterais (linhas de pés de galinha)

As linhas cantais laterais surgem da atividade dos músculos orbiculares dos olhos, responsáveis pelo piscar e pelo fechamento das pálpebras. A forte contração do orbicular do olho causa dobras laterais e radialmente orientadas (linhas de pés de galinha) que se originam do canto lateral. A distribuição dessas linhas radiais difere entre os pacientes.

Injete 0,1 mL (4U) em 3 locais por lado (6 pontos de injeção total) nos músculos orbiculares laterais dos olhos.



Como mostrado na figura, o primeiro local da injeção deve estar, pelo menos, 1,5-2,0 cm do canto temporal para o lateral e apenas temporal para a borda orbital (marcada como AX). O próximo local de injeção (marcado como BX e CX) é 1,0-1,5 cm acima e abaixo do primeiro local de injeção, em um ângulo de aproximadamente 30° medialmente. A segurança e eficácia da melhora das linhas cantais laterais (linhas dos pés de galinha) foram avaliadas por 16 semanas com dose única.

Para reduzir a incidência de ptose como complicação, evitar a injeção próxima do músculo levantador da pálpebra superior. As injeções mediais no corrugador devem ser feitas pelo menos 1 cm acima da crista óssea supra-orbital. De modo geral, não são recomendados intervalos menores que 3 meses entre as aplicações.

Técnica de Diluição

Botulim[®] liofilizado deve ser reconstituído com a solução salina – cloreto de sódio 0,9%, estéril e sem conservantes. Aspirar a quantidade adequada de diluente na seringa de tamanho apropriado. Injetar lentamente e misturar suavemente o diluente no frasco, uma vez que o produto é desnaturado por borbulhamento ou forte agitação. Botulim[®] apresenta pressão controlada com consequente menor formação de bolhas e baixa pressão negativa, que visa proteger a estrutura das proteínas e de sua formulação.

Botulim[®] deve ser administrado dentro de 24 horas após a reconstituição; durante este período, o produto reconstituído deve ser mantido sob refrigeração (2°C e 8°C). A solução reconstituída de Botulim[®] deve ser límpida, incolor e livre de quaisquer partículas. Os produtos de administração parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas e descoloração antes da sua administração. O produto e o diluente não contém qualquer conservante e, dessa forma, devem ser utilizados somente para um paciente único.

Utilizar somente seringas e agulhas estéreis a cada vez que se fizer necessária a diluição ou retirada do produto.

Tabela de Diluição:

Diluente adicionado (cloreto de sódio a 0,9%)	Dose Resultante (U/0,1 mL)		
	50U	100U	200U
0,5 mL	10,0U	20,0U	40,0U
1,0 mL	5,0U	10,0U	20,0U
2,0 mL	2,5U	5,0U	10,0U
4,0 mL	1,25U	2,5U	5,0U
8,0 mL	-	1,25U	2,5U

Nota: Essas diluições são calculadas para uma aplicação com volume de 0,1 mL. Um aumento ou diminuição na dose de Botulim[®] é também possível com administração de um volume maior ou menor, de 0,05 mL (50% a menos na dose) a 0,15 mL (50% a mais na dose).

Técnica de Manuseio

A injeção de Botulim[®] é preparada aspirando-se a toxina diluída do frasco, em quantidade suficiente e ligeiramente superior à dose desejada. As bolhas de ar na seringa devem ser expelidas e a seringa deve ser conectada à agulha selecionada. O volume excedente é expelido através da agulha para um recipiente de sobras a fim de assegurar a desobstrução da agulha e confirmar que não há vazamento na junção seringa-agulha.

Para a administração do produto no paciente podem-se utilizar agulhas calibre 25 a 30G para os músculos superficiais, e agulha calibre 22G para os músculos mais profundos.

Para a espasticidade focal, pode ser útil a localização dos músculos envolvidos por eletromiografia ou por técnicas de estimulação elétrica dos nervos.

Múltiplos locais de injeção permitem que Botulim[®] tenha um contato mais uniforme com as áreas de inervação do músculo e são especialmente úteis em grandes músculos.

Cuidados no armazenamento e manuseio

Os frascos fechados de Botulim[®], devem ser armazenados sob refrigeração (2°C e 8°C).

Após a reconstituição, Botulim[®] pode ser armazenado sob refrigeração (2°C e 8°C) por até 24 horas.

Após a administração do produto ao paciente, a solução remanescente, tanto do frasco quanto da seringa deverá ser inativada utilizando-se uma solução de hipoclorito diluído (0,5%). Após o uso e vencimento do período de armazenamento, deve-se executar a eliminação segura do produto.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas serão detalhadas, a seguir, ocorrem dentro dos primeiros dias após a injeção e, geralmente, são leves e transitórias. As reações adversas consideradas graves/severas são graduadas de acordo com o Guia para notificação de reações adversas em oncologia / Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia (Guia SOBRAFO graus 3 ou 4; Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, 2ª Edição, 2011).

1. Geral

Em geral, os eventos adversos ocorrem na primeira semana após a injeção da toxina botulínica e, apesar de geralmente transitórios, podem perdurar por alguns meses. Em alguns casos podem ser observadas reações em locais distantes do ponto da aplicação. Dor local, hematomas, inflamação, parestesia, hipoestesia, sensibilidade anormal à compressão, intumescimento / edema, eritema, infecção localizada, hemorragia e/ou ardor foram associados com a injeção, tanto no local da injeção como em músculos adjacentes. Fraqueza do músculo local representa uma expectativa de ação farmacológica da toxina botulínica. Entretanto, fraqueza em músculos adjacentes podem também ocorrer devido à difusão da toxina. Quando injetada em pacientes com blefaroespasmos, alguns músculos distantes do local da injeção demonstram aumento do estímulo eletrofisiológico (rápida variação na forma da onda) o qual não está associado com a fraqueza clínica ou outros tipos de anormalidades fisiológicas.

Alguns casos raros de morte foram relatados espontaneamente, algumas vezes associados à disfagia, pneumonia e/ou outras debilidades significativas ou anafilaxia, após o tratamento com outras toxinas botulínicas. Há também relatos de eventos adversos

envolvendo o sistema cardiovascular, incluindo arritmia e infarto de miocárdio, alguns com desfechos fatais. A exata relação entre estes eventos e a toxina botulínica não foi estabelecida.

Alguns sinais e sintomas ainda relacionados a outras toxinas botulínicas e cuja relação causal não é conhecida: rash cutâneo (incluindo eritema multiforme, urticária, erupção psoriforme), prurido e reação alérgica.

2. Blefaroespasmos

Eventos adversos foram observados em 39% dos pacientes de 18 anos ou mais que foram tratados durante o estudo clínico para blefaroespasmos.

Locais	Eventos Adversos (Incidência)
Olhos	Ptosos (6,61%), lagoftalmia (6,61%), olho seco (6,61%), lacrimejamento (4,13%), blefarodema (1,65%), fotofobia (2,48%), conjuntivite (2,48%), miodesopsia (1,65%), calasia (0,83%), calázio (0,83%), sensação extracorpórea (0,83%)
Sistema linfático	Edema (4,96%)
Pele	Reações no local da injeção (4,13%), rubor (0,83%)
Dor	Dor de cabeça (2,48%), mialgia (1,65%)
Trato gastrointestinal	Hérnia (0,83%), úlcera (0,83%), estomatite (0,83%)
Sistema sanguíneo	Hematoma (0,83%)
Metabolismo	Hiperlipidemia (0,83%)
Sistema nervoso	Ansiedade (0,83%), depressão, tontura, rosto mascarado (0,83%)
Sistema respiratório	Infecção respiratória superior (0,83%)
Coração	Arritmias cardíacas (0,83%)

Outras reações adversas relacionadas ao produto

Local	Eventos Adversos (Incidência)
Olhos	Ptosos (6,61%), lagoftalmia (6,61%), olho seco (6,61%), fotofobia (2,48%), blefarodema (1,65%), calasia (0,83%), sensação extracorpórea (0,83%), lacrimejamento (3,31%)
Sistema linfático	Edema (4,96%)
Pele	Reações no local da injeção (2,48%)
Dor	Mialgia (1,65%)

Resultados Pós-Comercialização na Coreia

Em avaliação pós-comercialização conduzida por 6 anos 2010 a 2016) à 695 pacientes com blefaroespasmos essenciais na Coreia, a incidência de reações adversas foram 21,2% (147/695, 215 casos). Dentre estes, a incidência de reação adversa ao fármaco que tem uma relação causal, com o produto foi de 12,2% (85/695, 106 casos), dos quais incluem: 2,6% olho seco (18/695, 18 casos), 1,9% de ptose (13-695, 13 casos), 1,6% (11/695, 11 casos) cada uma oftalmalgia e blefarodema.

Relatos de reações adversas menos de 1% conforme a seguir:

- . Doença ocular: visão borrada, epífora, diplopia, lagoftalmia, aumento do lacrimejamento, disestesia, distúrbio lacrimal, irritação ocular, lacrimejamento, olho vermelho, tensão ocular, ceratopatia, queratite, abrasão da córnea, conjuntivite e visão reduzida;
- . Distúrbios do sistema nervoso central e periférico: dor de cabeça, tontura e oftalmoplegia;
- . Distúrbio dérmico e anexial: prurido palpebral, erosão da pele, doença da pele da pálpebra e ruga;
- . Distúrbio urinário: edema facial;
- . Outros: ectrópio.

A incidência de eventos adversos sérios foi de 0,9% (6-695, 8 casos), 0,1% (1/695, 1 caso - grau 3) para fratura da coluna vertebral, ruptura de tendão, hipotireoidismo, hematosepse, metofibroma, gastrite, insônia e embolismo pulmonar foram relatados. Nenhuma reação adversa ao fármaco dos quais uma relação causal com o produto que não poderia ser descartada foi observada.

A incidência de eventos adversos inesperados (relação de causalidade duvidosa segundo o algoritmo de causalidade de reações adversas aos medicamentos, proposta por Naranjo e colaboradores em 1981) foi de 13,1% (91/695, 127 casos), os quais incluem 2,6% (18/695, 18 casos) de resfriado, 1,9% (13/695, 13 casos) de oftalmalgia, 0,9% (6/695, 6 casos) de visão borrada, 0,7% (5/695, 5 casos) de diplopia, 0,6% (4/695, 4 casos) de disestesia ocular, 0,4% (3/695, 3 casos) de gastrite, 0,3% (2/695, 2 casos) de tensão ocular, osteoartrite, artralgia, fratura espinal, erosão na pele, dislipidemia, contusões, edema facial, dor nas costas e insônia. Reações adversas inesperadas foram relatadas em 0,1% conforme segue:

- . Distúrbio ocular: abrasão ocular, doença conjuntival, fotopsia, visão reduzida, blefarite, edema macular;

- . Distúrbio respiratório: dor de garganta, fleuma, tonsilite;
- . Distúrbio gastrointestinal: dispepsia, refluxo gastroesofágico, gastrite atrófica, pólipos gástricos, gengivite, hemorroida;
- . Distúrbio musculoesquelético: redução da massa óssea, disartrose, fratura na perna, crepitação, doença de ligamentos, ruptura do tendão;
- . Distúrbio dérmico e anaxial: prurido palpebral, prurido, erosão da pele, urticária, onicólise, dermatite e rugas;
- . Distúrbios do sistema nervoso central e periférico: oftalmoplegia, distonia, paralisia, síndrome de Meigs, dor facial e estenose espinal;
- . Distúrbio Metabólico e nutricional: diabetes mellitus e calcificação distrófica;
- . Distúrbio de mecanismo de defesa: herpes não indicada e hematosepse;
- . Distúrbio de coagulação, hemorragia e plaquetas: embolismo pulmonar;
- . Neoplasma: neoplasma de mama e metrorríbio;
- . Distúrbio vascular: hemorragia conjuntival e arteriosclerose;
- . Distúrbio do vestibular e auditivo: zumbido;
- . Distúrbio endócrino: hipotireoidismo;
- . Distúrbio eritrócito: anemia;
- . Distúrbio do local da injeção: sensação de queimação e dor no local da aplicação;
- . Outros: luxação articular, extração de catarata, intoxicação alimentar, ectrópia e laceração.

Dentre estes, a incidência de eventos adversos inesperados nos quais uma relação causal com o produto não pode ser descartada foi de 4,6% (32/695, 35 casos), 1,6% (11/695, 11 casos) de dor ocular, 0,6% (4/695, 4 casos) de visão borrada, diplopia, disestesia ocular, 0,3% (2/695, 2 casos) de edema facial, 0,1% (1/695, 1 caso) de tensão ocular, abrasão ocular, visão reduzida do olho, prurido palpebral, erosão da pele, doença da pele palpebral, ruga, oftalmoplegia, ectrópia e contusão foram reportados.

A incidência de eventos adversos inesperados graves foi de 0,9% (6/695, 8 casos), que inclui 0,1% (1/695, 1 caso - grau 3) de fratura da coluna vertebral, ruptura do tendão, hipotireoidismo, hematosepse, metrorríbio, gastrite, insônia e embolia pulmonar. Não foi identificada nenhuma reação adversa grave inesperada ao medicamento.

3. Linhas Glabulares

Na Coreia estudos clínicos em indivíduos com linhas glabulares moderadas a severas e na idade de ≥ 18 anos e < 65 anos, ocorreram eventos adversos em 28,4% dos indivíduos que receberam esse produto. A maioria dos eventos adversos foi leve a moderada e nenhum evento adverso grave foi relatado durante os estudos clínicos. Os eventos adversos mais frequentemente relatados incluem infecções e infestações em 10 indivíduos (7,5%), distúrbios oculares em 10 (7,5%), transtornos gerais e condição do local de administração em 6 (4,5%) e pele e subcutânea distúrbios teciduais em 6 (4,5%).

Eventos adversos pelo sistema de órgãos	Eventos adversos (taxas de incidências)
Infecções e infestações (7,5%)	Gripe (1,5%), bronquite (0,7%), sinusite crônica (0,7%), cistite (1,5%), acarodermatite (0,7%), celulite (0,7%), foliculite (0,7%), herpes genital (0,7%), faringotonsilite (0,7%), pulpíte dental (0,7%), trato respiratório (0,7%)
Distúrbios gerais e local de administração (4,5%)	Reação no local da injeção (3,0%), dor no peito (0,7%), inchaço no local da injeção (0,7%)
Distúrbio dos olhos (7,5%)	Ptose da pálpebra (4,5%), conjuntivite (1,5%), edema da pálpebra (0,7%), blefaroespasma (0,7%), distúrbio sensitivo da pálpebra (0,7%), ceratoconjuntivite (0,7%)
Distúrbio do sistema nervoso (1,5%)	Dor de cabeça (0,7%), contração involuntária muscular (0,7%)
Distúrbio respiratório, torácico e mediastinal (1,5%)	Tosse (0,7%), dor orofaríngea (0,7%)
Distúrbio da pele e tecido subcutâneo (4,5%)	Dermatite de contato (1,5%), acne (0,7%), pele seca (0,7%), hiperqueratose (0,7%), prurido (0,7%), hiperplasia sebácea (0,7%)
Lesões, envenenamento e complicações processuais (3,7%)	Entorse conjunta (1,5%), contusão (0,7%), lesão facial (0,7%), tensão muscular (0,7%), hematoma periorbital (0,7%)
Distúrbios do tecido conectivo e musculoesquelético (1,5%)	Dor nas costas (1,5%)
Distúrbios do trato gastrointestinal (1,5%)	Diarreia (0,7%), refluxo gastroesofágico (0,7%)
Distúrbios de nutrição e metabolismo (0,7%)	Hiperlipidemia (0,7%)
Distúrbio do ouvido e labirinto (0,7%)	Doença de Ménière (0,7%)
Distúrbio urinário e renal (0,7%)	Nefropatia (0,7%)
Distúrbio vascular (0,7%)	Doença vascular periférica (0,7%)
Doença cardíaca (0,7%)	Hipertensão (0,7%)
Distúrbio hepatobiliar (0,7%)	Esteatose hepática (0,7%)
Investigações (0,7%)	Aumento da enzima hepática (0,7%)

Neoplasmas benignos, malignos e não especificados (incluindo cisto e pólipos) (0,7%)	Papiloma de pele (0,7%)
Doenças psiquiátricas (0,7%)	Depressão (0,7%)
Sistema reprodutivo e transtornos mamários (0,7%)	Doença mamária (0,7%)

Reações adversas a medicamentos as quais não podem ser desconsideradas incluíram reação no local da administração em 4 indivíduos (3,0%) e pose da pálpebra em 6 (4,5%).

Reação adversa ao medicamento pelo sistema de órgãos	Reação adversa ao fármaco
Transtornos gerais e condições do local de administração (3,7%)	Reação do local de injeção (3,0%), inchaço no local da injeção (0,7%)
Doenças oculares (5,2%)	Ptose da pálpebra (4,5%), conjuntivite (0,7%), blefaroespasmos (0,7%), distúrbio sensitivo das pálpebras (0,7%)
Distúrbios do sistema nervoso (0,7%)	Dor de cabeça (0,7%)
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo (0,7%)	Dermatite de contato (0,7%)

4. Espasticidade Muscular

Foi avaliada a segurança de Botulim[®], tratamento para paciente com idade de 20 anos ou acima com espasticidade pós-acidente vascular cerebral (AVC) do membro superior. Um total de 23 eventos adversos ocorreram em 19 indivíduos (20%, 19/95 indivíduos) de 95 indivíduos que receberam injeção de Botulim[®]. Houve 18 eventos adversos leves, 5 eventos adversos moderados e 3 eventos adversos graves (cisto branquial, edema periférico e dor nas costas). O evento adverso mais comum relatado foi "nasofaringite" que ocorreu em 3 indivíduos (3,16%, 3/95 indivíduos).

Independentemente da causalidade, os eventos adversos são classificados de acordo com o sistema de órgãos na tabela abaixo.

Eventos adversos pelo sistema de órgãos	Eventos adversos (taxas de incidentes)
Infecções e infestações (4,21%)	Nasofaringite (3,16%)
Lesões, envenenamento e complicações processuais (3,16%)	Contusão (1,05%), fratura de humerus (1,05%), laceração (1,05%)
Distúrbios renais e urinários (3,16%)	Cálculo da bexiga (1,05%), disúria (1,05%), polaquiúria (1,05%)
Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo (2,11%)	Dor nas costas (1,05%) síndrome do manguito rotador (1,05%)
Doenças gastrointestinais (2,11%)	Dispepsia (1,05%), gastrite (1,05%)
Distúrbios do sistema nervoso (2,11%)	Dor de cabeça (1,05%), tremor (1,05%)
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino (2,11%)	Tosse (1,05%), disfonia (1,05%)
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos (1,05%)	Urticária (1,05%)
Perturbações gerais e condições do local de administração (1,05%)	Edema periférico (1,05%)
Doenças congênitas, familiares e genéticas (1,05%)	Cisto branquial (1,05%)
Doenças do metabolismo e da nutrição (1,05%)	Hipercolesterolemia (1,05%)

Reações adversas a medicamentos que a relação causal com este produto não pode ser excluído são as seguintes:

Eventos adversos por sistema de órgãos	Eventos adversos (taxas de incidentes)
Infecções e infestações (1,05%)	Nasofaringite (1,05%)
Distúrbios renais e urinários (1,05%)	Polaquiúria (1,05%)

Houve 18 eventos adversos leves, 5 eventos adversos moderados e 3 eventos adversos graves (cisto branquial, edema periférico e dor nas costas).

5. Paralisia cerebral pediátrica

A segurança deste produto, foi avaliado o tratamento para pacientes com paralisia cerebral pediátrica com idades entre 2 e 10 com deformidade dinâmica do pé equino por espasticidade.

Um total de 152 eventos adversos ocorreram em 54 indivíduos (73,97%, 54/73 indivíduos) de 73 indivíduos que receberam esta injeção de produto. Houve 93 eventos adversos leves, 58 eventos adversos moderados e ocorreu 1 evento adverso grave (grau 3) cuja relação causal com o medicamento foi considerada como provavelmente não relacionada e a recuperação do sujeito da pesquisa foi total e sem sequelas. Os eventos adversos comumente relatados foram "Nasofaringite" ocorridos em 32 indivíduos (43,84%, 32/73 indivíduos) e "Bronquite", que foi o segundo evento comum ocorrido em 11 indivíduos (15,07%, 11/73 indivíduos). Além disso, não houve reação adversa ao fármaco que sua causalidade não era negligenciável.

Eventos adversos pelo sistema de órgãos	Eventos adversos (taxas de incidentes)
---	--

Infecções e infestações (64,38%)	Nasofaringite (43,84%), bronquite (15,07%), faringotonsilite (1,37%), amigdalite aguda (1,37%), sinusite crônica (2,74%), terçol (2,74%), laringite (1,37%), otite média (2,74%), faringite (2,74%), amigdalite (1,37%), otite média aguda (1,37%), celulite infecciosa (1,37%), gengivite (1,37%), herpes zoster (1,37%), herpes oral (1,37%), sinusite (1,37%)
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino (10,96%)	Rinite alérgica (6,85%), asma (2,74%), hipertrofia tonsilar (1,37%)
Distúrbios gastrointestinais (10,96%)	Constipação (4,11%), cárie dentária (2,74%), enterite (1,37%), gastrite (1,37%), diarreia (1,37%), intussuscepção (1,37%), vômito (1,37%)
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos (4,11%)	Dermatite (2,74%), dermatite atópica (1,37%), eritema (1,37%)
Lesões, envenenamento e complicações de procedimentos (2,74%)	Entorse (1,37%), queimadura (1,37%)
Distúrbios gerais e condições do local de administração (1,37%)	Febre (1,37%)
Distúrbios do sistema nervoso (2,74%)	Convulsão (1,37%), dor de cabeça (1,37%), hipertonia (1,37%)
Distúrbios dos olhos (4,11%)	Conjuntivite alérgica (2,74%), ceratite (2,74%)
Distúrbios músculo-esqueléticos e dos tecidos conjuntivos (2,74%)	Mialgia (1,37%), dor na extremidade (1,37%)
Distúrbios reprodutivos e mamários (1,37%)	Balanite (1,37%)
Distúrbios do ouvido e labirinto (1,37%)	Vertigem (1,37%)
Investigações (1,37%)	Fosfatase alcalina no sangue aumentada (1,37%)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos) (1,37%)	Papilomas na pele (1,37%)

6. Linhas cantais laterais (linhas de pés de galinha)

A segurança do Botulim para uso na melhora temporária da aparência das linhas cantais laterais moderadas a graves foi avaliada em 240 pacientes adultos com idades entre 19 e 65 anos. (Informações de avaliação: estudo clínico fase I / III, randomizado, duplo cego, controle ativo, multicêntrico, Número de indivíduos: Grupo de tratamento com Botulim 119, grupo controle 121). Eventos adversos sem relação causal foram observados em 13,45% (16/119 indivíduos, 27 casos) dos indivíduos tratados com Botulim e 18,18% (22/121 indivíduos, 25 casos) dos indivíduos do grupo controle. Os eventos adversos avaliados como tendo uma relação causal com o tratamento foram observados em 1,68% (2/119 indivíduos, 2 casos) dos indivíduos tratados com Botulim e foram dor no local da injeção 0,84% (1 caso) e desconforto no local da injeção, 0,84% (1 caso) e todos foram classificados como leves em gravidade.

Evento adverso		Grupo que recebeu tratamento com Botulim	Grupo controle
		(119 pacientes)	(121 pacientes)
Sistema de órgãos	Termo preferencial	Taxas de incidentes (casos)	Taxas de incidentes (casos)
Desordens gerais e condições do local da administração	Desconforto no local da injeção	0,84% (1 caso)	-
	Dor no local da injeção	0,84% (1 caso)	-

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

10. SUPERDOSE

Os sinais e sintomas advindos de uma superdosagem podem não se manifestar imediatamente após a administração. Em caso de aplicação ou ingestão acidental, o paciente deverá ser clinicamente monitorado por várias semanas a fim de se detectar o aparecimento e/ou evolução de sinais e sintomas de fraqueza muscular, que podem ser em locais próximos ou distantes do local da aplicação.

A aplicação da toxina botulínica em músculos orbiculares pode reduzir o número de piscadas expondo a córnea, deficiências epiteliais persistentes e ulceração córnea, especialmente em pacientes com disfunções no nervo.

Doses excessivas podem produzir paralisia neuromuscular local, ou à distância, generalizada e profunda, além de ptose, diplopia, disfagia, disartria, fraqueza generalizada ou fálencia respiratória. Estes pacientes devem ser considerados para avaliação médica adicional e a terapia médica apropriada imediatamente instituída, a qual pode incluir hospitalização.

Se a musculatura orofaríngea e do esôfago for afetada, pode ocorrer aspiração levando à pneumonia aspirativa. Se os músculos respiratórios tornaram-se paralisados ou suficientemente enfraquecidos, intubação e respiração assistida podem ser necessárias até



total recuperação do quadro. Cuidados de apoio podem envolver a necessidade de traqueostomia e/ou ventilação mecânica prolongada, além de outros cuidados gerais de suporte.

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

II - DIZERES LEGAIS

Farm. Resp.: Eliza Yúkie Saito – CRF-SP nº 10.878

Registro M.S.: 1.1637.0143

Registrado por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0001-60

Rodovia Raposo Tavares

Km 30,5 - nº 2833 - Prédio 100

CEP 06705-030 – Cotia – SP

www.blau.com

Importado e Embalado por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0005-93

Rodovia Raposo Tavares

Km 30,5 - nº 2833 - Prédio 200

CEP 06705-030 - Cotia - SP

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Hugel, Inc.

Chuncheon - Coreia do Sul



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 10/04/2023.

XXXXXX-XX

Histórico de Alteração da 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
-	-	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/10/2020	3638541207	1922 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	10/04/2023	I- informações técnicas aos profissionais de saúde (1. Indicações)	VP/VPS	Todas
01/12/2022	5005637/22-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Adequação da DCB (RDC 469/21)	VP/VPS	Todas
			-	-	-	-	Adequação da numeração do controle interno da empresa para o versionamento de bulas.	VPS	Todas
03/10/2022	4772836/22-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/06/2022	4294794/22-4	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada	05/09/2022	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO Prazo de validade do produto acabado.	VP/VPS	Todas
			21/12/2020	4514039/20-1	1923 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária	05/09/2022	II - Dizeres Legais		
			n/a	n/a	n/a	n/a	Adequação de frase para o sistema Vigimed (RDC 406/20).	VPS	Todas

			n/a	n/a	n/a	n/a	Adequação da numeração do controle interno da empresa para o versionamento de bulas.	VPS	Todas
19/09/2019	2212531/19-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/08/2018 09/08/2018	0790691/18-9 0790679/18-0	1692 PRODUTO BIOLÓGICO - AMPLIAÇÃO DE USO 1922 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DE NOVA INDICAÇÃO TERAPÊUTICA	19/08/2019	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Todas
			15/08/2017	1723724/17-6	1922 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DE NOVA INDICAÇÃO TERAPÊUTICA	21/01/2019			
22/02/2018	0136704/18-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais	VPS	Todas
11/10/2017	2104887/17-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Posologia e Modo de Usar, Reações Adversas	VPS	Todas

08/09/2017	1914780/17-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Reações Adversas	VPS	Todas
17/08/2017	1733030/17-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos	VPS	Todas
15/02/2017	0257904/17-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos	VPS	Todas