

Modelo de Texto de Bula para Profissionais de Saúde

DYSPORT®
(toxina botulínica A)
Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda.
Pó liófilo injetável
300 U
500 U

DYSPORT®

toxina botulínica A

RESERVADO PARA USO HOSPITALAR OU CLÍNICA MÉDICA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

DYSPORT® somente deverá ser aplicado por especialistas experientes que tenham recebido orientação e treinamento para sua aplicação.

APRESENTAÇÕES

Pó liófilo injetável 300 U. Embalagem contendo 1 frasco-ampola.

Pó liófilo injetável 500 U. Embalagem contendo 1 frasco-ampola.

USO INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de DYSPORT® 300 U contém:

toxina botulínica A 300 U*

(Complexo toxina-hemaglutinina tipo A de *Clostridium botulinum*)

Excipientes: solução de albumina humana 20% e lactose.

Cada frasco-ampola de DYSPORT® 500 U contém:

toxina botulínica A 500 U*

(Complexo toxina-hemaglutinina tipo A de *Clostridium botulinum*)

Excipientes: solução de albumina humana 20% e lactose.

*As doses foram definidas em unidades Speywood. Uma unidade (U) é definida como a dose letal intraperitoneal média (DL₅₀) em camundongos. O frasco de DYSPORT® 500 U contém 4,35 ng de toxina botulínica A ^{1,2,3}, também chamada de carga protéica (a quantidade de neurotoxina efetivamente presente por frasco). Sendo assim, uma unidade (U) Speywood equivale a 0,0087 ng de toxina. Ou invertendo-se a proporção, cada nanograma de neurotoxina equivale à aproximadamente de 115 U Speywood.

ATENÇÃO: As unidades de DYSPORT® (unidades Speywood) são específicas para a preparação e não são intercambiáveis com outras preparações de toxina botulínica A.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

DYSPORT® está indicado para o tratamento de:

- distonia cervical / torcicolo espasmódico;
- blefaroespasma;
- espasmo hemifacial;
- hiperidrose axilar e palmar em adultos;
- linhas faciais hiperfuncionais, incluindo linhas glabellares ou latero-cantais;
- espasticidade de membros superiores e/ou inferiores, em pacientes adultos pós-AVC;
- deformidade em pé equino espástico em pacientes adultos com espasticidade pós-AVC;
- deformidade em pé equino dinâmico em pacientes pediátricos portadores de paralisia cerebral, com capacidade de deambulação (e idade superior a dois anos);
- espasticidade focal de membros superiores em pacientes pediátricos com paralisia cerebral (e idade superior a dois anos);
- incontinência urinária em adultos com hiperatividade neurogênica do detrusor devido à lesão da medula espinhal (traumática ou não traumática) ou esclerose múltipla, que realizam regularmente cateterismo intermitente limpo.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

DYSPORT® (toxina botulínica A) possui extensa literatura sobre suas aplicações terapêuticas. Representa recurso inestimável no tratamento da espasticidade, limitações e dor que acompanham o quadro clínico, incluindo os casos pediátricos (idade igual ou superior a dois anos) de deformidade em pé equino dinâmico e espasticidade focal de membros superiores em portadores de paralisia cerebral. É recurso amplamente documentado na terapia da hiperidrose e das linhas faciais hiperfuncionais, com poucos eventos adversos. Tem boa duração de ação, com efeitos reversíveis. Embora método simples, requer domínio técnico.

Distonia cervical / Torcicolo espasmódico

A toxina botulínica A (TBA) tem sido considerada como tratamento de escolha do **torcicolo espasmódico (distonia cervical)**. Os resultados dos estudos clínicos com DYSPORT®, envolvendo mais de 1.000 pacientes, mostram que houve redução máxima na dor intensa ou moderada de até 73% nos grupos tratados com até 1.000 U, comparado com 33% de resposta com placebo. Um estudo duplo-cego comparativo com triexifenidil⁴ mostrou que todos os pacientes tratados com DYSPORT® apresentaram melhora, com resultados significativamente melhores que os pacientes tratados com triexifenidil, nas escalas Tsui ($p < 0,001$) e Toronto Westerns (TWSTRS) ($p < 0,01$). Um estudo duplo-cego, randomizado, cruzado comparou DYSPORT® e outra TBA utilizando os escores de Tsui e de TWSTRS, os resultados mostraram que DYSPORT® foi significativamente mais eficaz tanto na melhora da distonia cervical quanto na dor, com um efeito mais duradouro, embora apresentasse incidência um pouco maior de eventos adversos.^{5,6} Jankovic J (2006)⁷, em um estudo de revisão e atualização, concluiu que a TBA preveniu contraturas e outras complicações da doença, como alterações degenerativas secundárias da coluna cervical e radiculopatias. Em longo prazo (pacientes tratados por até 20 anos), a duração da resposta se manteve, com mínimo risco de imunorresistência por anticorpos.

Blefaroespasma e Espasmo hemifacial

A TBA vem sendo utilizada com sucesso no tratamento de blefaroespasma e espasmo hemifacial com boa eficácia e segurança. Em um conjunto de 12 estudos clínicos, 875 pacientes com blefaroespasma e 507 com espasmo hemifacial

receberam DYSPORT® por até 16 cursos de tratamento durante 3 a 4 anos. Em *blefaroespasm*, houve melhora completa ou parcial em 91% dos pacientes, com duração consistente do efeito por 10-11 semanas. No *espasmo hemifacial* verificou-se redução de 75% nos movimentos anormais, que duraram em média 15 semanas. Truong D e cols. (2008)⁸ analisaram, em estudo multicêntrico, randomizado de larga escala, os efeitos do DYSPORT® (40, 80, 120 U/olho) no blefaroespasm essencial benigno bilateral, com melhora dos danos funcionais e redução da frequência e intensidade dos espasmos faciais *versus* grupo controle. Em nosso meio, Schellini AS e cols. (2006)⁹ relataram melhora significativa do espasmo hemifacial e do blefaroespasm em 91% dos pacientes ($p < 0,0001$). A maioria dos pacientes não apresentou reações adversas. Lasalvia CGG e cols. (2006) analisaram os custos do tratamento do blefaroespasm essencial benigno (BEB) e do espasmo hemifacial (EH) com DYSPORT® e concluíram que o procedimento possui excelente custo-benefício e promove melhora funcional significativa. O tratamento com a TBA também melhora significativamente a qualidade de vida e reduz a intensidade dos sintomas de depressão no blefaroespasm.^{10,11}

Hiperidrose palmar

Na *hiperidrose palmar primária*, um estudo duplo-cego, randomizado, comparativo de DYSPORT® com outra TBA, por via intradérmica, mostrou melhor performance de DYSPORT® no controle da sudorese (teste de Minor) em relação à basal (-78,6%; $p = 0,0002$) do que a outra TBA (-56,6%; $p = 0,003$) ao final do mês 1. Ao final do mês 3, os resultados permaneceram significantes (DYSPORT® -69,4% vs. basal; outra TBA -48,8% vs. basal). A duração dos efeitos positivos foi similar nos dois grupos: 17 semanas com DYSPORT® e 18 semanas com a outra TBA. Os eventos adversos locais foram mais frequentes com DYSPORT®.¹² Talarico-Filho S e cols. (2007)¹³ compararam DYSPORT® e outra TBA na hiperidrose axilar primária em um estudo duplo-cego, randomizado. Cada paciente recebeu 150 U de DYSPORT® em uma axila e 50 U de outra TBA na axila contralateral, sendo quantificada a sudorese pelo teste de Minor e gravimetria nos dias 0 e 15, ao final de 1 mês e de 1 ano. Após um mês, a taxa de sudorese foi reduzida em média de 97,7% para a outra TBA e de 99,4% para DYSPORT®, sem diferença estatística. A duração dos benefícios foi em média de 260 dias para a outra TBA e de 290 dias para DYSPORT®. Resultados similares foram reportados por outros pesquisadores.

Espasticidade de membros superiores e/ou inferiores

Uma revisão sobre o uso da TBA na *espasticidade*,¹⁴ abrangendo 50 estudos duplo-cegos e 150 estudos abertos, verificou que a toxina é parte importante do tratamento, além de segura e bem tolerada. Observou-se melhora dos movimentos ativos e passivos em 70 e 76% dos casos, respectivamente. A melhora funcional causada pela injeção é mais provável nos pacientes com alguma preservação do binômio musculatura agonista/antagonista. Os efeitos duram de 3 a 9 meses. As vantagens da injeção intramuscular de TBA para o tratamento da espasticidade incluem ausência de comprometimento sensorial, capacidade de atingir grupamentos musculares específicos, controle gradual destes músculos e poucos efeitos adversos. A média de eficácia em tratamentos prolongados foi de 65%, embora condições específicas como distonia focal de mãos demonstrem eficácia média de 83,5%. A melhora da dor, independente da função motora, foi reportada em 82,7% dos pacientes.

Na deformidade em *pé equino dinâmico* por espasticidade, em pacientes pediátricos com *paralisia cerebral* e deambulantes, DYSPORT® deve ser reservado a crianças maiores de 2 anos de idade e a centros hospitalares especializados, com equipe treinada. A redução do tônus ocorre, geralmente, dentro de 3 dias, e persiste por 2-4 meses. São apontadas melhoras relevantes e duradouras quando a aplicação da TBA é associada a outros tratamentos, como a fisioterapia.

A eficácia e a segurança do DYSPORT® no tratamento da *espasticidade do membro superior em crianças com paralisia cerebral* foram demonstradas em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego e controlado. O estudo avaliou 210 crianças entre 2 e 17 anos de idade com espasticidade de membro superior devido a paralisia cerebral [Escala de Ashworth modificada (MAS) ≥ 2], previamente tratadas ou não com toxina botulínica (66% tratadas), randomizadas nas quais foram aplicadas doses de 8 U/kg ($n = 69$) e 16 U/kg ($n = 70$) no grupo do músculo-alvo primário (*Primary Target Muscle Group* - PTMG) em comparação com um grupo de dose baixa de 2 U/kg. A idade mediana dos pacientes deste estudo foi de 9 anos (variação de 2 a 17 anos; 57% tinham entre 2 e 9 anos).

Não foi permitido administrar mais de 0,5 mL por local de injeção. No entanto, mais de um local de injeção por músculo foi permitido.²⁶

Pontuação da escala Ashworth modificada na mudança de PTMG para linha de base na semana 6 em pacientes pediátricos com espasticidade do membro superior (população mITT)			
	Grupo Controle	Grupos de tratamento	
	DYSPO[®]RT[®] 2 U/kg (N=69)	DYSPO[®]RT[®] 8 U/kg (N=69)	DYSPO[®]RT[®] 16 U/kg (N=70)
Linha de base			
Média (Desvio Padrão)	3.1 (0.3)	3.1 (0.3)	3.1 (0.5)
Semana 6			
Alteração da MMQ ^a desde a linha de base em PTMG ^b no MAS	-1.6	-2.0	-2.3
Diferença do controle em MMC ^a		-0.4	-0,7
valor-p ^c		0.0118 ^d	<0.0001
Semana 16			
Alteração da MMQ ^a desde a linha de base em PTMG ^b no MAS	-0.9	-1.2	-1.5
Diferença do controle em MMQ ^a		-0.3 ^d	-0.6 ^d

^a MMQ = Média dos Mínimos Quadrados

^b PTMG=Primary Targeted Muscle Group

^c valor-p é derivado da ANOVA na pontuação PGA classificada com tratamento, faixa etária na linha de base, status anterior ao tratamento com toxina botulínica na linha de base e centro como variáveis explicativas.

^d valor-p nominal <0.05

Avaliação Global do médico da resposta ao tratamento na semana 6 em pacientes pediátricos com espasticidade do membro superior (população mITT)			
	Grupo Controle	Grupos de tratamento	
	DYSPO[®]RT[®] 2 U/kg (N=68)	DYSPO[®]RT[®] 8 U/kg (N=69)	DYSPO[®]RT[®] 16 U/kg (N=70)
Semana 6			
Pontuação média (Desvio Padrão)	1.7 (0.9)	2.0 (0.9)	2.0 (0.9)
MMQ em MAS	1.8	2.0	2.0
Diferença do controle em MMQ		0.2	0.2
valor-p ^b		0.2043	0.1880
Semana 16			
Pontuação média (Desvio Padrão)	1.7 (1.0)	1.6 (1.1)	1.9 (1.2)
Média MMQ ^a em PGA	1.8	1.7	1.9
Diferença do controle em MMQ		-0.1	0.1
valor-p ^b		0.7001	0.4041

^aMMQ = Média dos Mínimos Quadrados

^bvalor-p é derivado da ANOVA na pontuação PGA classificada com tratamento, faixa etária na linha de base, status anterior ao tratamento com toxina botulínica na linha de base e centro como variáveis explicativas.

O desfecho de eficácia primário foi a alteração média em relação à visita basal em MAS em PTMG na semana 6. Os desfechos de eficácia secundários foram a pontuação média da Avaliação Global dos Médicos (PGA) e a pontuação média da Escala de Alcance de Objetivo (GAS) na semana 6.

Observou-se melhora da espasticidade do PTMG, avaliada pela escala de Tardieu. No PTMG de flexores do cotovelo, o ângulo de captura (Xv3) foi estatisticamente significativamente melhor em comparação com DYSPO[®]RT[®] 2 U/kg na semana 6 para ambos os grupos de tratamento de 8 e 16 U/kg e também na semana 16 para o grupo DYSPO[®]RT[®] 16 U/kg. Além disso, uma diminuição estatisticamente significativa em relação à visita basal

no grau de espasticidade (Y) nas semanas 6 e 16 foi observada para o grupo DYSPORT® 16 U/kg em comparação com DYSPORT® 2 U/kg. No PTMG de flexores do pulso, melhoras estatisticamente significativas em relação à visita basal em Xv3 e Y foram observadas no grupo DYSPORT® 16 U/kg em comparação com o grupo DYSPORT® 2 U/kg na semana 6, mas não para o grupo 8 U/kg.

Os pais preencheram o módulo específico da condição para paralisia cerebral no Inventário de Qualidade de Vida Pediátrica. Na semana 16, houve uma melhora estatisticamente significativa em relação à visita basal na fadiga ($p = 0,02531$) no grupo DYSPORT® 8 U/kg e no movimento e equilíbrio ($p = 0,02513$) no grupo 16 U/kg em comparação com grupo DYSPORT® 2 U/kg.

A maioria dos indivíduos tratados com DYSPORT® foi retirada na semana 28 (62,3% no grupo DYSPORT® 8 U/kg e 61,4% no grupo DYSPORT® 16 U/kg), embora mais de 24% dos indivíduos em ambos os grupos de tratamento ainda não apresentavam necessidade de novo tratamento até a semana 34. **Incontinência urinária por hiperatividade neurogênica do detrusor**

Dois estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, multicêntricos foram conduzidos em pacientes com incontinência urinária devido à hiperatividade neurogênica do detrusor. Todos os pacientes já estavam usando cateterismo para esvaziar regularmente a bexiga e haviam sido tratados de forma inadequada com terapias orais; pacientes não haviam sido tratados anteriormente com toxina botulínica ou com tratamento intradetrusor prévio. Em ambos os estudos, um total de 485 pacientes com lesão da medula espinhal ($N = 341$) ou com esclerose múltipla ($N = 144$) foram randomizados para receber DYSPORT® 600 U ($N = 162$), DYSPORT® 800 U ($N = 161$) ou placebo ($N = 162$). O tratamento foi administrado cistoscopicamente com 30 injeções intradetrusoras distribuídas uniformemente, evitando o trígono. Após o tratamento inicial, os pacientes poderiam receber tratamentos adicionais com DYSPORT® 600 U ou DYSPORT® 800 U conforme os critérios de retratamento.

O desfecho primário de eficácia foi a alteração dos episódios semanais de incontinência urinária em relação à visita basal até a semana 6. Os desfechos secundários incluíram a proporção de pacientes na semana 6 sem episódios de incontinência urinária (100% de redução), alteração em relação à visita basal até a semana 6 no volume por esvaziamento, intervalo de parâmetros urodinâmicos (cistometria de enchimento), questionário de qualidade de vida para pessoas com incontinência urinária (I-QOL; inclui comportamento limitador de evitação, impacto psicossocial e constrangimento social) e impressão global da resposta ao tratamento.

Para todos os desfechos de eficácia, os pacientes apresentaram uma resposta consistente no retratamento com DYSPORT®; havia 426, 217 e 76 indivíduos que receberam pelo menos 1, 2 e 3 tratamentos com DYSPORT®, respectivamente. A redução média nos episódios semanais de incontinência urinária na semana 6 ao longo dos ciclos DYSPORT® foi de -21,2 a -22,3 para DYSPORT® 600 U e -21,3 a -23,7 para DYSPORT® 800 U. O tempo mediano para retratamento foi de 39 a 47 semanas após o recebimento do tratamento inicial com DYSPORT®, embora mais de 40% dos pacientes não receberam novo tratamento em 48 semanas. O benefício adicional de DYSPORT® 800 U acima de 600 U foi sugerido para indivíduos com incontinência urinária basal mais alta ou MDP basal superior.²⁷⁻²⁸

Linhas faciais hiperfuncionais

De modo global, a experiência clínica e os estudos clínicos com uso de TBA para *rejuvenescimento facial* têm confirmado sua eficácia e segurança em longo prazo. Nas *linhas hiperfuncionais*, a TBA inibe a excitose da acetilcolina por 3 a 12 meses dependendo do tecido alvo. Baixas doses de toxina são usadas para suavizar as linhas faciais hiperpericríticas; isto é especialmente útil no terço superior da face. Blitzer A e cols. (1997)¹⁵ verificaram, em um estudo com 210 sítios faciais hiperfuncionais e 162 pacientes, que o efeito da toxina foi notado 24 a 72 horas após a injeção (com 95% de melhora cosmética) e persistiu por 3 a 6 meses. Bulstrode e Grobelaar (2002),¹⁶ em um estudo prospectivo em pacientes com linhas hiperfuncionais com um seguimento de um a três anos, demonstraram intervalos ideais de 3 a 6 meses. Os resultados de um estudo sobre uso de TBA como tratamento das *linhas verticais periorais* mostraram a suavização destas linhas, preenchimento/eversão dos lábios, e que 72% dos pacientes continuaram o tratamento.¹⁷ O rejuvenescimento da pele do pescoço com a aplicação de TBA é uma modalidade de tratamento minimamente invasiva, segura e eficaz, sendo alternativa ideal à ritidectomia (Brandt e Boker, 2004).¹⁸ Além disso, a toxina pode ser usada para corrigir o chamado “sorriso gengival”, bem como a assimetria do maxilar e da linha plasmal após ritidectomia.

As referências bibliográficas estão relacionadas ao final dessa bula.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

Grupo farmacoterapêutico: Relaxantes Musculares de Ação Periférica. Código ATC: M03AX01.

A toxina botulínica A (ou TBA) é uma endotoxina produzida por esporos germinativos e células em crescimento da bactéria *Clostridium botulinum*. É um dos mais potentes entre sete tipos imunologicamente distintos de neurotoxinas.

DYSPORT[®] (toxina botulínica A) é um complexo de toxina-hemaglutinina botulínica tipo A isolada e purificada de culturas de *Clostridium botulinum*. A hemaglutinina é uma proteína pesada, que estabiliza a toxina e não possui efeito terapêutico. A TBA é uma proteína composta de uma cadeia pesada e uma cadeia leve, ligadas através de ligações dissulfídicas (S-S). Liga-se às terminações pré-sinápticas do sistema nervoso central e inibe a liberação de acetilcolina mediada pelo íon cálcio dos nervos motores, levando a *paralisia flácida* dos músculos afetados. Após injeção intramuscular ou subcutânea, não se espera a sua presença no sangue periférico em níveis mensuráveis. As quantidades de neurotoxina administradas em cada sessão terapêutica não resultam, normalmente, em manifestações clínicas sistêmicas à distância, como fraqueza muscular, em pacientes sem outra disfunção neuromuscular.

MODO DE AÇÃO

A toxina botulínica A (ou TBA) é classificada como agente paralisante da função neuromuscular. O complexo toxina-hemaglutinina tipo A de *Clostridium botulinum* bloqueia a transmissão periférica colinérgica na junção neuromuscular através da ação pré-sináptica, em sítio proximal à liberação de acetilcolina. A toxina age dentro dos terminais nervosos, antagonizando eventos mediados pelo Ca²⁺ e que culminam na liberação do transmissor. A TBA não afeta a transmissão pós-ganglionar colinérgica ou simpática.

A ação da toxina inicia-se por rápida e intensa ligação à membrana do neurônio pré-sináptico. A seguir, ocorre o processo de internalização, em que a toxina atravessa a membrana pré-sináptica, ainda sem causar paralisia. Finalmente, a toxina inibe a liberação de acetilcolina mediada pelo Ca²⁺, diminuindo assim o potencial final da placa e provocando a paralisia.

A recuperação da transmissão do impulso ocorre gradualmente quando novos terminais nervosos se desenvolvem e é restabelecido contato com a placa motora - um processo que requer de 6 a 8 semanas em modelos animais.

Após a injeção intradetrusora para o tratamento da hiperatividade neurogênica do detrusor, a toxina afeta as vias eferentes da atividade do detrusor por meio da inibição da liberação de acetilcolina. Além disso, a toxina pode inibir neurotransmissores aferentes e vias sensoriais.

No tratamento das linhas glabulares, o efeito clínico se desenvolve 48 horas após a aplicação. O efeito máximo ocorre um mês após a aplicação e o tempo de ação varia de 3 a 7 meses aproximadamente. Os resultados dos estudos clínicos demonstraram consistentemente a eficácia de DYSPORT[®] na redução da intensidade das linhas glabulares.

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Estudos farmacocinéticos com TBA em modelos animais apresentam dificuldades de realização devido à alta potência, às pequenas doses envolvidas, ao elevado peso molecular do composto (150 kDa) e à dificuldade de marcar a toxina para produzir uma atividade específica suficientemente elevada. Estudos usando toxina marcada com I¹²⁵ mostraram que a ligação ao receptor é específica e saturável, e a alta densidade dos receptores da toxina é um fator que contribui para sua potência elevada. Estudos em macacos demonstraram que, em doses baixas, houve início de efeito entre 2 e 3 dias, observando-se efeito máximo 5 a 6 dias após a injeção. A duração da ação, medida através de alterações do alinhamento ocular e da paralisia muscular, variou entre 2 semanas e 8 meses. Este modelo é observado também no homem, sendo atribuído ao processo de ligação, internalização e mudanças na junção neuromuscular.

4. CONTRAINDICAÇÕES

DYSPORT® está contraindicado para indivíduos com hipersensibilidade conhecida à toxina botulínica A ou a qualquer outro componente da formulação, e também para pacientes com infecção do trato urinário no momento do tratamento da incontinência urinária devido à hiperatividade neurogênica do detrusor

DYSPORT® também é contraindicado em caso de infecção no local da aplicação.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Proporcionalidade: tal como se aplica aos agentes biológicos em geral, não é possível estabelecer com exatidão uma proporcionalidade entre as diferentes neurotoxinas botulínicas (TBA) comercializadas. Como as apresentações comerciais de TBA têm diferentes dimensões, pesos moleculares, envoltórios proteicos, formas de armazenamento, diluição, comportamento farmacocinético e doses de administração, as unidades são específicas para cada toxina, e expressam unidades de potência específicas de cada preparação. Evidências sugerem que a proporcionalidade convencionalmente empregada no passado para a TBA 500 U Speywood (razão de 3:1 ou maior) possa ser inadequada e excessiva, porquanto motivada por estudos com amostras populacionais não significativas, e que proporcionalidades entre 1,5 e 2,5:1 poderiam ter maior respaldo clínico. Ademais, evidências sugerem maior duração de efeitos para a apresentação de TBA de 500 U, ainda demandando estudos de porte. O consenso atual é que as apresentações comercialmente disponíveis não são comparáveis por qualquer algoritmo específico, e que a avaliação médica e a resposta clínica individual devem orientar a terapêutica ¹⁹⁻²⁵

A eficácia e a segurança de DYSPORT® dependem do armazenamento adequado do medicamento, seleção correta da dose e técnicas apropriadas de reconstituição e administração, vide Posologia e Modo de usar.

Uma avaliação cautelosa deve ser feita antes de nova aplicação em pacientes que apresentaram reação alérgica prévia. Os riscos de nova reação alérgica devem ser avaliados frente aos benefícios esperados para o tratamento. Como qualquer outro medicamento de origem biológica, a aplicação de DYSPORT® pode provocar reações anafiláticas. Por isso, devem estar disponíveis as medicações para combatê-las.

Foram relatados eventuais efeitos adversos resultantes da distribuição dos efeitos da toxina para locais distantes do local de administração. Os pacientes tratados com doses terapêuticas podem apresentar fraqueza muscular excessiva. O risco de ocorrência de tais efeitos indesejáveis pode ser reduzidos não se excedendo a dose recomendada e pelo uso da menor dose eficaz.

DYSPORT® deve ser usado com cautela e sob cuidadosa supervisão em pacientes com evidências subclínicas ou clínicas de deficiência na transmissão neuromuscular (e.g. miastenia grave). Tais pacientes podem apresentar sensibilidade aumentada a toxina botulínica A, que pode resultar em fraqueza muscular excessiva.

Pacientes idosos (≥ 65 anos): A experiência clínica não identificou diferenças na resposta entre pacientes idosos e pacientes adultos jovens. Em geral, pacientes idosos devem ser observados para avaliar sua tolerabilidade ao DYSPORT®, devido à maior frequência de risco de quedas, doença concomitante e outras terapias medicamentosas. Estudos clínicos controlados com placebo, em que pacientes foram tratados para espasticidade dos membros inferiores, 6,3% e 3,7% sofreram queda no grupo DYSPORT® e no grupo placebo, respectivamente.

DYSPORT® deve ser administrado com cautela a pacientes com problemas respiratórios ou de deglutição, pois estes problemas podem piorar se a toxina atingir os músculos relevantes. Broncoaspiração ocorreu em raros casos, e é um risco em pacientes portadores de patologia respiratória crônica. Nesses pacientes, o tratamento deve ser administrado sob controle de um especialista e apenas se o benefício esperado para o tratamento superar o risco.

Os pacientes e seus cuidadores devem ser alertados sobre a necessidade de tratamento médico imediato em caso de problemas respiratórios, de deglutição ou fala.

Foram relatados casos muito raros de óbito, ocasionalmente num contexto de disfagia, pneumopatia e/ou em pacientes com astenia significativa, após o tratamento com toxina botulínica A ou tipo B.

Foram relatados casos de secura nos olhos com o uso de DYSPO[®] no tratamento de linhas glabellares e laterocantais, blefarospasmo e espasmo hemifacial (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Pode ocorrer produção reduzida de lágrimas, piscar reduzido e distúrbio da córnea com o uso de toxinas botulínicas, incluindo DYSPO[®].

Para o tratamento de pacientes com paralisia cerebral, DYSPO[®] somente deve ser usado a partir de 2 anos de idade. A posologia e a frequência de administração recomendadas para DYSPO[®] não devem ser ultrapassadas.

Pode ocorrer disreflexia autonômica associada ao procedimento para o tratamento da hiperatividade neurogênica do detrusor. Pode ser necessária atenção médica imediata.

Raramente foi observada formação de anticorpos contra a toxina botulínica em pacientes em uso de DYSPO[®]. Clinicamente, a existência de quantidades significativas de anticorpos neutralizantes pode ser presumida pela deterioração substancial da resposta terapêutica e/ou pela necessidade constante de aumento das doses.

Os médicos que fizerem uso de DYSPO[®] em seus pacientes devem conhecer profundamente a anatomia e a fisiologia neuromuscular, bem como estar a par de quaisquer alterações anatômicas que potencialmente podem ocorrer após procedimentos cirúrgicos anteriores. Devem conhecer técnicas-padrão de eletromiografia (EMG).

É essencial conhecer a anatomia facial do paciente antes de administrar DYSPO[®] para correção de linhas glabellares. Deve ser considerada a possibilidade de assimetria facial, ptose, dermatocalasia excessiva, cicatrizes, bem como quaisquer alterações em relação a essa anatomia como resultado de intervenções cirúrgicas prévias.

Os pacientes a serem tratados quanto a linhas hiperfuncionais na região glabellar devem ser cuidadosamente avaliados e desencorajados a prosseguir com o tratamento, caso as linhas hiperfuncionais não sejam causadas pela contratura dos músculos subjacentes.

Recomenda-se que o frasco-ampola de DYSPO[®] seja usado para tratar um único paciente, durante uma única sessão. Qualquer resíduo remanescente do produto que não tenha sido utilizado deve ser descartado. Precauções específicas devem ser tomadas para o preparo e a administração do produto, a inativação e o descarte de qualquer solução reconstituída não utilizada.

Tal como outras toxinas botulínicas, este produto contém uma pequena quantidade de albumina humana. O risco de transmissão de infecção viral não pode ser excluído com absoluta certeza, no caso do uso de sangue humano ou derivados.

Nos casos de hiperidrose, antes do início do tratamento, deve-se considerar causas secundárias como menopausa, obesidade, uso de drogas (*e.x.* antidepressivos), distúrbios endócrinos (*e.x.* hipoglicemia, hipertireoidismo, feocromocitoma), distúrbios neurológicos com desregulação autonômica e psiquiátricos (*e.x.* fobia social).

O uso de DYSPO[®] em pacientes com insuficiência hepática ou renal não costuma demandar redução de dose.

Como qualquer injeção intramuscular, DYSPO[®] deve ser usado somente quando estritamente necessário em pacientes com tempo de sangramento prolongado, infecção ou inflamação local na área a ser injetada. Cuidados especiais devem ser tomados nos pacientes portadores de coagulopatia ou em uso de anticoagulantes.

Deve-se ter cautela quando DYSPO[®] for utilizado em músculos que apresentam fraqueza ou atrofia excessiva.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas: há um risco potencial de fraqueza muscular ou distúrbios visuais que, se ocorrer, pode temporariamente prejudicar a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Gravidez, lactação e fertilidade:

Categoria de risco na gravidez C - **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas, sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Existem dados de segurança limitados quanto ao uso do complexo toxina-hemaglutinina tipo A de *Clostridium botulinum* em mulheres grávidas. Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos durante a gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal, a não ser os relacionados com

a intoxicação materna causada por altas doses. Não existem dados clínicos sobre o efeito de DYSPO[®] na fertilidade.

DYSPO[®] só deve ser usado por mulheres grávidas se o benefício esperado do tratamento justificar qualquer risco potencial ao conceito. A prescrição a mulheres grávidas deve ser feita com extrema cautela.

Não se sabe se o complexo toxina-hemaglutinina tipo A de *Clostridium botulinum* é excretado através do leite humano. Não foi estudada a excreção deste complexo através do leite, em animais. Não é recomendado o uso durante a lactação.

Não existem dados clínicos sobre a utilização de DYSPO[®] e seu efeito na fertilidade. Não há evidências de efeito direto de DYSPO[®] na fertilidade em estudos com animais.

Dados de segurança pré-clínica:

Os estudos de toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos tratados com complexo toxina-hemaglutinina tipo A de *Clostridium botulinum* através de uma injeção intramuscular diária, em doses de 79 unidades/kg e 42 unidades/kg (em ratos e coelhos, respectivamente), não resultaram em toxicidade embrionária/fetal. Foi observada toxicidade materna grave, associada à perda do implante embrionário, com doses mais elevadas, em ambas as espécies. O complexo não demonstrou atividade teratogênica em ratos e coelhos, e nenhum efeito foi observado no pré- e pós-natal na geração F1 de ratos. A fertilidade dos machos e fêmeas foi comprometida devido à redução do acasalamento, secundária à paralisia muscular, em doses elevadas.

Em um estudo de toxicidade crônica realizado em ratos com até 12 unidades/animal, não houve evidência de toxicidade sistêmica. Efeitos na reprodução e na toxicidade crônica dos estudos não clínicos limitaram-se a alterações nos músculos injetados, em linha com o mecanismo de ação do complexo.

Em um estudo de toxicidade juvenil, os ratos tratados semanalmente a partir da idade de desmame no dia 21 pós-natal até 13 semanas de idade (comparáveis a crianças de 2 anos de idade) até a idade adulta jovem (11 administrações por 10 semanas, até a dose total de aproximadamente 33U/kg) não mostraram efeitos adversos no crescimento pós-natal (incluindo avaliação esquelética), desenvolvimento reprodutivo, neurológico e neuro-comportamental.

Não houve irritação ocular após a administração do complexo em olhos de coelhos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os efeitos da toxina botulínica A podem ser potencializados por fármacos que interfiram direta ou indiretamente com a função neuromuscular e, portanto, tais medicamentos devem ser usados com precaução em pacientes tratados com toxina botulínica.

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

A alimentação não interfere nos efeitos de DYSPO[®].

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação: Conservar entre +2°C e +8°C (sob refrigeração). Não congelar.

Uma vez que o produto não contém um agente antimicrobiano, sob o ponto de vista microbiológico, é recomendado que o produto seja usado imediatamente após a reconstituição. **Entretanto, após o preparo, se mantido sob refrigeração (entre +2°C e +8°C), o produto mantém sua estabilidade por até 24 horas.** O medicamento reconstituído não deve ser congelado. Recomenda-se que o batoque do frasco de DYSPO[®] seja perfurado apenas uma vez, pois este componente não foi projetado para penetrações repetidas da agulha.

Prazo de validade: 24 meses contados a partir da data de fabricação.

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

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

Características físicas e organolépticas: **Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

DYSPORT® é apresentado como um pó líofilo branco, cujos grânulos são sólidos, uniformes e sem corpos estranhos. Após reconstituição com solução salina 0,9% (soro fisiológico) obtém-se um líquido claro e incolor.

O frasco-ampola de DYSPORT® não contém vácuo, apenas um gradiente diferencial de pressão mínimo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

As unidades Speywood são exclusivas para DYSPORT® e não são intercambiáveis com outras preparações contendo toxina botulínica.

Vias de administração: Intramuscular, subcutânea ou intradérmica, conforme a indicação terapêutica. O uso de via de administração não aprovada para a indicação terapêutica pretendida poderá causar transtornos neuromusculares graves.

As instruções de reconstituição são específicas para cada frasco-ampola de 300 unidades e frasco-ampola de 500 unidades. Esses volumes produzem concentrações específicas para o uso para cada indicação, exceto para a indicação de incontinência urinária por hiperatividade neurogênica do detrusor para a qual existem instruções específicas (consulte abaixo).

DYSPORT® deverá ser reconstituído com solução salina 0,9% (soro fisiológico), conforme descrito nas Tabelas de Diluição abaixo, de acordo com a técnica do profissional e a clínica do paciente.

Tabela de Diluição de **DYSPORT® 300 U** e concentrações resultantes:

<i>Volume de Diluição (300 U)</i>	<i>Concentração (U/0,1 mL)</i>
0,6 mL	50 U/ 0,1 mL
1,0 mL	30 U/ 0,1 mL
1,2 mL	25 U/ 0,1 mL
1,5 mL	20 U/ 0,1 mL
2,0 mL	15 U/ 0,1 mL
3,0 mL	10 U/ 0,1 mL

Tabela de Diluição de **DYSPORT® 500 U** e concentrações resultantes:

<i>Volume de Diluição (500 U)</i>	<i>Concentração (U/0,1 mL)</i>
1,0 mL	50 U/ 0,1 mL
2,0 mL	25 U/ 0,1 mL
2,5 mL	20 U/ 0,1 mL
3,0 mL	16,6 U/ 0,1 mL

Instruções de diluição para incontinência urinária devido à hiperatividade neurogênica do detrusor:

O resultado geral após a preparação é ter os 15 mL necessários de DYSPORT® reconstituídos para injeção, divididos igualmente entre duas seringas de 10 mL, com cada seringa contendo 7,5 mL de DYSPORT® reconstituído na mesma concentração.

Após reconstituição na seringa, o produto deve ser usado imediatamente e qualquer produto não utilizado que permaneça nos frascos-ampola deve ser descartado. Apenas os frascos-ampola de DYSPO[®] de 300 U ou 500 U devem ser usados.

Instruções de diluição usando frascos-ampola de 500 U

- Para uma dose de 600 U: Reconstituir dois frascos-ampola de 500 U cada com 2,5 mL de solução fisiológica sem conservantes (cloreto de sódio a 0,9% para injeção). Na primeira seringa de 10 mL, retire 1,5 mL do primeiro frasco-ampola e na segunda seringa de 10 mL retire 1,5 mL do segundo frasco-ampola. Conclua a reconstituição adicionando 6 mL da solução fisiológica em ambas as seringas e misture suavemente.

Isso resultará em duas seringas de 10 mL, cada uma contendo 7,5 mL, fornecendo um total de 600 U de DYSPO[®] reconstituído.

- Para uma dose de 800 U: Reconstituir dois frascos-ampola de 500 U cada com 2,5 mL de solução fisiológica sem conservantes (cloreto de sódio a 0,9% para injeção). Na primeira seringa de 10 mL, retire 2 mL do primeiro frasco-ampola e na segunda seringa de 10 mL retire 2 mL do segundo frasco-ampola. Conclua a reconstituição adicionando 5,5 mL da solução fisiológica em ambas as seringas e misture suavemente.

Isso resultará em duas seringas de 10 mL, cada uma contendo 7,5 mL, fornecendo um total de 800 U de DYSPO[®] reconstituído.

Instruções de diluição usando frascos-ampola de 300 U

- Para uma dose de 600 U: Reconstituir dois frascos-ampola de 300 U cada com 1,5 mL de solução fisiológica sem conservantes (cloreto de sódio a 0,9% para injeção). Na primeira seringa de 10 mL, retire o total de 1,5 mL do primeiro frasco-ampola e na segunda seringa de 10 mL retire o total de 1,5 mL do segundo frasco-ampola. Conclua a reconstituição adicionando 6 mL da solução fisiológica em ambas as seringas e misture suavemente.

Isso resultará em duas seringas de 10 mL, cada uma contendo 7,5 mL, fornecendo um total de 600 U de DYSPO[®] reconstituído.

- Para uma dose de 800 U: Reconstituir três frascos-ampola de 300 U cada com 1,5 mL de solução fisiológica sem conservantes (cloreto de sódio a 0,9% para injeção). Na primeira seringa de 10 mL, retire o total de 1,5 mL do primeiro frasco-ampola e 0,5 mL do segundo frasco-ampola. Na segunda seringa de 10 mL, retire 0,5 mL do segundo frasco-ampola e o total de 1,5 mL do terceiro frasco-ampola. Conclua a reconstituição adicionando 5,5 mL da solução fisiológica em ambas as seringas e misture suavemente.

Isso resultará em duas seringas de 10 mL, cada uma contendo 7,5 mL, fornecendo um total de 800 U de DYSPO[®] reconstituído.

Instruções de diluição usando combinação frascos-ampola de 500 U e 300 U (aplicável apenas para dose de 800 U)

- Para uma dose de 800 U: Reconstituir o frasco-ampola de 500 U com 2,5 mL de solução fisiológica sem conservantes (cloreto de sódio a 0,9% para injeção) e o frasco-ampola de 300 U com 1,5 mL de solução fisiológica sem conservantes. Na primeira seringa de 10 mL, retire 2 mL do frasco-ampola de 500 U. Na segunda seringa de 10 mL, retire o restante de 0,5 mL do frasco-ampola de 500 U e o total de 1,5 mL do frasco-ampola de 300 U. Conclua a reconstituição adicionando 5,5 mL da solução fisiológica em ambas as seringas e misture suavemente.

Isso resultará em duas seringas de 10 mL, cada uma contendo 7,5 mL, fornecendo um total de 800 U de DYSPO[®] reconstituído.

Aspecto do produto após reconstituição: solução límpida e incolor, isenta de partículas.

Instruções de uso:

A porção central da tampa de borracha deve ser limpa com álcool imediatamente antes de inserir a agulha estéril. Cada frasco-ampola tem capacidade máxima de 3 mL.

Instruções de descarte:

VPS V06T

A toxina botulínica A é muito suscetível ao calor e certos produtos químicos. Qualquer derramamento deve ser limpo usando um material absorvente embebido em solução de hipoclorito diluída (no caso de produto liofilizado ou superfície seca) ou com material absorvente seco (no caso de produto reconstituído). Se um frasco-ampola quebrar, proceder como indicado acima. Recolher cuidadosamente os cacos de vidro e limpar, evitando qualquer corte na pele. Se o produto entrar em contato com a pele, lavar com solução de hipoclorito diluída e enxaguar abundantemente com água. Se o produto entrar em contato com os olhos, enxaguar abundantemente com água ou solução de enxágue específica para olhos. Todos os materiais contaminados devem ser devidamente descartados.

Insuficiência renal: não é relevante uma vez que o medicamento é administrado localmente e não sofre metabolismo sistêmico.

Insuficiência hepática: não é relevante uma vez que o medicamento é administrado localmente e não sofre metabolismo sistêmico.

Espasticidade focal de membros superiores e/ou membros inferiores em adultos e crianças acima de 2 anos – orientações gerais

- A dose em sessões de tratamento inicial e sequencial deve ser adaptada ao indivíduo com base no tamanho, número e localização dos músculos envolvidos, gravidade da espasticidade, presença de fraqueza muscular local, resposta do paciente ao tratamento anterior e/ou histórico de eventos adversos.
- Embora a localização real dos locais de injeção possa ser determinada por palpação, recomenda-se o uso de uma técnica guiada de orientação de injeção, como eletromiografia, estimulação elétrica ou ultrassom para direcionar os locais de injeção.
- A dose inicial deve ser reduzida se houver evidências que sugiram risco de fraqueza excessiva dos músculos alvo, como por exemplo, pacientes em que os músculos alvo são pequenos ou em que foram administradas injeções em outros grupos musculares.
- A melhora clínica pode ser esperada dentro de duas semanas após o tratamento. As injeções podem ser repetidas a cada 12 a 16 semanas, ou conforme necessário para manter resposta adequada, mas não mais frequentemente do que a cada 12 semanas. Para espasticidade focal de membros superiores na paralisia cerebral pediátrica, o tratamento de repetição não deve ser administrado antes de 16 semanas após o tratamento anterior.
- *Crianças:* A segurança e a eficácia de DYSPORT® no tratamento da espasticidade de membros inferiores e superiores pós-AVC não foram demonstradas em crianças.
- **Método de administração:** A solução reconstituída deve ser administrada por **injeção intramuscular**. Não se deve administrar mais do que 1 ml (adultos) e 0,5 ml (crianças) em qualquer local de injeção única

a) Espasticidade de membros inferiores (incluindo pós-AVC) – Uso adulto, uso intramuscular

Posologia: A dose recomendada é de até 1.500 unidades Speywood no total, distribuídas entre os músculos gastrocnêmio e sóleo, embora injeções no músculo tibial posterior e outros também possam ser consideradas. A dose máxima administrada não deve exceder 1.500 unidades.

A tabela a seguir exemplifica doses para outros grupos musculares, se clinicamente adequado:

Doses usuais de DYSPO[®]RT injetadas em músculos dos membros inferiores

[Essas doses podem ser diminuídas ou aumentadas em função dos fatores já mencionados]

Músculo	Doses recomendada de DYSPO[®]RT	Pontos de Aplicação
Gastrocnêmio		
Cabeça medial*	100 – 450 U	1 – 3
Cabeça lateral*	100 – 450 U	1 – 3
Sóleo*	300 – 550 U	2 – 4
Tibial Posterior	100 – 250 U	1 – 3
Flexor Longo dos Artelhos	50 – 200 U	1 – 2
Flexor Curto dos Artelhos	50 – 200 U	1 – 2
Flexor Longo do Hálux	50 – 200 U	1 – 2
Flexor Curto do Hálux	50 – 100 U	1 – 2
Adutor Magno	100 – 300 U	1 – 3
Adutor Longo	50 – 150 U	1 – 2
Adutor Curto	50 – 150 U	1 – 2
Grácil	100 – 200 U	1 – 3
Isquiotibiais	100 – 400 U	1 – 3
Reto Femoral	100 – 400 U	1 – 3
Glúteo Máximo	100 – 400 U	1 – 2
Glúteo Mínimo	120 - 180 U	1

A dose máxima total por sessão de tratamento é 1500 U

* Grupo muscular alvo primário para o tratamento da espasticidade do tornozelo

b) Espasticidade de membros superiores (incluindo pós-AVC) – Uso adulto, uso intramuscular

Posologia: A dose recomendada é de até 1.000 unidades Speywood, distribuídas entre os cinco músculos a seguir: flexor profundo dos dedos (FDP), flexor superficial dos dedos (FDS), flexor ulnar do carpo (FCU); flexor radial do carpo (FCR) e bíceps braquial (BB). A dose máxima administrada não deve exceder 1.000 unidades.

Todos os músculos, exceto o bíceps braquial (BB), podem ser injetados em um único ponto. O bíceps, porém, pode ser injetado em dois pontos. A distribuição da dose recomendada (em unidades Speywood) está relacionada abaixo:

BB	FDP	FDS	FCU	FCR	Total
300 - 400	150	150 - 250	150	150	1.000

Doses superiores a 1.000 U e até 1.500 U podem ser administradas quando os músculos do ombro também são injetados. Doses superiores a 1.500 unidades de DYSPO[®]RT não foram investigadas para o tratamento da espasticidade do membro superior em adultos.

A melhora clínica pode ser esperada dentro de duas semanas após a injeção. A maioria dos pacientes em estudos clínicos foi retratada entre 12 e 16 semanas; no entanto, alguns pacientes tiveram uma duração mais longa de resposta, ou seja, 20 semanas. O grau e o padrão de espasticidade muscular no momento da reinjeção pode necessitar de alterações na dose de DYSPO[®]RT e nos músculos a serem injetados.

Método de administração: A solução reconstituída deve ser administrada por injeção intramuscular. A tabela a seguir exemplifica doses para outros grupos musculares, se clinicamente adequado:

Doses usuais de DYSPO[®]RT injetadas em músculos dos membros superiores

[Essas doses podem ser diminuídas ou aumentadas em função dos fatores já mencionados]

Músculos Injetados	Doses recomendadas de DYSPO [®] RT (U)	Pontos de Aplicação
Grande Dorsal	150 – 300 U	2 – 3
Peitoral Maior*	150 – 300 U	1 – 2
Redondo Maior	90 – 150 U	1
Redondo Menor*	60 – 120 U	1
Deltoide*	150 – 300 U	1 – 2
Bíceps Braquial	200 – 400 U	2 – 4
Tríceps Braquial	150 – 300 U	2 – 3
Braquiorradial	100 – 200 U	1
Braquial	200 – 400 U	2 – 4
Subescapular	150 – 300 U	2 – 3
Pronador Redondo	100 – 200 U	1
Pronador Quadrado	60 – 90 U	1
Flexor Ulnar do Carpo	100 – 200 U	1 – 2
Extensor do Punho*	30 – 100 U	1 – 2
Flexor Radial do Carpo	100 – 200 U	1 – 2
Palmar Longo*	60 – 150 U	1 – 2
Flexor Superficial dos Dedos	100 – 200 U	1 – 2
Flexor Profundo dos Dedos	100 – 200 U	1 – 2
Flexor Longo do Polegar	100 – 200 U	1
Oponente do Polegar	30 – 60 U	1
Adutor do Polegar	25 – 50 U	1
Intrínsecos da Mão (Lumbricais – por músculo)	15 – 20 U	1

A dose máxima total por tratamento é 1000 U, ou 1500 U se a aplicação for feita nos músculos do ombro

* Músculos pouco injetados.

c) Espasticidade focal de membros inferiores na paralisia cerebral pediátrica (deformidade em pé equino dinâmico em pacientes pediátricos portadores de paralisia cerebral, com capacidade de deambulação (e idade superior a dois anos) - Uso intramuscular

Posologia: A dose total máxima de DYSPO[®]RT administrada por sessão de tratamento não deve exceder 15 U/kg para injeções unilaterais de membros inferiores ou 30 U/kg para injeções bilaterais. Além disso, a dose total de DYSPO[®]RT por sessão de tratamento não deve exceder 1000 unidades ou 30 U/kg, o que for menor. A dose total administrada deve ser dividida entre os músculos espásticos afetados do(s) membro(s) inferior(es). Quando possível, a dose deve ser distribuída em mais de 1 local de injeção em qualquer músculo isolado. Não mais do que 0,5 ml de DYSPO[®]RT devem ser administrados em qualquer local de injeção.

Dose de DYSPO[®]RT por Músculo para Espasticidade do Membro Inferior Pediátrico		
Músculo	Faixa de Dose Recomendada por músculo por perna (U/kg de peso corporal)	Número de locais de injeção por músculo
Distal		
Gastrocnêmio	5 a 15 U/kg	Até 4
Sóleo	4 a 6 U/kg	Até 2
Tibial posterior	3 a 5 U/kg	Até 2
Proximal		
Isquiotibiais	5 a 6 U/kg	Até 2

Adutores de quadril	3 a 10 U/kg	Até 2
Dose Total	Até 15 U/kg/perna, se injetada apenas nos músculos distais, apenas nos músculos proximais ou multinível (músculos distais e proximais)	

A maioria dos pacientes em estudos clínicos foi retratada entre 16 e 22 semanas; no entanto, alguns pacientes tiveram uma duração de resposta mais longa, ou seja, 28 semanas. O grau e o padrão de espasticidade muscular no momento da reinjeção podem necessitar de alterações na dose de DYSPORT® e nos músculos a serem injetados.

d) Espasticidade focal de membros superiores na paralisia cerebral pediátrica – Uso intramuscular

Posologia: A dose total máxima de DYSPORT® administrada por sessão de tratamento ao se injetar unilateralmente não deve exceder 16 U/kg ou 640 U, a que for mais baixa. Ao se injetar bilateralmente, a dose máxima de DYSPORT® por sessão de tratamento não deve exceder 21 U/kg ou 840 U, a que for menor. A dose total a ser administrada deve ser dividida entre os músculos espásticos afetados do(s) membro(s) superior(es). Veja abaixo a tabela para a dose recomendada:

Dose de DYSPORT® por Músculo para Espasticidade do Membro Superior Pediátrico		
Músculo	Faixa de Dose Recomendada por músculo por membro superior (U/kg peso corporal)	Número de locais de injeção por músculo
Braquial	3 a 6 U/kg	Até 2
Braquiorradial	1,5 a 3 U/kg	1
Bíceps braquial	3 a 6 U/kg	Até 2
Pronador redondo	1 a 2 U/kg	1
Pronador quadrado	0,5 a 1 U/kg	1
Flexor radial do carpo	2 a 4 U/kg	Até 2
Flexor ulnar do carpo	1,5 a 3 U/kg	1
Flexor profundo dos dedos	1 a 2 U/kg	1
Flexor superficial dos dedos	1,5 a 3 U/kg	Até 4
Flexor longo do polegar	1 a 2 U/kg	1
Flexor curto do polegar / oponente do polegar	0,5 a 1 U/kg	1
Adutor do polegar	0,5 a 1 U/kg	1
Peitoral maior	2,5 a 5 U/kg	Até 2
Dose total	Até 16 U/kg em um único membro superior (e não superior a 21 U/kg, se forem injetados ambos os membros superiores)	

O tratamento de repetição de DYSPORT® deve ser administrado quando o efeito do tratamento anterior tiver diminuído, mas não antes de 16 semanas após o tratamento anterior. A maioria dos pacientes no estudo clínico foi tratada novamente entre 16 - 28 semanas; no entanto, alguns pacientes tiveram maior duração de resposta, de 34 semanas ou mais. O grau e o padrão de espasticidade muscular no momento da repetição de injeção podem exigir alterações na dose de DYSPORT® e nos músculos a serem injetados.

e) Espasticidade focal nos membros superiores e inferiores em pacientes pediátricos com paralisia cerebral, com idade igual ou superior a 2 anos – Uso intramuscular

Posologia: Ao se tratar espasticidade superior e inferior combinada em crianças com idade igual ou superior a 2 anos, consultar a seção de posologia para a indicação individual, ou seja, tratamento da espasticidade focal dos membros superiores ou membros inferiores em pacientes pediátricos com paralisia cerebral, com idade igual ou superior a 2 anos.

A dose de DYSPORT® a ser injetada para tratamento concomitante não deve exceder uma dose total por sessão de tratamento de 30 U/kg ou 1.000 U, a que for mais baixa.

O tempo ideal para a repetição do tratamento deve ser selecionado com base no progresso e na resposta individual ao tratamento. Vide orientações gerais.

Método de administração: Ao se tratar espasticidade superior e inferior combinada associada a paralisia cerebral em crianças, consultar a seção de método de administração para a indicação individual, ou seja, tratamento da espasticidade focal dos membros superiores ou membros inferiores em pacientes pediátricos com paralisia cerebral, com idade igual ou superior a 2 anos.

Distonia cervical / Torcicolo espasmódico, espasmo hemifacial e blefaroespasmo – orientações gerais

- As injeções podem ser repetidas a cada 12 semanas (espasmo hemifacial e blefaroespasmo) a 16 semanas (distonia cervical/torcicolo espasmódico), ou conforme necessário para manter resposta adequada, mas não mais frequentemente do que a cada 12 semanas.
- *Crianças:* A segurança e a eficácia de DYSPORT® no tratamento do torcicolo espasmódico, blefaroespasmo e espasmo hemifacial não foram demonstradas em crianças.

f) Distonia cervical / Torcicolo espasmódico – Uso adulto, uso intramuscular

Posologia: As doses recomendadas para torcicolo são aplicáveis a adultos de todas as idades desde que com peso normal e sem nenhuma evidência de perda de massa muscular cervical. Uma dose reduzida pode ser apropriada se o paciente estiver claramente abaixo do peso ou em idosos nos casos em que possa existir massa muscular reduzida.

A dose inicial recomendada para o tratamento de torcicolo espasmódico é de 500 unidades Speywood por paciente, dividida e administradas nos dois ou três músculos distônicos do pescoço.

Para o torcicolo rotacional recomenda-se distribuir as 500 unidades, administrando-se 350 unidades no músculo esplênio da cabeça, ipsilateral à direção da rotação queixo/cabeça, e 150 unidades no músculo esternocleidomastoideo, contralateral à rotação.

Para laterocolo, recomenda-se distribuir as 500 unidades administrando-se 350 unidades no músculo esplênio da cabeça ipsilateral e 150 unidades no músculo esternocleidomastoideo. Nos casos associados à elevação do ombro, os músculos trapézio ipsilateral ou elevador da escápula podem também requerer tratamento, de acordo com a hipertrofia do músculo ou com a eletromiografia (EMG). Quando forem necessárias injeções em três músculos, recomenda-se distribuir as 500 unidades como a seguir: 300 unidades no esplênio da cabeça, 100 unidades no esternocleidomastoideo e 100 unidades no terceiro músculo.

Para retrocolo, recomenda-se distribuir as 500 unidades, administrando-se 250 unidades em cada um dos músculos esplênios da cabeça. Isto pode ser seguido por injeções bilaterais no trapézio (até 250 unidades por músculo) após 6 semanas, se a resposta for insuficiente. As injeções bilaterais no esplênio podem aumentar o risco de fraqueza muscular do pescoço.

Todas as outras formas de torcicolo são altamente dependentes de conhecimento especializado e uso da EMG para identificar e tratar os músculos mais afetados. A EMG deve ser usada como diagnóstico em todas as formas complexas de torcicolo, quando não ocorrerem os resultados esperados, em casos não complexos, e para orientar injeções nos músculos profundos, em pacientes com sobrepeso, nos quais os músculos do pescoço são difíceis de individualizar. Na administração subsequente, as doses podem ser ajustadas de acordo com a resposta clínica e os efeitos adversos observados. São recomendadas doses na faixa de 250 a 1.000 unidades, embora doses mais elevadas

possam ser acompanhadas por um aumento de reações adversas, particularmente disfagia. Não são recomendadas doses acima de 1.000 unidades.

Método de administração: A solução reconstituída deve ser administrada por injeção intramuscular.

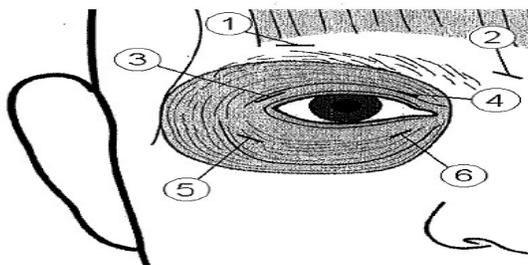
g) Blefaroespasma e espasmo hemifacial – Uso adulto, uso subcutâneo

Posologia: *Adultos e idosos:*

Em um estudo clínico de avaliação de dose de DYSPO[®] para tratamento de blefaroespasma essencial benigno, a dose de 40 unidades por olho foi significativamente efetiva.

Doses de 80 unidades e 120 unidades por olho resultaram em maior duração do efeito terapêutico. Porém, a incidência de eventos adversos relacionados, particularmente ptose palpebral, é maior com o aumento da dose. Para o tratamento de blefaroespasma e espasmo hemifacial, a dose máxima administrada não deve exceder 120 unidades por olho.

Injeções de 10 unidades administradas medialmente e 10 unidades administradas lateralmente devem ser realizadas na junção entre a região pré-septal e orbital de ambos os músculos orbiculares superiores (3 e 4) e inferiores (5 e 6) dos olhos. A fim de reduzir o risco de ptose como complicação, deve ser evitada a injeção próxima ao elevador da pálpebra superior.



Para injeções na pálpebra superior, a agulha deve ser direcionada para fora de seu centro, para evitar o músculo elevador. Um diagrama para ajudar na aplicação destas injeções é fornecido acima. Pode-se esperar que o alívio dos sintomas comece dentro de dois a dez dias após a injeção, com efeito máximo dentro de duas semanas. Em tais administrações subsequentes, caso a resposta ao tratamento inicial seja considerada insuficiente, a dose administrada em cada olho pode ser aumentada conforme descrito a seguir: 60 unidades (10 unidades administradas medialmente e 20 unidades administradas lateralmente); 80 unidades (20 unidades administradas medialmente e 20 unidades administradas lateralmente) ou até 120 unidades (20 unidades administradas medialmente e 40 unidades administradas lateralmente) acima e abaixo de cada olho da maneira previamente descrita. Injeções em locais adicionais no músculo frontal acima da sobrancelha (1 e 2) também podem ser realizadas se espasmos nesta região interferem com a visão.

Nos casos de blefaroespasma unilateral, as injeções devem ser restritas ao olho afetado. Pacientes com espasmo hemifacial devem ser tratados tal como no blefaroespasma unilateral. As doses recomendadas são aplicáveis aos adultos de todas as idades incluindo os idosos.

Método de administração: A solução reconstituída deve ser administrada por injeção subcutânea medial e lateralmente, na junção entre as regiões pré-septal e orbital de ambos os músculos orbiculares superiores e inferiores dos olhos.

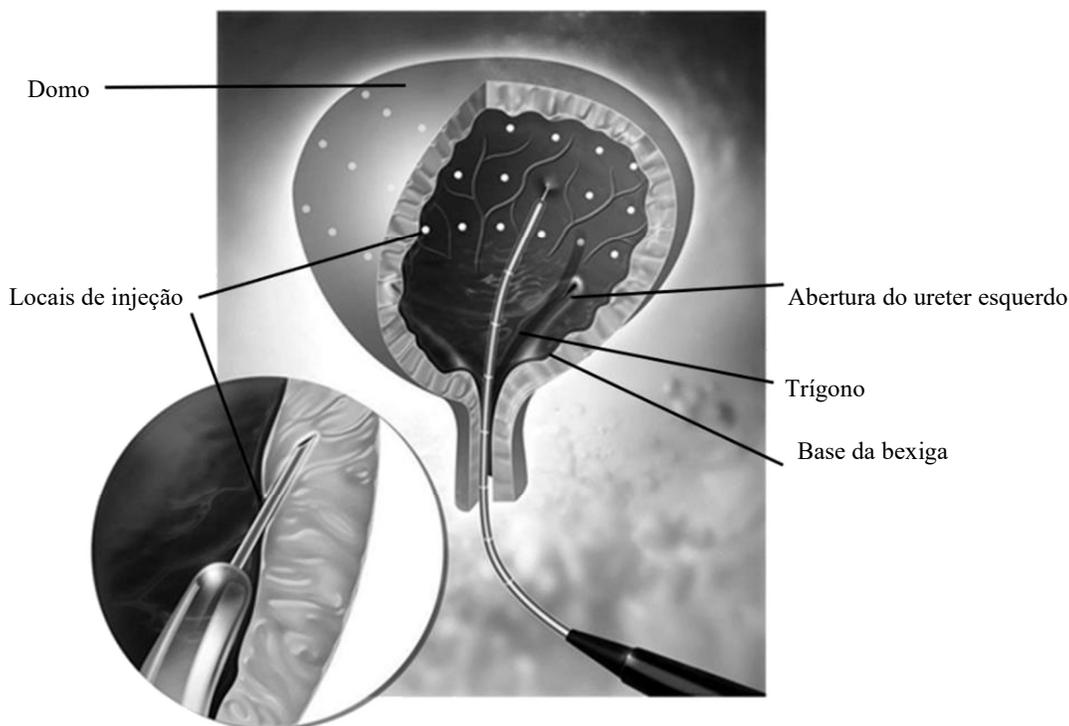
h) Incontinência urinária devido à hiperatividade neurogênica do detrusor:

Posologia: a dose recomendada é de 600 U. Em caso de resposta insuficiente, tais como em pacientes com doença grave, pode-se usar uma dose de 800 U.

DYSPO[®] deve ser administrado a pacientes que realizam regularmente cateterismo intermitente limpo.

VPS V06T

A dose total administrada deve ser dividida em 30 injeções intradetrusoras distribuídas uniformemente por todo o músculo detrusor, evitando o trígono. DYSPOORT® é injetado por meio de um cistoscópio flexível ou rígido e cada injeção deve ter uma profundidade de aproximadamente 2 mm, com administração de 0,5 mL em cada local. Para a injeção final, aproximadamente 0,5 mL de solução fisiológica normal estéril deve ser injetada para garantir que a dose completa seja administrada.



Os antibióticos profiláticos devem ser iniciados pelo menos 3 dias antes da administração de DYSPOORT® e continuados por pelo menos 3 dias após a administração de DYSPOORT®. Medicamentos com efeito anticoagulante devem ser interrompidos pelo menos 3 dias antes da administração de DYSPOORT® e reiniciadas apenas no dia seguinte à administração. Se houver indicação médica, heparinas de baixo peso molecular podem ser administradas 24 horas antes da administração de DYSPOORT®.

Antes da injeção, pode-se administrar anestesia local na uretra ou gel lubrificante para facilitar a inserção confortável do cistoscópio. Se necessário, uma instilação intravesical de anestésico diluído (com ou sem sedação) ou anestesia geral também pode ser usada. Se uma instilação de anestésico local for realizada, a solução de anestésico local deve ser drenada, e então a bexiga deve ser instilada (enxaguada) com solução fisiológica e drenada novamente antes de continuar com o procedimento de injeção intradetrusora. Antes da injeção, a bexiga deve ser instilada com solução fisiológica suficiente para obter uma visualização adequada para as injeções. Após a administração de todas as 30 injeções intradetrusoras, a solução fisiológica usada para a visualização da parede da bexiga deve ser drenada. O paciente deve ser observado por pelo menos 30 minutos após a injeção.

O início do efeito é geralmente observado dentro de 2 semanas de tratamento. A repetição do tratamento com DYSPOORT® deve ser administrada quando o efeito de uma injeção anterior tiver diminuído, mas não antes de 12 semanas após a injeção anterior. O tempo mediano para retratamento em pacientes tratados com DYSPOORT® foi entre 39 a 47 semanas, embora uma maior duração da resposta possa ocorrer, já que mais de 40% dos pacientes não foram retratados em até 48 semanas.

Método de administração

No tratamento da incontinência urinária devido à hiperatividade neurogênica do detrusor, DYSPOORT® é reconstituído com injeção de cloreto de sódio (0,9% p/v) para produzir uma solução de 15 mL contendo 600 unidades ou 800 unidades. Para instruções adicionais de reconstituição, consulte o início desta seção.

DYSPOORT® é administrado por injeção intradetrusora, conforme detalhado acima.

Hiperidrose axilar e palmar, linhas faciais hiperfuncionais, linhas latero-cantais moderadas a graves, linhas horizontais na região frontal – orientações gerais

- *Crianças:* a segurança e a eficácia do uso de DYSPOORT® em crianças ainda não foram demonstradas. O uso de DYSPOORT® não é recomendado para o tratamento de linhas faciais em pacientes com menos de 18 anos de idade.
- A necessidade de novas aplicações deverá ser determinada em bases individuais, mas não mais frequentemente que a cada 12 semanas.

i) Hiperidrose axilar – Uso adulto, uso intradérmico

Posologia: *Adultos e idosos:* A dose inicial recomendada é de 100 unidades Speywood por axila. Caso o efeito desejado não seja obtido, podem ser administradas até 200 U por axila em injeções subsequentes. A área a ser injetada deve ser previamente identificada pelo teste iodo-amido de Minor. Após assepsia local, delimitam-se 10 pontos. São administradas 100 unidades por axila (ou seja, 10 unidades por ponto delimitado), por via intradérmica. O efeito máximo é esperado dentro de duas semanas após a injeção. Em muitos casos, a dose recomendada proporcionará uma supressão adequada da secreção de suor por aproximadamente 48 semanas. Há evidências sugerindo um possível efeito cumulativo de doses repetidas, de modo que o intervalo entre cada tratamento deve ser avaliado individualmente. A dose máxima administrada não deve exceder 200 unidades por axila.

Método de administração: A solução reconstituída deve ser administrada por injeção intradérmica, conforme descrito acima. Via de regra, usam-se agulhas estéreis de calibre 23 ou 25.

j) Hiperidrose palmar – Uso adulto, uso intradérmico

Posologia: *Adultos e idosos:* Para hiperidrose palmar, a dose total utilizada por palma é de 120 unidades Speywood, distribuídas em 6 a 25 diferentes pontos de injeção subcutânea, sendo 10 unidades por ponto.

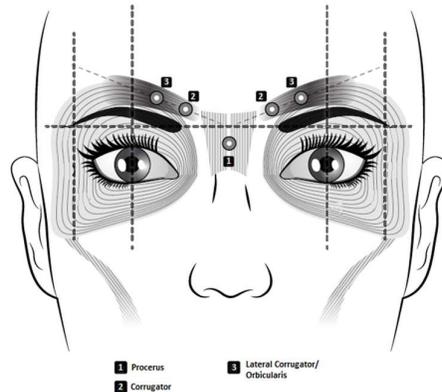
Método de administração: A solução reconstituída deve ser administrada por injeção intradérmica, nas áreas hiperidroticas previamente determinadas. Usam-se agulhas estéreis de calibre 26. Alguns estudos não usaram anestesia local prévia, outros usaram resfriamento local da palma, ou bloqueio dos nervos medial ou ulnar para minimizar a dor.

k) Linhas faciais hiperfuncionais – Uso adulto, uso intramuscular

Para o tratamento de linhas faciais hiperfuncionais, DYSPOORT® deve ser reconstituído conforme detalhado nas Tabelas de Diluição. O médico deverá julgar a dose ideal baseando-se na clínica do paciente.

▪ *Linhas glabellares moderadas a graves*

Posologia: A dose recomendada é de 50 unidades de DYSPOORT®, que deve ser dividida em 5 pontos de injeção. Dez unidades devem ser administradas por via intramuscular em cada um destes 5 pontos: duas injeções em cada músculo corrugador e uma injeção no músculo prócero, próxima ao ângulo nasofrontal, conforme mostrado no diagrama abaixo.



Remover a maquiagem e desinfetar a pele com um antisséptico local. Marcos anatômicos podem ser mais facilmente identificados se o paciente franzir a testa. Antes da injeção, posicionar o polegar ou indicador abaixo da margem orbital, a fim de evitar extravasamento para a região abaixo da margem orbital. As injeções intramusculares devem ser aplicadas perpendicularmente à pele, utilizando uma agulha estéril de calibre 29-30. A agulha deve ser posicionada de forma ascendente e medialmente durante a injeção. A fim de reduzir o risco de ptose deve-se evitar injeção próxima ao elevador da pálpebra superior, particularmente em pacientes com grandes complexos do depressor do supercílio. Injeções no corrugador lateral devem ser aplicadas ao menos 1 cm acima da crista óssea supra-orbital.

O tempo de início do efeito é entre dois a três dias após a injeção, e um efeito foi demonstrado por até 5 meses após a injeção.

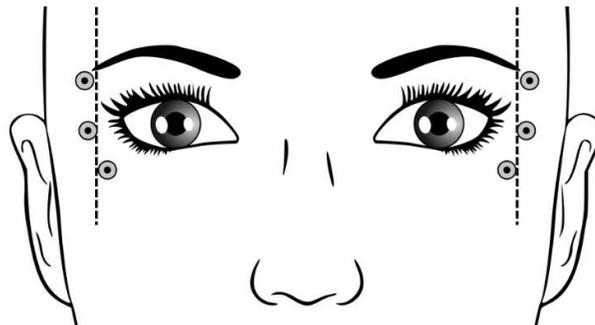
Método de administração: A solução reconstituída deve ser administrada por injeção intramuscular, conforme descrito acima.

▪ ***Linhas latero-cantais moderadas a graves***

Posologia:

Pacientes com até 50 anos: A dose recomendada é de 30 unidades de DYSPORT® para cada região ocular, e que deve ser dividida em 3 pontos de aplicação (10 unidades por ponto; dose total de 60 unidades, considerando ambos os olhos). A injeção deve ser lateral (ângulo de 20-30°) à pele e muito superficial. Todos os pontos de injeção devem estar na parte externa do músculo orbicular do olho e suficientemente longe da borda orbital (aproximadamente 1 - 2 cm da borda orbital externa como mostrado abaixo).

Pacientes acima de 50 anos: A dose recomendada é de 45 unidades de DYSPORT® para cada região ocular e que deve ser dividida em 3 pontos de aplicação (15 unidades por ponto; dose total de 90 unidades, considerando ambos os olhos).



Todos os pacientes: Remover a maquiagem e desinfetar a pele com um antisséptico local. As injeções intramusculares no orbicular devem ser aplicadas perpendicularmente à pele.

Em cada um dos 3 pontos devem ser administradas de 10 U (em pacientes com até 50 anos) a 15 U (em pacientes com 50 anos ou mais). Os pontos de aplicação devem estar todos a, no mínimo, 1,5 cm do canto lateral da órbita, e 1 cm acima da borda orbital. Via de regra, usam-se agulhas estéreis de calibre 30.

Deve-se pedir que o paciente sorria. As injeções devem ser administradas no sentido do extremo exterior das linhas latero-cantais - em direção lateral, perpendicular às linhas latero-cantais. Deve-se tomar cuidado para evitar a injeção próxima à margem inferior do músculo zigomático maior. Deve-se advertir o paciente para não esfregar a área injetada nas 12 horas seguintes ao tratamento.

▪ **Linhas horizontais da região frontal**

Posologia: *Adultos e idosos:* Recomendam-se 30 a 45 U para tratamento parcial, e de 60 a 80 U para paralisia total. Uma linha imaginária é traçada horizontalmente através da fronte entre os supercílios e a linha de implante do cabelo. Via de regra, usam-se agulhas estéreis de calibre 30. Injetam-se 6 U em cada ponto, podendo iniciar na linha vertical que passa sobre cada pupila. Duas injeções adicionais (mesmas doses) são aplicadas entre estes dois sítios, de forma que se produzam pelo menos 4 pontos equidistantes nesta linha horizontal. Massagear com firmeza estes pontos.

De um modo geral, no tratamento de linhas faciais, um efeito significativo tem início dentro de 7 a 14 dias, atingindo um máximo em um mês e persistindo por 3 a 4 meses após a injeção de DYSPORT®.

As injeções poderão ser repetidas, de acordo com a resposta clínica, a cada 16 semanas, aproximadamente, sendo recomendável um intervalo mínimo de 3 meses entre cada aplicação.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas e os eventos adversos são classificadas de acordo com a sua frequência, primeiro as mais frequentes, usando os seguintes parâmetros:

Frequência	Parâmetros
> 1/10 (> 10%)	Muito comum
> 1/100, < 1/10 (> 1% e <10%)	Comum (frequente)
> 1/1000, < 1/100 (> 0,1% e <1%)	Incomum (infrequente)
> 1/10.000, < 1/1000 (> 0,01% e < 0,1%)	Rara
< 1/10.000 (> 0,001%)	Muito rara
Desconhecida	Não é possível estimar a partir dos dados disponíveis

Gerais

Nos pacientes tratados com DYSPORT® em uma série de estudos clínicos para blefaroespasmos, espasmo hemifacial, torcicolo espasmódico, espasticidade associada à paralisia cerebral ou AVC, hiperidrose axilar ou linhas faciais hiperfuncionais, aproximadamente 25% experimentaram um evento adverso.

Reações adversas a DYSPORT® estão relacionadas, em geral, à fraqueza temporária da musculatura adjacente, que pode ser minimizada mediante uso das mínimas doses eficazes, nos respectivos grupamentos.

Distúrbios do sistema nervoso

Rara: amiotrofia neurálgica

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Incomum: prurido

Rara: erupções cutâneas

Distúrbios gerais e reações no local de aplicação

Comuns: astenia, fadiga, sintomas como os da gripe, dor/hematoma no local da injeção

Os seguintes eventos adversos, geralmente de intensidade leve a moderada, foram observados nos pacientes tratados com DYSPORE[®] para as seguintes indicações:

Espasticidade de membros inferiores pós-AVC

Distúrbios gastrointestinais

Comum: disfagia

Distúrbios músculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Comum: fraqueza muscular nos membros inferiores, mialgia

Distúrbios urinários e renais

Incomum: incontinência urinária

Distúrbios gerais e reações no local de aplicação

Comum: astenia, fadiga, sintomas como os da gripe, reação no local da injeção (dor, hematomas, erupção cutânea, prurido)

Lesão, envenenamento e complicações no procedimento

Comum: lesão acidental/quedas

Espasticidade de membros superiores pós-AVC

Distúrbios gerais e reações no local de aplicação

Comum: astenia, fadiga, sintomas como os da gripe, reação no local da injeção (por exemplo, dor, eritema, inchaço etc.)

Distúrbios músculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Comum: fraqueza muscular, dor musculoesquelética, dor nas extremidades

Distúrbios gastrointestinais

Incomum: disfagia*

* A frequência da disfagia foi derivada de dados agrupados de estudos abertos. Disfagia não foi observada nos estudos duplo-cegos na indicação AUL (membro superior adulto).

Tratamento sintomático da espasticidade focal que afeta o membro superior e inferior em adultos

Ao tratar ambos os membros superiores e inferiores concomitantemente com DYSPORE[®] em uma dose total de até 1500 U, não há achados de segurança além daqueles esperados do tratamento dos membros superiores ou dos músculos dos membros inferiores isoladamente.

Espasticidade focal de membros inferiores na paralisia cerebral pediátrica

Distúrbios músculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Comum: fraqueza muscular nos membros inferiores, mialgia

Distúrbios renais e urinários

Comum: incontinência urinária

Distúrbios gerais e reações no local de aplicação

Comum: marcha anormal, sintomas como os da gripe, reação no local da injeção (dor, eritema, hematomas, etc.), fadiga

Incomum: astenia

Lesão, envenenamento e complicações no procedimento

Comum: lesão acidental/quedas

Espasticidade focal de membros superiores na paralisia cerebral pediátrica (idade ≥ 2 anos)

Distúrbios músculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Comum: fraqueza muscular, dor em extremidade

Incomum: mialgia

Distúrbios gerais e reações no local de aplicação

Comum: sintomas como os da gripe, astenia, fadiga, hematomas no local da injeção

Incomum: eczema no local da injeção, dor no local da injeção, erupção cutânea no local da injeção, edema no local da injeção

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Comum: erupção cutânea

Espasticidade focal nos membros superiores e inferiores da paralisia cerebral pediátrica (idade > 2 anos)

Ao se tratar concomitantemente membros superiores e inferiores com DYSPORT® com uma dose total de até 30 U/kg ou 1.000 U, não há achados de segurança além daqueles esperados ao se tratar músculos do membro superior ou do membro inferior isoladamente.

Torcicolo espasmódico

Distúrbios do sistema nervoso

Comuns: cefaleia, vertigem, fraqueza do músculo facial

Distúrbios oculares

Comuns: visão turva, acuidade visual reduzida

Incomum: diplopia, ptose

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Comuns: disfonia, dispneia

Raro: aspiração

Distúrbios gastrointestinais

Muito comuns: disfagia, boca seca

Incomum: náusea

Distúrbios músculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Muito comum: fraqueza muscular

Comuns: dor no pescoço, dor musculoesquelética, mialgia, dor nas extremidades, rigidez musculoesquelética

Incomum: atrofia muscular, distúrbio da mandíbula

A disfagia parece ser relacionada à dose e foi mais frequente após a injeção no músculo esternocleidomastoideo. Recomenda-se uma dieta leve e cuidado com líquidos até a resolução dos sintomas.

Blefaroespasma e espasmo hemifacial

Distúrbios do sistema nervoso

Comum: fraqueza do músculo facial

Incomum: paralisia facial

VPS V06T

Distúrbios oculares

Muito comum: ptose

Comuns: diplopia, secura dos olhos, lacrimejamento

Rara: oftalmoplegia

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Comum: edema palpebral

Rara: entrópico

Reações adversas podem ocorrer devido a injeções profundas ou injeções posicionadas incorretamente de DYSPO[®], paralisando temporariamente outros grupos musculares próximos.

Incontinência urinária devido à hiperatividade neurogênica do detrusor

Infecções e infestações:

Muito comum: infecção do trato urinário*

Comum: bacteriúria

Distúrbios do sistema nervoso

Incomum: hipoestesia

Distúrbios gastrointestinais

Comum: constipação

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Incomum: fraqueza muscular

Distúrbios renais e urinários

Comum: hematúria

Distúrbios do sistema reprodutivo e mamário

Comum: disfunção erétil

Distúrbios gerais e reações no local de aplicação

Incomum: fadiga, sintomas como os da gripe

**Nos estudos centrais, duplo-cegos e controlados por placebo, durante as primeiras 12 semanas de tratamento, as infecções do trato urinário foram relatadas em 15,8% dos pacientes tratados com DYSPO[®] e 17,4% dos pacientes tratados com placebo.*

Hiperidrose axilar

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Comum: sudorese compensatória, erupção cutânea

Distúrbios gerais e reações no local de aplicação

Incomum: reações no local da injeção * (por exemplo, dor, hematomas, prurido, edema)

* Foram observadas reações no local da injeção durante a vigilância pós-comercialização na indicação de hiperidrose axilar.

Hiperidrose palmar

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Sudorese compensatória, rash

Distúrbios gerais e reações no local de injeção

Podem ocorrer fraqueza dos músculos adjacentes e dor, hematomas, prurido, edema no local da aplicação da injeção.

Tratamento de linhas faciais hiperfuncionais - linhas glabellares moderadas a graves

Distúrbios oculares

Comuns: astenopia, ptose palpebral, edema palpebral, aumento de lacrimejamento, secura dos olhos, contrações musculares (contrações musculares ao redor dos olhos)

Incomuns: diminuição visual, visão turva, diplopia

Raros: distúrbios do movimento ocular

Distúrbios gerais e reações no local de injeção

Muito comum: reações no local da injeção (incluindo dor, hematoma, prurido, parestesia, eritema, erupção cutânea, edema, desconforto) Nota: esses eventos também foram observados no grupo placebo.

Distúrbios do sistema imune

Incomum: hipersensibilidade

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Comum: fraqueza do músculo adjacente à área da injeção.

Distúrbios do sistema nervoso

Muito comum: cefaleia

Comum: fraqueza temporária do músculo facial (devido à paresia temporária dos músculos faciais próximos aos locais de injeção, descreve predominantemente a paresia da sobrancelha)

Incomum: tontura

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Incomuns: erupção cutânea, prurido

Raro: urticaria

Tratamento de linhas faciais hiperfuncionais - linhas latero-cantais moderada a graves

Em geral, as reações relacionadas com a técnica de tratamento/injeção ocorreram na primeira semana após a injeção e foram transitórias. A incidência de reações relacionadas com a técnica de tratamento/injeção diminuiu ao longo de ciclos repetidos.

Distúrbios do sistema nervoso

Comum: cefaleia, fraqueza facial temporária (paresia temporária dos músculos faciais próximos aos locais de injeção)

Distúrbios dos olhos

Comum: edema palpebral, ptose palpebral

Incomum: secura dos olhos

Distúrbios gerais e reações no local da injeção

Muito comum: reações no local da injeção (por exemplo hematoma, prurido e inchaço)

Tratamento concomitante de linhas glabellares e linhas cantais laterais

O perfil de segurança de DYSPO[®] para o tratamento concomitante de linhas glabulares e linhas cantais laterais foi avaliado na parte aberta do estudo de fase III; a natureza e a frequência dos eventos adversos foram comparáveis às observadas quando os pacientes foram tratados para as indicações individuais.

Experiência pós-comercialização

O perfil de reações adversas notificadas durante o uso pós-comercialização reflete a farmacologia do produto e eventos observados durante os ensaios clínicos. Foram relatados casos esporádicos de hipersensibilidade.

Muito raramente, foram relatados eventos adversos resultantes da distribuição dos efeitos da toxina para locais remotos em relação ao local de injeção (fraqueza muscular excessiva, disfagia, pneumonia por aspiração que pode ser fatal).

Alguns eventos adversos relacionados ao sistema imune (hipersensibilidade) e ao sistema nervoso (hipoestesia) e distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo (atrofia muscular) também foram relatados, todos com frequência desconhecida.

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

10. SUPERDOSE

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

Doses excessivas podem provocar paralisia neuromuscular distante e profunda, levando a um risco elevado da neurotoxina passar para a corrente sanguínea, causando complicações associadas à intoxicação botulínica oral (tais como disfagia e disfonia). Suporte respiratório pode ser necessário se doses excessivas causarem paralisia dos músculos respiratórios. Em caso de superdose o paciente deverá ser monitorado quanto aos sintomas de fraqueza muscular excessiva ou paralisia muscular. Tratamento sintomático deverá ser associado, se necessário. Não há antídoto específico; não se deve esperar que a antitoxina seja benéfica, e cuidados gerais de suporte são recomendados.

Os sintomas de superdose podem não aparecer imediatamente após a injeção. No caso de injeção acidental ou ingestão oral, o indivíduo deverá ser supervisionado por várias semanas quanto a possíveis sinais e sintomas de fraqueza muscular excessiva ou paralisia muscular.

DIZERES LEGAIS

MS - 1.6977.0001

Farmacêutica Responsável: Dra. Heloisa Zeringota – CRF - SP nº 10.078

Importado por:

Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda.
Praça Professor José Lannes, 40, cj 101
04571-100, São Paulo - SP
CNPJ nº 07.718.721/0001-80

Fabricado por:

Ipsen Biopharm Ltd.
Ash Road North, Wrexham - Reino Unido
LL13 9UF

SAC
0800 770 1820

sac.brasil@ipsen.com

**IPSEN**
Innovation for patient care

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 28/07/2023



VPS V06T

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Panjwani N, O'Keeffe R and Pickett, A. Biochemical, functional and potency characteristics of type A botulinum toxin in clinical use. *The Botulinum J* 2008;1(1):153-166.
2. Wortzman MS, Pickett A. The science and manufacturing behind botulinum neurotoxin type A-ABO in clinical use. *Aesthet Surg J* 2009 Nov;29(6):S34-42.
3. Pickett A *et al.* The protein load of therapeutic botulinum toxins. *European Journal of Neurology* 2007, 14:e11.
4. Brans JWM *et al.* Botulinumtoxin in cervical dystonias: low dosage with electromyographic. *J Neurol* 1995;242:529-534.
5. Ranoux D *et al.* Respective potencies of Botox and Dysport: a double blind, randomised, crossover study in cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(4):459-462.
6. Poewe W. Respective potencies of Botox and Dysport: a double blind, randomised, crossover study in cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(4):430.
7. Jankovic J. Botulinum toxin therapy for cervical dystonia. *Neurotox Res* 2006;9(2-3):145-148.
8. Truong D *et al.* Dysport Benign Essential Blepharospasm Study Group. Efficacy and safety of purified botulinum toxin type A (Dysport for the treatment of benign essential blepharospasm: A randomized, placebo-controlled, phase II trial. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14(5):407-414.
9. Schellini SA *et al.* Blefarospasmo essencial e espasmo hemifacial: características dos pacientes, tratamento com toxina botulínica A e revisão da literatura. *Arq Bras Oftalmol* 2006;69(1):23-26.
10. Lasalvia CGG *et al.* Custos e eficácia da toxina botulínica tipo A no tratamento do blefaroespasmo essencial e espasmo hemifacial. *Arq Bras Oftalmol* 2006;69(5):701-705.
11. Ochudlo S *et al.* Botulinum toxin improves the quality of life and reduces the intensification of depressive symptoms in patients with blepharospasm. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13(8):505-508.
12. Simonetta Moreau M *et al.* A double-blind, randomized, comparative study of Dysport vs. Botox in primary palmar hyperhidrosis. *Br J Dermatol* 2003;149(5):1041-1045.
13. Talarico-Filho S *et al.* A double-blind, randomized, comparative study of two type A botulinum toxins in the treatment of primary axillary hyperhidrosis. *Dermatol Surg* 2007;33(1 Spec N°):S44-50.
14. O'Brien CF. Overview of clinical trials and published reports of botulinum toxin for spasticity. *Eur J Neurol* 1997;4(Suppl 2):S11.
15. Blitzer A *et al.* The management of hyperfunctional facial lines with botulinum toxin. A collaborative study of 210 injection sites in 162 patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123(4):389-392.
16. Bulstrode NW, Grobbelaar AO. Long-term prospective follow-up of botulinum toxin treatment for facial rhytides. *Aesthetic Plast Surg* 2002;26(5):356-369.
17. Semchyshyn N, Sengelmann RD. Botulinum toxin A treatment of perioral rhytides. *Dermatol Surg* 2003;29(5):490-495.
18. Brandt FS, Boker A. Botulinum toxin for the treatment of neck lines and neck bands. *Dermatol Clin* 2004;22(2):159-166.
19. Karsai *et al.* Botox and Dysport: Is there a dose conversion ratio in dermatology and aesthetic medicine? *J Am Acad Dermatol* 2010; 62(2):346-347.
20. Wohlfarth K *et al.* Dose equivalence of two commercial preparations of botulinum neurotoxin type A: time for a reassessment? *Curr Med Res Opin* 2009;25(7):1573-1584.
21. Wohlfarth K *et al.* Biological activity of two botulinum toxin type A complexes (Dysport and Botox) in volunteers: a double-blind, randomized, dose-ranging study. *J Neurol* 2008;255(12):1932-1939.
22. Talarico-Filho *et al.* A Double-Blind, Randomized, Comparative Study of Two Type A Botulinum Toxins in the Treatment of Primary Axillary Hyperhidrosis. *Dermatol Surg* 2007 Jan;33:S44-50.
23. Grosse J *et al.* Success of repeat detrusor injections of botulinum a toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. *Eur Urol* 2005 May;47(5):653-659.

24. Marchetti A *et al.* Retrospective Evaluation of the Dose of Dysport and BOTOX in the Management of Cervical Dystonia and Blepharospasm: The REAL DOSE Study. *Movement Disorders* 2005;20(8):937-944.
25. Hessel D *et al.* A randomized pilot study comparing the action halos of two commercial preparations of *botulinum toxin type A*. *Dermatol Surg.* 2008 Jan;34(1):52-59.
26. Shierk A, Jiménez-Moreno AC, Roberts H, Ackerman-Laufer S, Backer G, Bard-Pondarre R, Cekmece C, Pyrzanowska W, Vilain C, Delgado MR. Development of a Pediatric Goal-Centered Upper Limb Spasticity Home Exercise Therapy Program for Use in a Phase-III Trial of Abobotulinumtoxina (Dysport®). *Phys Occup Ther Pediatr.* 2019;39(2):124-135. doi: 10.1080/01942638.2018.1486346. Epub 2018 Sep 11.
27. Estudo D-FR-52120-222: Dysport® Treatment of Urinary Incontinence in Adults Subjects With Neurogenic Detrusor Overactivity (NDO) Due to Spinal Cord Injury or Multiple Sclerosis - Study 1 (CONTENT1) - ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02660138
28. Estudo D-FR-52120-223: Dysport® Treatment of Urinary Incontinence in Adults Subjects With Neurogenic Detrusor Overactivity (NDO) Due to Spinal Cord Injury or Multiple Sclerosis - Study 2 (CONTENT2) - ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02660359

NOTA: Os estudos D-FR-52120-222 e D-FR-52120-223 não foram publicados até o momento da aprovação da indicação de hiperatividade neurogênica do detrusor, tais referências serão atualizadas na bula após publicação atendendo aos requisitos da RDC 47/2009 e RDC 60/2012.

DYSPORT®
(toxina botulínica A)
Pó liófilo injetável
300 U
500 U

DYSPORT®

toxina botulínica A

RESERVADO PARA USO HOSPITALAR OU CLÍNICA MÉDICA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

DYSPORT® somente deverá ser aplicado por especialistas experientes que tenham recebido orientação e treinamento para sua aplicação.

APRESENTAÇÕES

Pó liófilo injetável 300 U. Embalagem contendo 1 frasco-ampola.

Pó liófilo injetável 500 U. Embalagem contendo 1 frasco-ampola.

USO INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de DYSPORT® 300 U contém:

toxina botulínica A 300 U*

(Complexo toxina-hemaglutinina tipo A de *Clostridium botulinum*)

Excipientes: solução de albumina humana 20% e lactose.

Cada frasco-ampola de DYSPORT® 500 U contém:

toxina botulínica A 500 U*

(Complexo toxina-hemaglutinina tipo A de *Clostridium botulinum*)

Excipientes: solução de albumina humana 20% e lactose.

*As doses foram definidas em unidades Speywood. Uma unidade (U) é definida como a dose letal intraperitoneal média (DL₅₀) em camundongos. O frasco de DYSPORT® 500 U contém 4,35 ng de toxina botulínica A ^{1,2,3}, também chamada de carga protéica (a quantidade de neurotoxina efetivamente presente por frasco). Sendo assim, uma unidade (U) Speywood equivale a 0,0087 ng de toxina. Ou invertendo-se a proporção, cada nanograma de neurotoxina equivale à aproximadamente de 115 U Speywood.

ATENÇÃO: As unidades de DYSPORT® (unidades Speywood) são específicas para a preparação e não são intercambiáveis com outras preparações de toxina botulínica A.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

DYSPO[®]RT está indicado para o tratamento de:

- distonia cervical / torcicolo espasmódico;
- blefaroespasma;
- espasmo hemifacial;
- hiperidrose axilar e palmar em adultos;
- linhas faciais hiperfuncionais, incluindo linhas glabellares ou latero-cantais;
- espasticidade de membros superiores e/ou inferiores, em pacientes adultos pós-AVC;
- deformidade em pé equino espástico em pacientes adultos com espasticidade pós-AVC;
- deformidade em pé equino dinâmico em pacientes pediátricos portadores de paralisia cerebral, com capacidade de deambulação (e idade superior a dois anos);
- espasticidade focal de membros superiores em pacientes pediátricos com paralisia cerebral (e idade superior a dois anos);
- incontinência urinária em adultos com hiperatividade neurogênica do detrusor devido à lesão da medula espinhal (traumática ou não traumática) ou esclerose múltipla, que realizam regularmente cateterismo intermitente limpo.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

DYSPO[®]RT (toxina botulínica A) possui extensa literatura sobre suas aplicações terapêuticas. Representa recurso inestimável no tratamento da espasticidade, limitações e dor que acompanham o quadro clínico, incluindo os casos pediátricos (idade igual ou superior a dois anos) de deformidade em pé equino dinâmico e espasticidade focal de membros superiores em portadores de paralisia cerebral. É recurso amplamente documentado na terapia da hiperidrose e das linhas faciais hiperfuncionais, com poucos eventos adversos. Tem boa duração de ação, com efeitos reversíveis. Embora método simples, requer domínio técnico.

Distonia cervical/ Torcicolo espasmódico

A toxina botulínica A (TBA) tem sido considerada como tratamento de escolha do *torcicolo espasmódico (distonia cervical)*. Os resultados dos estudos clínicos com DYSPO[®]RT, envolvendo mais de 1.000 pacientes, mostram que houve redução máxima na dor intensa ou moderada de até 73% nos grupos tratados com até 1.000 U, comparado com 33% de resposta com placebo. Um estudo duplo-cego comparativo com triexifenidil⁴ mostrou que todos os pacientes tratados com DYSPO[®]RT apresentaram melhora, com resultados significativamente melhores que os pacientes tratados com triexifenidil, nas escalas Tsui ($p < 0,001$) e Toronto Westerns (TWSTRS) ($p < 0,01$). Um estudo duplo-cego, randomizado, cruzado comparou DYSPO[®]RT e outra TBA utilizando os escores de Tsui e de TWSTRS, os resultados mostraram que DYSPO[®]RT foi significativamente mais eficaz tanto na melhora da distonia cervical quanto na dor, com um efeito mais duradouro, embora apresentasse incidência um pouco maior de eventos adversos.^{5,6} Jankovic J (2006)⁷, em um estudo de revisão e atualização, concluiu que a TBA preveniu contraturas e outras complicações da doença, como alterações degenerativas secundárias da coluna cervical e radiculopatias. Em longo prazo (pacientes tratados por até 20 anos), a duração da resposta se manteve, com mínimo risco de imunoresistência por anticorpos.

Blefaroespasma e Espasmo hemifacial

A TBA vem sendo utilizada com sucesso no tratamento de blefaroespasma e espasmo hemifacial com boa eficácia e segurança. Em um conjunto de 12 estudos clínicos, 875 pacientes com blefaroespasma e 507 com espasmo hemifacial

receberam DYSPO[®], por até 16 cursos de tratamento, durante 3 a 4 anos. Em *blefaroespasma*, houve melhora completa ou parcial em 91% dos pacientes, com duração consistente do efeito por 10-11 semanas. No *espasmo hemifacial* verificou-se redução de 75% nos movimentos anormais, que duraram em média 15 semanas. Truong D e cols. (2008)⁸ analisaram, em estudo multicêntrico, randomizado de larga escala, os efeitos do DYSPO[®] (40, 80, 120 U/olho) no blefaroespasma essencial benigno bilateral, com melhora dos danos funcionais e redução da frequência e intensidade dos espasmos faciais *versus* grupo controle. Em nosso meio, Schellini AS e cols. (2006)⁹ relataram melhora significativa do espasmo hemifacial e do blefaroespasma em 91% dos pacientes ($p < 0,0001$). A maioria dos pacientes não apresentou reações adversas. Lasalvia CGG e cols. (2006) analisaram os custos do tratamento do blefaroespasma essencial benigno (BEB) e do espasmo hemifacial (EH) com DYSPO[®] e concluíram que o procedimento possui excelente custo-benefício e promove melhora funcional significativa. O tratamento com a TBA também melhora significativamente a qualidade de vida e reduz a intensidade dos sintomas de depressão, no blefaroespasma.^{10,11}

Hiperidrose palmar

Na *hiperidrose palmar primária*, um estudo duplo-cego, randomizado, comparativo de DYSPO[®] com outra TBA, por via intradérmica, mostrou melhor performance de DYSPO[®] no controle da sudorese (teste de Minor) em relação à basal (-78,6%; $p = 0,0002$) do que a outra TBA (-56,6%; $p = 0,003$) ao final do mês 1. Ao final do mês 3, os resultados permaneceram significantes (DYSPO[®] -69,4% vs. basal; outra TBA -48,8% vs. basal). A duração dos efeitos positivos foi similar nos dois grupos: 17 semanas com DYSPO[®] e 18 semanas com a outra TBA. Os eventos adversos locais foram mais frequentes com DYSPO[®].¹² Talarico-Filho S e cols. (2007)¹³ compararam DYSPO[®] e outra TBA na hiperidrose axilar primária em um estudo duplo-cego, randomizado. Cada paciente recebeu 150 U de DYSPO[®] em uma axila e 50 U de outra TBA na axila contralateral, sendo quantificada a sudorese pelo teste de Minor e gravimetria nos dias 0 e 15, ao final de 1 mês e de 1 ano. Após um mês, a taxa de sudorese foi reduzida em média de 97,7% para a outra TBA e de 99,4% para DYSPO[®], sem diferença estatística. A duração dos benefícios foi em média de 260 dias para a outra TBA e de 290 dias para DYSPO[®]. Resultados similares foram reportados por outros pesquisadores.

Espasticidade de membros superiores e/ou inferiores

Uma revisão sobre o uso da TBA na *espasticidade*,¹⁴ abrangendo 50 estudos duplo-cegos e 150 estudos abertos, verificou que a toxina é parte importante do tratamento, além de segura e bem tolerada. Observou-se melhora dos movimentos ativos e passivos em 70 e 76% dos casos, respectivamente. A melhora funcional causada pela injeção é mais provável nos pacientes com alguma preservação do binômio musculatura agonista/antagonista. Os efeitos duram de 3 a 9 meses. As vantagens da injeção intramuscular de TBA para o tratamento da espasticidade incluem ausência de comprometimento sensorial, capacidade de atingir grupamentos musculares específicos, controle gradual destes músculos e poucos efeitos adversos. A média de eficácia em tratamentos prolongados foi de 65%, embora condições específicas como distonia focal de mãos demonstrem eficácia média de 83,5%. A melhora da dor, independente da função motora, foi reportada em 82,7% dos pacientes.

Na deformidade em *pé equino dinâmico* por espasticidade, em pacientes pediátricos com *paralisia cerebral* e deambulantes, DYSPO[®] deve ser reservado a crianças maiores de 2 anos de idade e a centros hospitalares especializados, com equipe treinada. A redução do tônus ocorre, geralmente, dentro de 3 dias, e persiste por 2-4 meses. São apontadas melhoras relevantes e duradouras quando a aplicação da TBA é associada a outros tratamentos, como a fisioterapia.

A eficácia e a segurança do DYSPO[®] no tratamento da *espasticidade do membro superior em crianças com paralisia cerebral* foram demonstradas em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego e controlado. O estudo avaliou 210 crianças entre 2 e 17 anos de idade com espasticidade de membro superior devido a paralisia cerebral [Escala de Ashworth modificada (MAS) ≥ 2], previamente tratadas ou não com toxina botulínica (66% tratadas), randomizadas nas quais foram aplicadas doses de 8 U/kg ($n = 69$) e 16 U/kg ($n = 70$) no grupo do músculo-alvo primário (*Primary Target Muscle Group* – PTMG) em comparação com um grupo de dose baixa de 2 U/kg. A idade mediana dos pacientes deste estudo foi de 9 anos (variação de 2 a 17 anos; 57% tinham entre 2 e 9 anos).

Não foi permitido administrar mais de 0,5 mL por local de injeção. No entanto, mais de um local de injeção por músculo foi permitido.²⁶

Pontuação da escala Ashworth modificada na mudança de PTMG para linha de base na semana 6 em pacientes pediátricos com espasticidade do membro superior (população mITT)

	Grupo Controle	Grupos de tratamento	
	DYSPO[®] 2 U/kg (N=69)	DYSPO[®] 8 U/kg (N=69)	DYSPO[®] 16 U/kg (N=70)
Linha de base			
Média (Desvio Padrão)	3.1 (0.3)	3.1 (0.3)	3.1 (0.5)
Semana 6			
Alteração da MMQ ^a desde a linha de base em PTMG ^b no MAS	-1.6	-2.0	-2.3
Diferença do controle em MMC ^a		-0.4	-0,7
valor-p ^c		0.0118 ^d	<0.0001
Semana 16			
Alteração da MMQ ^a desde a linha de base em PTMG ^b no MAS	-0.9	-1.2	-1.5
Diferença do controle em MMQ ^a		-0.3 ^d	-0.6 ^d

^a MMQ = Média dos Mínimos Quadrados

^b PTMG=Primary Targeted Muscle Group

^c valor-p é derivado da ANOVA na pontuação PGA classificada com tratamento, faixa etária na linha de base, status anterior ao tratamento com toxina botulínica na linha de base e centro como variáveis explicativas.

^d valor-p nominal <0.05

Avaliação Global do médico da resposta ao tratamento na semana 6 em pacientes pediátricos com espasticidade do membro superior (população mITT)

	Grupo Controle	Grupos de tratamento	
	DYSPO[®] 2 U/kg (N=68)	DYSPO[®] 8 U/kg (N=69)	DYSPO[®] 16 U/kg (N=70)
Semana 6			
Pontuação média (Desvio Padrão)	1.7 (0.9)	2.0 (0.9)	2.0 (0.9)
MMQ em MAS	1.8	2.0	2.0
Diferença do controle em MMQ		0.2	0.2
valor-p ^b		0.2043	0.1880
Semana 16			
Pontuação média (Desvio Padrão)	1.7 (1.0)	1.6 (1.1)	1.9 (1.2)
Média MMQ ^a em PGA	1.8	1.7	1.9
Diferença do controle em MMQ		-0.1	0.1
valor-p ^b		0.7001	0.4041

^aMMQ = Média dos Mínimos Quadrados

^bvalor-p é derivado da ANOVA na pontuação PGA classificada com tratamento, faixa etária na linha de base, status anterior ao tratamento com toxina botulínica na linha de base e centro como variáveis explicativas.

O desfecho de eficácia primário foi a alteração média em relação à visita basal em MAS em PTMG na semana 6. Os desfechos de eficácia secundários foram a pontuação média da Avaliação Global dos Médicos (PGA) e a pontuação média da Escala de Alcance de Objetivo (GAS) na semana 6.

Observou-se melhora da espasticidade do PTMG, avaliada pela escala de Tardieu. No PTMG de flexores do cotovelo, o ângulo de captura (Xv3) foi estatisticamente significativamente melhor em comparação com DYSPO[®] 2 U/kg na semana 6 para ambos os grupos de tratamento de 8 e 16 U/kg e também na semana 16 para o grupo DYSPO[®] 16 U/kg. Além disso, uma diminuição estatisticamente significativa em relação à visita basal no grau de espasticidade

(Y) nas semanas 6 e 16 foi observada para o grupo DYSPORT® 16 U/kg em comparação com DYSPORT® 2 U/kg. No PTMG de flexores do pulso, melhoras estatisticamente significativas em relação à visita basal em Xv3 e Y foram observadas no grupo DYSPORT® 16 U/kg em comparação com o grupo DYSPORT® 2 U/kg na semana 6, mas não para o grupo 8 U/kg.

Os pais preencheram o módulo específico da condição para paralisia cerebral no Inventário de Qualidade de Vida Pediátrica. Na semana 16, houve uma melhora estatisticamente significativa em relação à visita basal na fadiga ($p = 0,02531$) no grupo DYSPORT® 8 U/kg e no movimento e equilíbrio ($p = 0,02513$) no grupo 16 U/kg em comparação com grupo DYSPORT® 2 U/kg.

A maioria dos indivíduos tratados com DYSPORT® foi retirada na semana 28 (62,3% no grupo DYSPORT® 8 U/kg e 61,4% no grupo DYSPORT® 16 U/kg), embora mais de 24% dos indivíduos em ambos os grupos de tratamento ainda não apresentavam necessidade de novo tratamento até a semana 34. **Incontinência urinária por hiperatividade neurogênica do detrusor**

Dois estudos clínicos randomizados, duplocegos, controlados por placebo, multicêntricos foram conduzidos em pacientes com incontinência urinária devido à hiperatividade neurogênica do detrusor. Todos os pacientes já estavam usando cateterismo para esvaziar regularmente a bexiga e haviam sido tratados de forma inadequada com terapias orais; pacientes não haviam sido tratados anteriormente com toxina botulínica ou com tratamento intradetrusor prévio. Em ambos os estudos, um total de 485 pacientes com lesão da medula espinhal ($N = 341$) ou com esclerose múltipla ($N = 144$) foram randomizados para receber DYSPORT® 600 U ($N = 162$), DYSPORT® 800 U ($N = 161$) ou placebo ($N = 162$). O tratamento foi administrado cistoscopicamente com 30 injeções intradetrusoras distribuídas uniformemente, evitando o trígono. Após o tratamento inicial, os pacientes poderiam receber tratamentos adicionais com DYSPORT® 600 U ou DYSPORT® 800 U conforme os critérios de retratamento.

O desfecho primário de eficácia foi a alteração dos episódios semanais de incontinência urinária em relação à visita basal até a semana 6. Os desfechos secundários incluíram a proporção de pacientes na semana 6 sem episódios de incontinência urinária (100% de redução), alteração em relação à visita basal até a semana 6 no volume por esvaziamento, intervalo de parâmetros urodinâmicos (cistometria de enchimento), questionário de qualidade de vida para pessoas com incontinência urinária (I-QOL; inclui comportamento limitador de evitação, impacto psicossocial e constrangimento social) e impressão global da resposta ao tratamento.

Para todos os desfechos de eficácia, os pacientes apresentaram uma resposta consistente no retratamento com DYSPORT®; havia 426, 217 e 76 indivíduos que receberam pelo menos 1, 2 e 3 tratamentos com DYSPORT®, respectivamente. A redução média nos episódios semanais de incontinência urinária na semana 6 ao longo dos ciclos DYSPORT® foi de -21,2 a -22,3 para DYSPORT® 600 U e -21,3 a -23,7 para DYSPORT® 800 U. O tempo mediano para retratamento foi de 39 a 47 semanas após o recebimento do tratamento inicial com DYSPORT®, embora mais de 40% dos pacientes não receberam novo tratamento em 48 semanas. O benefício adicional de DYSPORT® 800 U acima de 600 U foi sugerido para indivíduos com incontinência urinária basal mais alta ou MDP basal superior.²⁷⁻²⁸

Linhas faciais hiperfuncionais

De modo global, a experiência clínica e os estudos clínicos com uso de TBA para *rejuvenescimento facial* têm confirmado sua eficácia e segurança em longo prazo. Nas *linhas hiperfuncionais*, a TBA inibe a exocitose da acetilcolina por 3 a 12 meses, dependendo do tecido alvo. Baixas doses de toxina são usadas para suavizar as linhas faciais hiperpericríticas; isto é especialmente útil no terço superior da face. Blitzer A e cols. (1997)¹⁵ verificaram, em um estudo com 210 sítios faciais hiperfuncionais e 162 pacientes, que o efeito da toxina foi notado 24 a 72 horas após a injeção (com 95% de melhora cosmética) e persistiu por 3 a 6 meses. Bulstrode e Grobelaar (2002),¹⁶ em um estudo prospectivo em pacientes com linhas hiperfuncionais com um seguimento de um a três anos, demonstraram intervalos ideais de 3 a 6 meses. Os resultados de um estudo sobre uso de TBA como tratamento das *linhas verticais periorais* mostraram a suavização destas linhas, preenchimento/eversão dos lábios, e que 72% dos pacientes continuaram o tratamento.¹⁷ O rejuvenescimento da pele do pescoço com a aplicação de TBA é uma modalidade de tratamento minimamente invasiva, segura e eficaz, sendo alternativa ideal à ritidectomia (Brandt e Boker, 2004).¹⁸ Além disso, a toxina pode ser usada para corrigir o chamado “sorriso gengival”, bem como a assimetria do maxilar e da linha plasmal após ritidectomia.

As referências bibliográficas estão relacionadas ao final dessa bula.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

Grupo farmacoterapêutico: Relaxantes Musculares de Ação Periférica. Código ATC: M03AX01.

A toxina botulínica A (ou TBA) é uma endotoxina produzida por esporos germinativos e células em crescimento da bactéria *Clostridium botulinum*. É um dos mais potentes entre sete tipos imunologicamente distintos de neurotoxinas.

DYSPO[®] (toxina botulínica A) é um complexo de toxina-hemaglutinina botulínica tipo A isolada e purificada de culturas de *Clostridium botulinum*. A hemaglutinina é uma proteína pesada, que estabiliza a toxina e não possui efeito terapêutico. A TBA é uma proteína composta de uma cadeia pesada e uma cadeia leve, ligadas através de ligações dissulfídicas (S-S). Liga-se às terminações pré-sinápticas do sistema nervoso central e inibe a liberação de acetilcolina mediada pelo íon cálcio dos nervos motores, levando a **paralisia flácida** dos músculos afetados. Após injeção intramuscular ou subcutânea, não se espera a sua presença no sangue periférico em níveis mensuráveis. As quantidades de neurotoxina administradas em cada sessão terapêutica não resultam, normalmente, em manifestações clínicas sistêmicas à distância, como fraqueza muscular, em pacientes sem outra disfunção neuromuscular.

MODO DE AÇÃO

A toxina botulínica A (ou TBA) é classificada como agente paralisante da função neuromuscular. O complexo toxina-hemaglutinina tipo A de *Clostridium botulinum* bloqueia a transmissão periférica colinérgica na junção neuromuscular através da ação pré-sináptica, em sítio proximal à liberação de acetilcolina. A toxina age dentro dos terminais nervosos, antagonizando eventos mediados pelo Ca^{2+} e que culminam na liberação do transmissor. A TBA não afeta a transmissão pós-ganglionar colinérgica ou simpática.

A ação da toxina inicia-se por rápida e intensa ligação à membrana do neurônio pré-sináptico. A seguir, ocorre o processo de internalização, em que a toxina atravessa a membrana pré-sináptica, ainda sem causar paralisia. Finalmente, a toxina inibe a liberação de acetilcolina, mediada pelo Ca^{2+} , diminuindo assim o potencial final da placa e provocando a paralisia.

A recuperação da transmissão do impulso ocorre gradualmente quando novos terminais nervosos se desenvolvem e é restabelecido contato com a placa motora - um processo que requer de 6 a 8 semanas em modelos animais.

Após a injeção intradetrusora para o tratamento da hiperatividade neurogênica do detrusor, a toxina afeta as vias eferentes da atividade do detrusor por meio da inibição da liberação de acetilcolina. Além disso, a toxina pode inibir neurotransmissores aferentes e vias sensoriais.

No tratamento das linhas glabellares, o efeito clínico se desenvolve 48 horas após a aplicação. O efeito máximo ocorre um mês após a aplicação e o tempo de ação varia de 3 a 7 meses aproximadamente. Os resultados dos estudos clínicos demonstraram consistentemente a eficácia de DYSPO[®] na redução da intensidade das linhas glabellares.

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Estudos farmacocinéticos com TBA, em modelos animais apresentam dificuldades de realização devido à alta potência, às pequenas doses envolvidas, ao elevado peso molecular do composto (150 kDa) e à dificuldade de marcar a toxina para produzir uma atividade específica suficientemente elevada. Estudos usando toxina marcada com I^{125} mostraram que a ligação ao receptor é específica e saturável, e a alta densidade dos receptores da toxina é um fator que contribui para sua potência elevada. Estudos em macacos demonstraram que, em doses baixas, houve início de efeito entre 2 e 3 dias, observando-se efeito máximo 5 a 6 dias após a injeção. A duração da ação, medida através de alterações do alinhamento ocular e da paralisia muscular, variou entre 2 semanas e 8 meses. Este modelo é observado também no homem, sendo atribuído ao processo de ligação, internalização e mudanças na junção neuromuscular.

4. CONTRAINDICAÇÕES

DYSPORT® está contraindicado para indivíduos com hipersensibilidade conhecida à toxina botulínica A ou a qualquer outro componente da formulação, e também para pacientes com infecção do trato urinário no momento do tratamento da incontinência urinária devido à hiperatividade neurogênica do detrusor.

DYSPORT® também é contraindicado em caso de infecção no local da aplicação.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Proporcionalidade: tal como se aplica aos agentes biológicos em geral, não é possível estabelecer com exatidão uma proporcionalidade entre as diferentes neurotoxinas botulínicas (TBA) comercializadas. Como as apresentações comerciais de TBA têm diferentes dimensões, pesos moleculares, envoltórios proteicos, formas de armazenamento, diluição, comportamento farmacocinético e doses de administração, as unidades são específicas para cada toxina, e expressam unidades de potência específicas de cada preparação. Evidências sugerem que a proporcionalidade convencionalmente empregada no passado para a TBA 500 U Speywood (razão de 3:1 ou maior) possa ser inadequada e excessiva, porquanto motivada por estudos com amostras populacionais não significativas, e que proporcionalidades entre 1,5 e 2,5:1 poderiam ter maior respaldo clínico. Ademais, evidências sugerem maior duração de efeitos para a apresentação de TBA de 500 U ainda demandando estudos de porte. O consenso atual é que as apresentações comercialmente disponíveis não são comparáveis por qualquer algoritmo específico, e que a avaliação médica e a resposta clínica individual devem orientar a terapêutica.¹⁹⁻²⁵

A eficácia e a segurança de DYSPORT® dependem do armazenamento adequado do medicamento, seleção correta da dose e técnicas apropriadas de reconstituição e administração, vide Posologia e Modo de usar.

Uma avaliação cautelosa deve ser feita antes de nova aplicação em pacientes que apresentaram reação alérgica prévia. Os riscos de nova reação alérgica devem ser avaliados frente aos benefícios esperados para o tratamento. Como qualquer outro medicamento de origem biológica, a aplicação de DYSPORT® pode provocar reações anafiláticas. Por isso, devem estar disponíveis as medicações para combatê-las.

Foram relatados eventuais efeitos adversos resultantes da distribuição dos efeitos da toxina para locais distantes do local de administração. Os pacientes tratados com doses terapêuticas podem apresentar fraqueza muscular excessiva. O risco de ocorrência de tais efeitos indesejáveis podem ser reduzidos não se excedendo a dose recomendada e pelo uso da menor dose eficaz.

DYSPORT® deve ser usado com cautela e sob cuidadosa supervisão em pacientes com evidências subclínicas ou clínicas de deficiência na transmissão neuromuscular (e.g. miastenia grave). Tais pacientes podem apresentar sensibilidade aumentada a toxina botulínica A, que pode resultar em fraqueza muscular excessiva.

Pacientes idosos (≥ 65 anos): A experiência clínica não identificou diferenças na resposta entre pacientes idosos e pacientes adultos jovens. Em geral, pacientes idosos devem ser observados para avaliar sua tolerabilidade ao DYSPORT®, devido à maior frequência de risco de quedas, doença concomitante e outras terapias medicamentosas.

Estudos clínicos controlados com placebo, em que pacientes foram tratados para espasticidade dos membros inferiores, 6,3% e 3,7% sofreram queda no grupo DYSPORT® e no grupo placebo, respectivamente.

DYSPORT® deve ser administrado com cautela a pacientes com problemas respiratórios ou de deglutição, pois estes problemas podem piorar se a toxina atingir os músculos relevantes. Broncoaspiração ocorreu em raros casos, e é um risco em pacientes portadores de patologia respiratória crônica. Nesses pacientes, o tratamento deve ser administrado sob controle de um especialista e apenas se o benefício esperado para o tratamento superar o risco.

Os pacientes e seus cuidadores devem ser alertados sobre a necessidade de tratamento médico imediato em caso de problemas respiratórios, de deglutição ou fala.

Foram relatados casos muito raros de óbito, ocasionalmente num contexto de disfagia, pneumopatia e/ou em pacientes com astenia significativa, após o tratamento com toxina botulínica A ou tipo B.

Foram relatados casos de secura nos olhos com o uso de DYSPO[®] no tratamento de linhas glabellares e laterocantais, blefarospasmo e espasmo hemifacial (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Pode ocorrer produção reduzida de lágrimas, piscar reduzido e distúrbio da córnea com o uso de toxinas botulínicas, incluindo DYSPO[®].

Para o tratamento de pacientes com paralisia cerebral, DYSPO[®] somente deve ser usado a partir de 2 anos de idade. A posologia e a frequência de administração recomendadas para DYSPO[®] não devem ser ultrapassadas.

Pode ocorrer disreflexia autonômica associada ao procedimento para o tratamento da hiperatividade neurogênica do detrusor. Pode ser necessária atenção médica imediata.

Raramente foi observada formação de anticorpos contra a toxina botulínica em pacientes em uso de DYSPO[®]. Clinicamente, a existência de quantidades significativas de anticorpos neutralizantes pode ser presumida pela deterioração substancial da resposta terapêutica e/ou pela necessidade constante de aumento das doses.

Os médicos que fizerem uso de DYSPO[®] em seus pacientes devem conhecer profundamente a anatomia e a fisiologia neuromuscular, bem como estar a par de quaisquer alterações anatômicas que potencialmente podem ocorrer após procedimentos cirúrgicos anteriores. Devem conhecer técnicas-padrão de eletromiografia (EMG).

É essencial conhecer a anatomia facial do paciente antes de administrar DYSPO[®] para correção de linhas glabellares. Deve ser considerada a possibilidade de assimetria facial, ptose, dermatocalasia excessiva, cicatrizes, bem como quaisquer alterações em relação a essa anatomia como resultado de intervenções cirúrgicas prévias.

Os pacientes a serem tratados quanto a linhas hiperfuncionais na região glabellar devem ser cuidadosamente avaliados e desencorajados a prosseguir com o tratamento, caso as linhas hiperfuncionais não sejam causadas pela contração dos músculos subjacentes.

Recomenda-se que o frasco-ampola de DYSPO[®] seja usado para tratar um único paciente, durante uma única sessão. Qualquer resíduo remanescente do produto que não tenha sido utilizado deve ser descartado. Precauções específicas devem ser tomadas para o preparo e a administração do produto, a inativação e o descarte de qualquer solução reconstituída não utilizada.

Tal como outras toxinas botulínicas, este produto contém uma pequena quantidade de albumina humana. O risco de transmissão de infecção viral não pode ser excluído com absoluta certeza, no caso do uso de sangue humano ou derivados.

Nos casos de hiperidrose, antes do início do tratamento, deve-se considerar causas secundárias como menopausa, obesidade, uso de drogas (*e.x.* antidepressivos), distúrbios endócrinos (*e.x.* hipoglicemia, hipertireoidismo, feocromocitoma), distúrbios neurológicos com desregulação autonômica e psiquiátricos (*e.x.* fobia social).

O uso de DYSPO[®] em pacientes com insuficiência hepática ou renal não costuma demandar redução de dose.

Como qualquer injeção intramuscular, DYSPO[®] deve ser usado somente quando estritamente necessário, em pacientes com tempo de sangramento prolongado, infecção ou inflamação local na área a ser injetada. Cuidados especiais devem ser tomados nos pacientes portadores de coagulopatia ou em uso de anticoagulantes.

Deve-se ter cautela quando DYSPO[®] for utilizado em músculos que apresentam fraqueza ou atrofia excessiva.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas: há um risco potencial de fraqueza muscular ou distúrbios visuais que, se ocorrer, pode temporariamente prejudicar a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Gravidez, lactação e fertilidade:

Categoria de risco na gravidez C – **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas, sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Existem dados de segurança limitados quanto ao uso do complexo toxina-hemaglutinina tipo A de *Clostridium botulinum* em mulheres grávidas. Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos durante a gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal, a não ser os relacionados com a intoxicação materna causada por altas doses. Não existem dados clínicos sobre o efeito de DYSPO[®] na fertilidade.

DYSPO[®] só deve ser usado por mulheres grávidas se o benefício esperado do tratamento justificar qualquer risco potencial ao conceito. A prescrição a mulheres grávidas deve ser feita com extrema cautela.

Não se sabe se o complexo toxina-hemaglutinina tipo A de *Clostridium botulinum* é excretado através do leite humano. Não foi estudada a excreção deste complexo através do leite, em animais. Não é recomendado o uso durante a lactação.

Não existem dados clínicos sobre a utilização de DYSPO[®] e seu efeito na fertilidade. Não há evidências de efeito direto de DYSPO[®] na fertilidade em estudos com animais.

Dados de segurança pré-clínica:

Os estudos de toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos tratados com complexo toxina-hemaglutinina tipo A de *Clostridium botulinum* – através de uma injeção intramuscular diária, em doses de 79 unidades/kg e 42 unidades/kg (em ratos e coelhos, respectivamente), não resultaram em toxicidade embrionária/fetal. Foi observada toxicidade materna grave, associada à perda do implante embrionário, com doses mais elevadas, em ambas as espécies. O complexo não demonstrou atividade teratogênica, em ratos e coelhos, e nenhum efeito foi observado no pré- e pós-natal na geração F1 de ratos. A fertilidade dos machos e fêmeas foi comprometida devido à redução do acasalamento, secundária à paralisia muscular, em doses elevadas.

Em um estudo de toxicidade crônica realizado em ratos com até 12 unidades/animal, não houve evidência de toxicidade sistêmica. Efeitos na reprodução e na toxicidade crônica dos estudos não clínicos limitaram-se a alterações nos músculos injetados, em linha com o mecanismo de ação do complexo.

Em um estudo de toxicidade juvenil, os ratos tratados semanalmente a partir da idade de desmame no dia 21 pós-natal até 13 semanas de idade (comparáveis a crianças de 2 anos de idade) até a idade adulta jovem (11 administrações por 10 semanas, até a dose total de aproximadamente 33U/kg) não mostraram efeitos adversos no crescimento pós-natal (incluindo avaliação esquelética), desenvolvimento reprodutivo, neurológico e neuro-comportamental.

Não houve irritação ocular após a administração do complexo em olhos de coelhos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os efeitos da toxina botulínica A podem ser potencializados por fármacos que interfiram direta ou indiretamente com a função neuromuscular e, portanto, tais medicamentos devem ser usados com precaução em pacientes tratados com toxina botulínica.

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

A alimentação não interfere nos efeitos de DYSPO[®].

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação: Conservar entre +2 °C e +8 °C (sob refrigeração). Não congelar.

Uma vez que o produto não contém um agente antimicrobiano, sob o ponto de vista microbiológico, é recomendado que o produto seja usado imediatamente após a reconstituição. **Entretanto, após o preparo, se mantido sob refrigeração (entre +2 °C e +8 °C), o produto mantém sua estabilidade por até 24 horas.** O medicamento reconstituído não deve ser congelado. Recomenda-se que o batoque do frasco de DYSPO[®] seja perfurado apenas uma vez, pois este componente não foi projetado para penetrações repetidas da agulha.

Prazo de validade: 24 meses contados a partir da data de fabricação.

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

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

Características físicas e organolépticas: **Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

DYSPORT® é apresentado como um pó líofilo branco, cujos grânulos são sólidos, uniformes e sem corpos estranhos. Após reconstituição com solução salina 0,9% (soro fisiológico) obtém-se um líquido claro e incolor.

O frasco-ampola de DYSPORT® não contém vácuo, apenas um gradiente diferencial de pressão mínimo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

As unidades Speywood são exclusivas para DYSPORT® e não são intercambiáveis com outras preparações contendo toxina botulínica.

Vias de administração: Intramuscular, subcutânea ou intradérmica, conforme a indicação terapêutica. O uso de via de administração não aprovada para a indicação terapêutica pretendida poderá causar transtornos neuromusculares graves.

As instruções de reconstituição são específicas para cada frasco-ampola de 300 unidades e frasco-ampola de 500 unidades. Esses volumes produzem concentrações específicas para o uso para cada indicação, exceto para a indicação de incontinência urinária por hiperatividade neurogênica do detrusor para a qual existem instruções específicas (consulte abaixo).

DYSPORT® deverá ser reconstituído com solução salina 0,9% (soro fisiológico), conforme descrito nas Tabelas de Diluição abaixo, de acordo com a técnica do profissional e a clínica do paciente.

Tabela de Diluição de **DYSPORT® 300 U** e concentrações resultantes:

<i>Volume de Diluição (300 U)</i>	<i>Concentração (U/0,1 mL)</i>
0,6 mL	50 U/ 0,1 mL
1,0 mL	30 U/ 0,1 mL
1,2 mL	25 U/ 0,1 mL
1,5 mL	20 U/ 0,1 mL
2,0 mL	15 U/ 0,1 mL
3,0 mL	10 U/ 0,1 mL

Tabela de Diluição de **DYSPORT® 500 U** e concentrações resultantes:

<i>Volume de Diluição (500 U)</i>	<i>Concentração (U/0,1 mL)</i>
1,0 mL	50 U/ 0,1 mL
2,0 mL	25 U/ 0,1 mL
2,5 mL	20 U/ 0,1 mL
3,0 mL	16,6 U/ 0,1 mL

Instruções de diluição para incontinência urinária devido à hiperatividade neurogênica do detrusor:

O resultado geral após a preparação é ter os 15 mL necessários de DYSPORT® reconstituídos para injeção, divididos igualmente entre duas seringas de 10 mL, com cada seringa contendo 7,5 mL de DYSPORT® reconstituído na mesma concentração.

Após reconstituição na seringa, o produto deve ser usado imediatamente e qualquer produto não utilizado que permaneça nos frascos-ampola deve ser descartado. Apenas os frascos-ampola de DYSPO[®] de 300 U ou 500 U devem ser usados.

Instruções de diluição usando frascos-ampola de 500 U

- Para uma dose de 600 U: Reconstituir dois frascos-ampola de 500 U cada com 2,5 mL de solução fisiológica sem conservantes (cloreto de sódio a 0,9% para injeção). Na primeira seringa de 10 mL, retire 1,5 mL do primeiro frasco-ampola e na segunda seringa de 10 mL retire 1,5 mL do segundo frasco-ampola. Conclua a reconstituição adicionando 6 mL da solução fisiológica em ambas as seringas e misture suavemente.

Isso resultará em duas seringas de 10 mL, cada uma contendo 7,5 mL, fornecendo um total de 600 U de DYSPO[®] reconstituído.

- Para uma dose de 800 U: Reconstituir dois frascos-ampola de 500 U cada com 2,5 mL de solução fisiológica sem conservantes (cloreto de sódio a 0,9% para injeção). Na primeira seringa de 10 mL, retire 2 mL do primeiro frasco-ampola e na segunda seringa de 10 mL retire 2 mL do segundo frasco-ampola. Conclua a reconstituição adicionando 5,5 mL da solução fisiológica em ambas as seringas e misture suavemente.

Isso resultará em duas seringas de 10 mL, cada uma contendo 7,5 mL, fornecendo um total de 800 U de DYSPO[®] reconstituído.

Instruções de diluição usando frascos-ampola de 300 U

- Para uma dose de 600 U: Reconstituir dois frascos-ampola de 300 U cada com 1,5 mL de solução fisiológica sem conservantes (cloreto de sódio a 0,9% para injeção). Na primeira seringa de 10 mL, retire o total de 1,5 mL do primeiro frasco-ampola e na segunda seringa de 10 mL retire o total de 1,5 mL do segundo frasco-ampola. Conclua a reconstituição adicionando 6 mL da solução fisiológica em ambas as seringas e misture suavemente.

Isso resultará em duas seringas de 10 mL, cada uma contendo 7,5 mL, fornecendo um total de 600 U de DYSPO[®] reconstituído.

- Para uma dose de 800 U: Reconstituir três frascos-ampola de 300 U cada com 1,5 mL de solução fisiológica sem conservantes (cloreto de sódio a 0,9% para injeção). Na primeira seringa de 10 mL, retire o total de 1,5 mL do primeiro frasco-ampola e 0,5 mL do segundo frasco-ampola. Na segunda seringa de 10 mL, retire 0,5 mL do segundo frasco-ampola e o total de 1,5 mL do terceiro frasco-ampola. Conclua a reconstituição adicionando 5,5 mL da solução fisiológica em ambas as seringas e misture suavemente.

Isso resultará em duas seringas de 10 mL, cada uma contendo 7,5 mL, fornecendo um total de 800 U de DYSPO[®] reconstituído.

Instruções de diluição usando combinação frascos-ampola de 500 U e 300 U (aplicável apenas para dose de 800 U)

- Para uma dose de 800 U: Reconstituir o frasco-ampola de 500 U com 2,5 mL de solução fisiológica sem conservantes (cloreto de sódio a 0,9% para injeção) e o frasco-ampola de 300 U com 1,5 mL de solução fisiológica sem conservantes. Na primeira seringa de 10 mL, retire 2 mL do frasco-ampola de 500 U. Na segunda seringa de 10 mL, retire o restante de 0,5 mL do frasco-ampola de 500 U e o total de 1,5 mL do frasco-ampola de 300 U. Conclua a reconstituição adicionando 5,5 mL da solução fisiológica em ambas as seringas e misture suavemente.

Isso resultará em duas seringas de 10 mL, cada uma contendo 7,5 mL, fornecendo um total de 800 U de DYSPO[®] reconstituído.

Aspecto do produto após reconstituição: solução límpida e incolor, isenta de partículas.

Instruções de uso:

A porção central da tampa de borracha deve ser limpa com álcool imediatamente antes de inserir a agulha estéril. Cada frasco-ampola tem capacidade máxima de 3 mL.

Instruções de descarte:

A toxina botulínica A é muito suscetível ao calor e certos produtos químicos. Qualquer derramamento deve ser limpo usando um material absorvente embebido em solução de hipoclorito diluída (no caso de produto liofilizado ou superfície seca) ou com material absorvente seco (no caso de produto reconstituído). Se um frasco-ampola quebrar, proceder como indicado acima. Recolher cuidadosamente os cacos de vidro e limpar, evitando qualquer corte na pele. Se o produto entrar em contato com a pele, lavar com solução de hipoclorito diluída e enxaguar abundantemente com água. Se o produto entrar em contato com os olhos, enxaguar abundantemente com água ou solução de enxágue específica para olhos. Todos os materiais contaminados devem ser devidamente descartados.

Insuficiência renal: não é relevante uma vez que o medicamento é administrado localmente e não sofre metabolismo sistêmico.

Insuficiência hepática: não é relevante uma vez que o medicamento é administrado localmente e não sofre metabolismo sistêmico.

Espasticidade focal de membros superiores e/ou membros inferiores em adultos e crianças acima de 2 anos – orientações gerais

- A dose em sessões de tratamento inicial e sequencial deve ser adaptada ao indivíduo com base no tamanho, número e localização dos músculos envolvidos, gravidade da espasticidade, presença de fraqueza muscular local, resposta do paciente ao tratamento anterior e/ou histórico de eventos adversos.
- Embora a localização real dos locais de injeção possa ser determinada por palpação, recomenda-se o uso de uma técnica guiada de orientação de injeção, como eletromiografia, estimulação elétrica ou ultrassom para direcionar os locais de injeção.
- A dose inicial deve ser reduzida se houver evidências que sugiram risco de fraqueza excessiva dos músculos alvo, como por exemplo, pacientes em que os músculos alvo são pequenos ou em que foram administradas injeções em outros grupos musculares.
- A melhora clínica pode ser esperada dentro de duas semanas após o tratamento. As injeções podem ser repetidas a cada 12 a 16 semanas, ou conforme necessário para manter resposta adequada, mas não mais frequentemente do que a cada 12 semanas. Para espasticidade focal de membros superiores na paralisia cerebral pediátrica, o tratamento de repetição não deve ser administrado antes de 16 semanas após o tratamento anterior.
- *Crianças:* A segurança e a eficácia de DYSPORT® no tratamento da espasticidade de membros inferiores e superiores pós-AVC não foram demonstradas em crianças.
- **Método de administração:** A solução reconstituída deve ser administrada por **injeção intramuscular**. Não se deve administrar mais do que 1 ml (adultos) e 0,5 ml (crianças) em qualquer local de injeção única.

a) Espasticidade de membros inferiores (incluindo pós-AVC) – Uso adulto, uso intramuscular

Posologia: A dose recomendada é de até 1.500 unidades Speywood no total, distribuídas entre os músculos gastrocnêmio e sóleo, embora injeções no músculo tibial posterior e outros também possam ser consideradas. A dose máxima administrada não deve exceder 1.500 unidades.

A tabela a seguir exemplifica doses para outros grupos musculares, se clinicamente adequado:

Doses usuais de DYSPORT® injetadas em músculos dos membros inferiores

[Essas doses podem ser diminuídas ou aumentadas em função dos fatores já mencionados]

Músculo	Doses recomendada de DYSPORT®	Pontos de Aplicação
Gastrocnêmio	100 – 450 U	1 – 3
Cabeça medial*	100 – 450 U	1 – 3
Cabeça lateral*		
Sóleo*	300 – 550 U	2 – 4
Tibial Posterior	100 – 250 U	1 – 3
Flexor Longo dos Artelhos	50 – 200 U	1 – 2
Flexor Curto dos Artelhos	50 – 200 U	1 – 2
Flexor Longo do Hálux	50 – 200 U	1 – 2
Flexor Curto do Hálux	50 – 100 U	1 – 2
Adutor Magno	100 – 300 U	1 – 3
Adutor Longo	50 – 150 U	1 – 2
Adutor Curto	50 – 150 U	1 – 2
Grácil	100 – 200 U	1 – 3
Isquiotibiais	100 – 400 U	1 – 3
Reto Femoral	100 – 400 U	1 – 3
Glúteo Máximo	100 – 400 U	1 – 2
Glúteo Mínimo	120 – 180 U	1

A dose máxima total por sessão de tratamento é 1500 U

* Grupo muscular alvo primário para o tratamento da espasticidade do tornozelo

b) Espasticidade de membros superiores (incluindo pós-AVC) – Uso adulto, uso intramuscular

Posologia: A dose recomendada é de até 1.000 unidades Speywood, distribuídas entre os cinco músculos a seguir: flexor profundo dos dedos (FDP), flexor superficial dos dedos (FDS), flexor ulnar do carpo (FCU); flexor radial do carpo (FCR) e bíceps braquial (BB). A dose máxima administrada não deve exceder 1.000 unidades.

Todos os músculos, exceto o bíceps braquial (BB), podem ser injetados em um único ponto. O bíceps, porém, pode ser injetado em dois pontos. A distribuição da dose recomendada (em unidades Speywood) está relacionada abaixo:

BB	FDP	FDS	FCU	FCR	Total
300 – 400	150	150 – 250	150	150	1.000

Doses superiores a 1.000 U e até 1.500 U podem ser administradas quando os músculos do ombro também são injetados. Doses superiores a 1.500 unidades de DYSPORT® não foram investigadas para o tratamento da espasticidade do membro superior em adultos.

A melhora clínica pode ser esperada dentro de duas semanas após a injeção. A maioria dos pacientes em estudos clínicos foi retratada entre 12 e 16 semanas; no entanto, alguns pacientes tiveram uma duração mais longa de resposta, ou seja, 20 semanas. O grau e o padrão de espasticidade muscular no momento da reinjeção pode necessitar de alterações na dose de DYSPORT® e nos músculos a serem injetados.

Método de administração: A solução reconstituída deve ser administrada por injeção intramuscular. A tabela a seguir exemplifica doses para outros grupos musculares, se clinicamente adequado:

Doses usuais de DYSPORT® injetadas em músculos dos membros superiores

[Essas doses podem ser diminuídas ou aumentadas em função dos fatores já mencionados]

Músculos Injetados	Doses recomendadas de DYSPORT® (U)	Pontos de Aplicação
Grande Dorsal	150 – 300 U	2 – 3
Peitoral Maior*	150 – 300 U	1 – 2
Redondo Maior	90 – 150 U	1
Redondo Menor*	60 – 120 U	1
Deltoide*	150 – 300 U	1 – 2
Bíceps Braquial	200 – 400 U	2 – 4
Tríceps Braquial	150 – 300 U	2 – 3
Braquiorradial	100 – 200 U	1
Braquial	200 – 400 U	2 – 4
Subescapular	150 – 300 U	2 – 3
Pronador Redondo	100 – 200 U	1
Pronador Quadrado	60 – 90 U	1
Flexor Ulnar do Carpo	100 – 200 U	1 – 2
Extensor do Punho*	30 – 100 U	1 – 2
Flexor Radial do Carpo	100 – 200 U	1 – 2
Palmar Longo*	60 – 150 U	1 – 2
Flexor Superficial dos Dedos	100 – 200 U	1 – 2
Flexor Profundo dos Dedos	100 – 200 U	1 – 2
Flexor Longo do Polegar	100 – 200 U	1
Oponente do Polegar	30 – 60 U	1
Adutor do Polegar	25 – 50 U	1
Intrínsecos da Mão (Lumbricais – por músculo)	15 – 20 U	1

A dose máxima total por tratamento é 1000 U, ou 1500 U se a aplicação for feita nos músculos do ombro

* Músculos pouco injetados.

c) Espasticidade focal de membros inferiores na paralisia cerebral pediátrica (deformidade em pé equino dinâmico em pacientes pediátricos portadores de paralisia cerebral, com capacidade de deambulação (e idade superior a dois anos) Uso intramuscular

Posologia: A dose total máxima de DYSPORT® administrada por sessão de tratamento não deve exceder 15 U/kg para injeções unilaterais de membros inferiores ou 30 U/kg para injeções bilaterais. Além disso, a dose total de DYSPORT® por sessão de tratamento não deve exceder 1000 unidades ou 30 U/kg, o que for menor. A dose total administrada deve ser dividida entre os músculos espásticos afetados do(s) membro(s) inferior(es). Quando possível, a dose deve ser distribuída em mais de 1 local de injeção em qualquer músculo isolado. Não mais do que 0,5 ml de DYSPORT® devem ser administrados em qualquer local de injeção.

Dose de DYSPORT® por Músculo para Espasticidade do Membro Inferior Pediátrico		
Músculo	Faixa de Dose Recomendada por músculo por perna (U/kg de peso corporal)	Número de locais de injeção por músculo
Distal		
Gastrocnêmio	5 a 15 U/kg	Até 4
Sóleo	4 a 6 U/kg	Até 2
Tibial posterior	3 a 5 U/kg	Até 2
Proximal		
Isquiotibiais	5 a 6 U/kg	Até 2
Adutores de quadril	3 a 10 U/kg	Até 2

Dose Total	Até 15 U/kg/perna, se injetada apenas nos músculos distais, apenas nos músculos proximais ou multinível (músculos distais e proximais)
-------------------	--

A maioria dos pacientes em estudos clínicos foi retratada entre 16 e 22 semanas; no entanto, alguns pacientes tiveram uma duração de resposta mais longa, ou seja, 28 semanas. O grau e o padrão de espasticidade muscular no momento da reinjeção podem necessitar de alterações na dose de DYSPORT® e nos músculos a serem injetados.

d) Espasticidade focal de membros superiores na paralisia cerebral pediátrica – Uso intramuscular

Posologia: A dose total máxima de DYSPORT® administrada por sessão de tratamento ao se injetar unilateralmente não deve exceder 16 U/kg ou 640 U, a que for mais baixa. Ao se injetar bilateralmente, a dose máxima de DYSPORT® por sessão de tratamento não deve exceder 21 U/kg ou 840 U, a que for menor. A dose total a ser administrada deve ser dividida entre os músculos espásticos afetados do(s) membro(s) superior(es). Veja abaixo a tabela para a dose recomendada:

Dose de DYSPORT® por Músculo para Espasticidade do Membro Superior Pediátrico		
Músculo	Faixa de Dose Recomendada por músculo por membro superior (U/kg peso corporal)	Número de locais de injeção por músculo
Braquial	3 a 6 U/kg	Até 2
Braquiorradial	1,5 a 3 U/kg	1
Bíceps braquial	3 a 6 U/kg	Até 2
Pronador redondo	1 a 2 U/kg	1
Pronador quadrado	0,5 a 1 U/kg	1
Flexor radial do carpo	2 a 4 U/kg	Até 2
Flexor ulnar do carpo	1,5 a 3 U/kg	1
Flexor profundo dos dedos	1 a 2 U/kg	1
Flexor superficial dos dedos	1,5 a 3 U/kg	Até 4
Flexor longo do polegar	1 a 2 U/kg	1
Flexor curto do polegar / oponente do polegar	0,5 a 1 U/kg	1
Adutor do polegar	0,5 a 1 U/kg	1
Peitoral maior	2,5 a 5 U/kg	Até 2
Dose total	Até 16 U/kg em um único membro superior (e não superior a 21 U/kg, se forem injetados ambos os membros superiores)	

O tratamento de repetição de DYSPORT® deve ser administrado quando o efeito do tratamento anterior tiver diminuído, mas não antes de 16 semanas após o tratamento anterior. A maioria dos pacientes no estudo clínico foi tratada novamente entre 16 – 28 semanas; no entanto, alguns pacientes tiveram maior duração de resposta, de 34 semanas ou mais. O grau e o padrão de espasticidade muscular no momento da repetição de injeção podem exigir alterações na dose de DYSPORT® e nos músculos a serem injetados.

e) Espasticidade focal nos membros superiores e inferiores em pacientes pediátricos com paralisia cerebral, com idade igual ou superior a 2 anos – Uso intramuscular

Posologia: Ao se tratar espasticidade superior e inferior combinada em crianças com idade igual ou superior a 2 anos, consultar a seção de posologia para a indicação individual, ou seja, tratamento da espasticidade focal dos

membros superiores ou membros inferiores em pacientes pediátricos com paralisia cerebral, com idade igual ou superior a 2 anos.

A dose de DYSPORT® a ser injetada para tratamento concomitante não deve exceder uma dose total por sessão de tratamento de 30 U/kg ou 1.000 U, a que for mais baixa.

O tempo ideal para a repetição do tratamento deve ser selecionado com base no progresso e na resposta individual ao tratamento. Vide orientações gerais

Método de administração: Ao se tratar espasticidade superior e inferior combinada associada a paralisia cerebral em crianças, consultar a seção de método de administração para a indicação individual, ou seja, tratamento da espasticidade focal dos membros superiores ou membros inferiores em pacientes pediátricos com paralisia cerebral, com idade igual ou superior a 2 anos.

Distonia cervical / Torcicolo espasmódico, espasmo hemifacial e blefaroespasmo – orientações gerais

- As injeções podem ser repetidas a cada 12 semanas (espasmo hemifacial e blefaroespasmo) a 16 semanas (distonia cervical/torcicolo espasmódico), ou conforme necessário para manter resposta adequada, mas não mais frequentemente do que a cada 12 semanas.

Crianças: A segurança e a eficácia de DYSPORT® no tratamento do torcicolo espasmódico, blefaroespasmo e espasmo hemifacial não foram demonstradas em crianças.

f) Distonia cervical / Torcicolo espasmódico – Uso adulto, uso intramuscular

Posologia: As doses recomendadas para torcicolo são aplicáveis a adultos de todas as idades, desde que com peso normal e sem nenhuma evidência de perda de massa muscular cervical. Uma dose reduzida pode ser apropriada, se o paciente estiver claramente abaixo do peso ou em idosos nos casos em que possa existir massa muscular reduzida.

A dose inicial recomendada para o tratamento de torcicolo espasmódico é de 500 unidades Speywood por paciente, dividida e administradas nos dois ou três músculos distônicos do pescoço.

Para o torcicolo rotacional, recomenda-se distribuir as 500 unidades, administrando-se 350 unidades no músculo esplênio da cabeça, ipsilateral à direção da rotação queixo/cabeça, e 150 unidades no músculo esternocleidomastoideo, contralateral à rotação.

Para laterocolo, recomenda-se distribuir as 500 unidades administrando-se 350 unidades no músculo esplênio da cabeça ipsilateral e 150 unidades no músculo esternocleidomastoideo. Nos casos associados à elevação do ombro, os músculos trapézio ipsilateral ou elevador da escápula podem também requerer tratamento, de acordo com a hipertrofia do músculo ou com a eletromiografia (EMG). Quando forem necessárias injeções em três músculos, recomenda-se distribuir as 500 unidades como a seguir: 300 unidades no esplênio da cabeça, 100 unidades no esternocleidomastoideo e 100 unidades no terceiro músculo.

Para retrocolo, recomenda-se distribuir as 500 unidades, administrando-se 250 unidades em cada um dos músculos esplênios da cabeça. Isto pode ser seguido por injeções bilaterais no trapézio (até 250 unidades por músculo) após 6 semanas, se a resposta for insuficiente. As injeções bilaterais no esplênio podem aumentar o risco de fraqueza muscular do pescoço.

Todas as outras formas de torcicolo são altamente dependentes de conhecimento especializado e uso da EMG para identificar e tratar os músculos mais afetados. A EMG deve ser usada como diagnóstico em todas as formas complexas de torcicolo, quando não ocorrerem os resultados esperados, em casos não complexos, e para orientar injeções nos músculos profundos, em pacientes com sobrepeso, nos quais os músculos do pescoço são difíceis de individualizar. Na administração subsequente, as doses podem ser ajustadas de acordo com a resposta clínica e os efeitos adversos observados. São recomendadas doses na faixa de 250 a 1.000 unidades, embora doses mais elevadas possam ser acompanhadas por um aumento de reações adversas, particularmente disfagia. Não são recomendadas doses acima de 1.000 unidades.

Método de administração: A solução reconstituída deve ser administrada por injeção intramuscular.

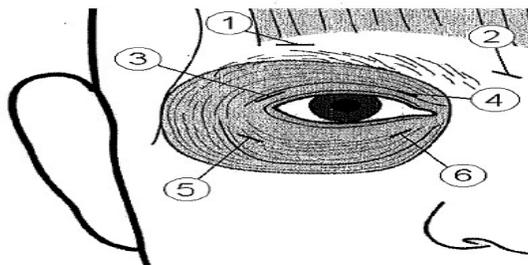
g) Blefaroespasma e espasmo hemifacial – Uso adulto, uso subcutâneo

Posologia: *Adultos e idosos:*

Em um estudo clínico de avaliação de dose de DYSPORT® para tratamento de blefaroespasma essencial benigno, a dose de 40 unidades por olho foi significativamente efetiva.

Doses de 80 unidades e 120 unidades por olho resultaram em maior duração do efeito terapêutico. Porém, a incidência de eventos adversos relacionados, particularmente ptose palpebral, é maior com o aumento da dose. Para o tratamento de blefaroespasma e espasmo hemifacial, a dose máxima administrada não deve exceder 120 unidades por olho.

Injeções de 10 unidades administradas medialmente e 10 unidades administradas lateralmente devem ser realizadas na junção entre a região pré-septal e orbital de ambos os músculos orbiculares superiores (3 e 4) e inferiores (5 e 6) dos olhos. A fim de reduzir o risco de ptose como complicação, deve ser evitada a injeção próxima ao elevador da pálpebra superior.



Para injeções na pálpebra superior, a agulha deve ser direcionada para fora de seu centro, para evitar o músculo elevador. Um diagrama para ajudar na aplicação destas injeções é fornecido acima. Pode-se esperar que o alívio dos sintomas comece dentro de dois a dez dias após a injeção, com efeito máximo dentro de duas semanas. Em tais administrações subsequentes, caso a resposta ao tratamento inicial seja considerada insuficiente, a dose administrada em cada olho pode ser aumentada conforme descrito a seguir: 60 unidades (10 unidades administradas medialmente e 20 unidades administradas lateralmente); 80 unidades (20 unidades administradas medialmente e 20 unidades administradas lateralmente) ou até 120 unidades (20 unidades administradas medialmente e 40 unidades administradas lateralmente) acima e abaixo de cada olho da maneira previamente descrita. Injeções em locais adicionais no músculo frontal acima da sobrancelha (1 e 2) também podem ser realizadas se espasmos nesta região interferem com a visão.

Nos casos de blefaroespasma unilateral, as injeções devem ser restritas ao olho afetado. Pacientes com espasmo hemifacial devem ser tratados tal como no blefaroespasma unilateral. As doses recomendadas são aplicáveis aos adultos de todas as idades incluindo os idosos.

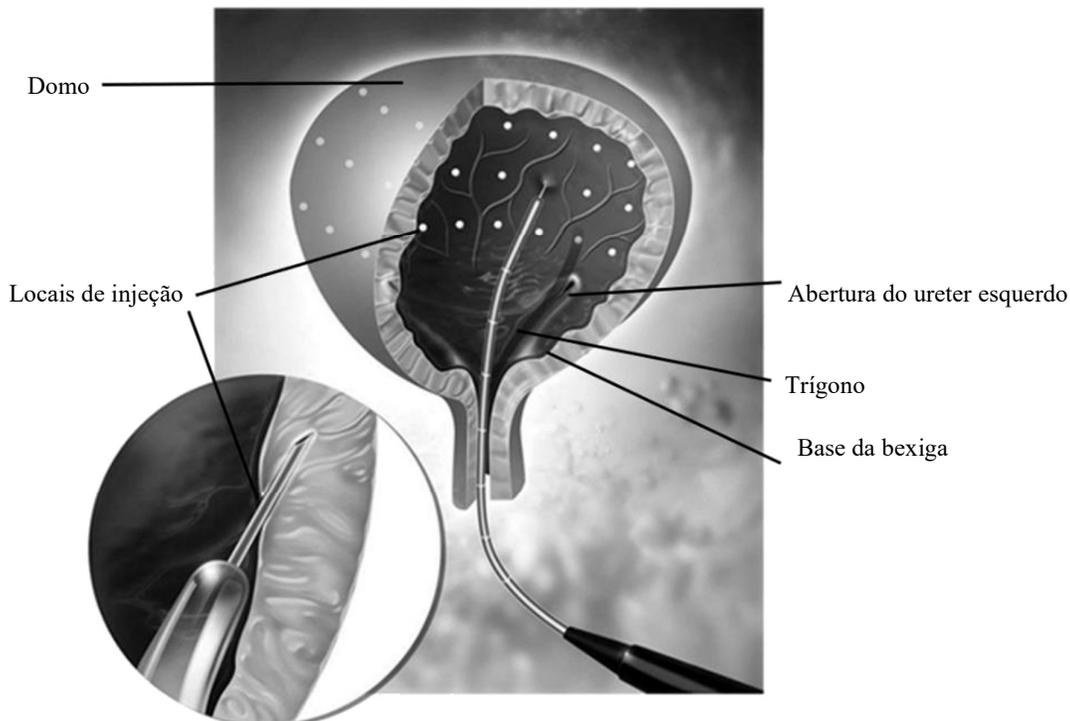
Método de administração: A solução reconstituída deve ser administrada por injeção subcutânea medial e lateralmente, na junção entre as regiões pré-septal e orbital de ambos os músculos orbiculares superiores e inferiores dos olhos.

h) Incontinência urinária devido à hiperatividade neurogênica do detrusor:

Posologia: a dose recomendada é de 600 U. Em caso de resposta insuficiente, tais como em pacientes com doença grave, pode-se usar uma dose de 800 U.

DYSPORT® deve ser administrado a pacientes que realizam regularmente cateterismo intermitente limpo. A dose total administrada deve ser dividida em 30 injeções intradetrusoras distribuídas uniformemente por todo o músculo detrusor, evitando o trígono. DYSPORT® é injetado por meio de um cistoscópio flexível ou rígido e cada injeção deve ter uma profundidade de aproximadamente 2 mm, com administração de 0,5 mL em cada local. Para a injeção

final, aproximadamente 0,5 mL de solução fisiológica normal estéril deve ser injetada para garantir que a dose completa seja administrada.



Os antibióticos profiláticos devem ser iniciados pelo menos 3 dias antes da administração de DYSPO[®] e continuados por pelo menos 3 dias após a administração de DYSPO[®]. Medicamentos com efeito anticoagulante devem ser interrompidos pelo menos 3 dias antes da administração de DYSPO[®] e reiniciadas apenas no dia seguinte à administração. Se houver indicação médica, heparinas de baixo peso molecular podem ser administradas 24 horas antes da administração de DYSPO[®].

Antes da injeção, pode-se administrar anestesia local na uretra ou gel lubrificante para facilitar a inserção confortável do cistoscópio. Se necessário, uma instilação intravesical de anestésico diluído (com ou sem sedação) ou anestesia geral também pode ser usada. Se uma instilação de anestésico local for realizada, a solução de anestésico local deve ser drenada, e então a bexiga deve ser instilada (enxaguada) com solução fisiológica e drenada novamente antes de continuar com o procedimento de injeção intradetrusora. Antes da injeção, a bexiga deve ser instilada com solução fisiológica suficiente para obter uma visualização adequada para as injeções. Após a administração de todas as 30 injeções intradetrusoras, a solução fisiológica usada para a visualização da parede da bexiga deve ser drenada. O paciente deve ser observado por pelo menos 30 minutos após a injeção.

O início do efeito é geralmente observado dentro de 2 semanas de tratamento. A repetição do tratamento com DYSPO[®] deve ser administrada quando o efeito de uma injeção anterior tiver diminuído, mas não antes de 12 semanas após a injeção anterior. O tempo mediano para retratamento em pacientes tratados com DYSPO[®] foi entre 39 a 47 semanas, embora uma maior duração da resposta possa ocorrer, já que mais de 40% dos pacientes não foram retratados em até 48 semanas.

Método de administração

No tratamento da incontinência urinária devido à hiperatividade neurogênica do detrusor, DYSPO[®] é reconstituído com injeção de cloreto de sódio (0,9% p/v) para produzir uma solução de 15 mL contendo 600 unidades ou 800 unidades. Para instruções adicionais de reconstituição, consulte o início desta seção.

DYSPO[®] é administrado por injeção intradetrusora, conforme detalhado acima.

Hiperidrose axilar e palmar, linhas faciais hiperfuncionais, linhas latero-cantais moderadas a graves, linhas horizontais na região frontal – orientações gerais

- *Crianças:* a segurança e a eficácia do uso de DYSPORT® em crianças ainda não foram demonstradas. O uso de DYSPORT® não é recomendado para o tratamento de linhas faciais em pacientes com menos de 18 anos de idade.
- A necessidade de novas aplicações deverá ser determinada em bases individuais, mas não mais frequentemente que a cada 12 semanas.

i) Hiperidrose axilar – Uso adulto, uso intradérmico

Posologia: *Adultos e idosos:* A dose inicial recomendada é de 100 unidades Speywood por axila. Caso o efeito desejado não seja obtido, podem ser administradas até 200 U por axila em injeções subsequentes. A área a ser injetada deve ser previamente identificada pelo teste iodo-amido de Minor. Após assepsia local, delimitam-se 10 pontos. São administradas 100 unidades por axila (ou seja, 10 unidades por ponto delimitado), por via intradérmica. O efeito máximo é esperado dentro de duas semanas após a injeção. Em muitos casos, a dose recomendada proporcionará uma supressão adequada da secreção de suor por aproximadamente 48 semanas. Há evidências sugerindo um possível efeito cumulativo de doses repetidas, de modo que o intervalo entre cada tratamento deve ser avaliado individualmente. A dose máxima administrada não deve exceder 200 unidades por axila.

Método de administração: A solução reconstituída deve ser administrada por injeção intradérmica, conforme descrito acima. Via de regra, usam-se agulhas estéreis de calibre 23 ou 25.

j) Hiperidrose palmar – Uso adulto, uso intradérmico

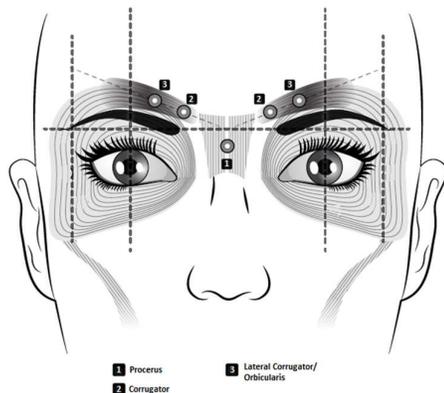
Posologia: *Adultos e idosos:* Para hiperidrose palmar, a dose total utilizada por palma é de 120 unidades Speywood, distribuídas em 6 a 25 diferentes pontos de injeção subcutânea, sendo 10 unidades por ponto.

Método de administração: A solução reconstituída deve ser administrada por injeção intradérmica, nas áreas hiperidroticas previamente determinadas. Usam-se agulhas estéreis de calibre 26. Alguns estudos não usaram anestesia local prévia, outros usaram resfriamento local da palma, ou bloqueio dos nervos medial ou ulnar para minimizar a dor.**k) Linhas faciais hiperfuncionais – Uso adulto, uso intramuscular**

Para o tratamento de linhas faciais hiperfuncionais, DYSPORT® deve ser reconstituído conforme detalhado nas Tabelas de Diluição. O médico deverá julgar a dose ideal baseando-se na clínica do paciente.

▪ ***Linhas glabellares moderadas a graves***

Posologia: A dose recomendada é de 50 unidades de DYSPORT®, que deve ser dividida em 5 pontos de injeção. Dez unidades devem ser administradas por via intramuscular em cada um destes 5 pontos: duas injeções em cada músculo corrugador e uma injeção no músculo próceros, próxima ao ângulo nasofrontal, conforme mostrado no diagrama abaixo.



Remover a maquiagem e desinfetar a pele com um antisséptico local. Marcos anatômicos podem ser mais facilmente identificados se o paciente franzir a testa. Antes da injeção, posicionar o polegar ou indicador abaixo da margem orbital, a fim de evitar extravasamento para a região abaixo da margem orbital. As injeções intramusculares devem ser aplicadas perpendicularmente à pele, utilizando uma agulha estéril de calibre 29-30. A agulha deve ser posicionada de forma ascendente e medialmente durante a injeção. A fim de reduzir o risco de ptose deve-se evitar injeção próxima ao elevador da pálpebra superior, particularmente em pacientes com grandes complexos do depressor do supercílio. Injeções no corrugador lateral devem ser aplicadas ao menos 1 cm acima da crista óssea supra-orbital.

O tempo de início do efeito é entre dois a três dias após a injeção, e um efeito foi demonstrado por até 5 meses após a injeção.

Método de administração: A solução reconstituída deve ser administrada por injeção intramuscular, conforme descrito acima.

- ***Linhas latero-cantais moderadas a graves***

Posologia:

Pacientes com até 50 anos: A dose recomendada é de 30 unidades de DYSPORT® para cada região ocular, e que deve ser dividida em 3 pontos de aplicação (10 unidades por ponto; dose total de 60 unidades, considerando ambos os olhos). A injeção deve ser lateral (ângulo de 20-30°) à pele e muito superficial. Todos os pontos de injeção devem estar na parte externa do músculo orbicular do olho e suficientemente longe da borda orbital (aproximadamente 1 - 2 cm da borda orbital externa como mostrado abaixo).

Pacientes acima de 50 anos: A dose recomendada é de 45 unidades de DYSPORT® para cada região ocular e que deve ser dividida em 3 pontos de aplicação (15 unidades por ponto; dose total de 90 unidades, considerando ambos os olhos).



Todos os pacientes: Remover a maquiagem e desinfetar a pele com um antisséptico local. As injeções intramusculares no orbicular devem ser aplicadas perpendicularmente à pele.

Em cada um dos 3 pontos devem ser administradas de 10 U (em pacientes com até 50 anos) a 15 U (em pacientes com 50 anos ou mais). Os pontos de aplicação devem estar todos a, no mínimo, 1,5 cm do canto lateral da órbita, e 1 cm acima da borda orbital. Via de regra, usam-se agulhas estéreis de calibre 30.

Deve-se pedir que o paciente sorria. As injeções devem ser administradas no sentido do extremo exterior das linhas latero-cantais - em direção lateral, perpendicular às linhas latero-cantais. Deve-se tomar cuidado para evitar a injeção próxima à margem inferior do músculo zigomático maior. Deve-se advertir o paciente para não esfregar a área injetada nas 12 horas seguintes ao tratamento.

- ***Linhas horizontais da região frontal***

Posologia: *Adultos e idosos:* Recomendam-se 30 a 45 U para tratamento parcial, e de 60 a 80 U para paralisia total. Uma linha imaginária é traçada horizontalmente através da frente entre os supercílios e a linha de implante do cabelo. Via de regra, usam-se agulhas estéreis de calibre 30. Injetam-se 6 U em cada ponto, podendo iniciar na linha vertical que passa sobre cada pupila. Duas injeções adicionais (mesmas doses) são aplicadas entre estes dois sítios,

de forma que se produzam pelo menos 4 pontos equidistantes nesta linha horizontal. Massagear com firmeza estes pontos.

De um modo geral, no tratamento de linhas faciais, um efeito significativo tem início dentro de 7 a 14 dias, atingindo um máximo em um mês e persistindo por 3 a 4 meses após a injeção de DYSPO[®].

As injeções poderão ser repetidas, de acordo com a resposta clínica, a cada 16 semanas, aproximadamente, sendo recomendável um intervalo mínimo de 3 meses entre cada aplicação.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas e os eventos adversos são classificadas de acordo com a sua frequência, primeiro as mais frequentes, usando os seguintes parâmetros:

Frequência	Parâmetros
> 1/10 (> 10%)	<i>Muito comum</i>
> 1/100, < 1/10 (> 1% e < 10%)	<i>Comum (frequente)</i>
> 1/1000, < 1/100 (> 0,1% e < 1%)	<i>Incomum (infrequente)</i>
> 1/10.000, < 1/1000 (> 0,01% e < 0,1%)	<i>Rara</i>
< 1/10.000 (> 0,001%)	<i>Muito rara</i>
<i>Desconhecida</i>	<i>Não é possível estimar a partir dos dados disponíveis</i>

Gerais

Nos pacientes tratados com DYSPO[®] em uma série de estudos clínicos para blefaroespasm, espasmo hemifacial, torcicolo espasmódico, espasticidade associada à paralisia cerebral ou AVC, hiperidrose axilar ou linhas faciais hiperfuncionais, aproximadamente 25% experimentaram um evento adverso.

Reações adversas a DYSPO[®] estão relacionadas, em geral, à fraqueza temporária da musculatura adjacente, que pode ser minimizada mediante uso das mínimas doses eficazes, nos respectivos grupamentos.

Distúrbios do sistema nervoso

Rara: amiotrofia neurálgica

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Incomum: prurido

Rara: erupções cutâneas

Distúrbios gerais e reações no local de aplicação

Comuns: astenia, fadiga, sintomas como os da gripe, dor/hematoma no local da injeção

Os seguintes eventos adversos, geralmente de intensidade leve a moderada, foram observados nos pacientes tratados com DYSPO[®] para as seguintes indicações:

Espasticidade de membros inferiores pós-AVC

Distúrbios gastrointestinais

Comum: disfagia

Distúrbios músculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Comum: fraqueza muscular nos membros inferiores, mialgia

Distúrbios urinários e renais

Incomum: incontinência urinária

Distúrbios gerais e reações no local de aplicação

Comum: astenia, fadiga, sintomas como os da gripe, reação no local da injeção (dor, hematomas, erupção cutânea, prurido)

Lesão, envenenamento e complicações no procedimento

Comum: lesão acidental/quedas

Espasticidade de membros superiores pós-AVC

Distúrbios gerais e reações no local de aplicação

Comum: astenia, fadiga, sintomas como os da gripe, reação no local da injeção (por exemplo, dor, eritema, inchaço etc.)

Distúrbios músculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Comum: fraqueza muscular, dor musculoesquelética, dor nas extremidades

Distúrbios gastrointestinais

Incomum: disfagia*

* A frequência da disfagia foi derivada de dados agrupados de estudos abertos. Disfagia não foi observada nos estudos duplo-cegos na indicação AUL (membro superior adulto).

Tratamento sintomático da espasticidade focal que afeta o membro superior e inferior em adultos

Ao tratar ambos os membros superiores e inferiores concomitantemente com DYSPORT® em uma dose total de até 1500 U, não há achados de segurança além daqueles esperados do tratamento dos membros superiores ou dos músculos dos membros inferiores isoladamente.

Espasticidade focal de membros inferiores na paralisia cerebral pediátrica

Distúrbios músculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Comum: fraqueza muscular nos membros inferiores, mialgia

Distúrbios renais e urinários

Comum: incontinência urinária

Distúrbios gerais e reações no local de aplicação

Comum: marcha anormal, sintomas como os da gripe, reação no local da injeção (dor, eritema, hematomas, etc.), fadiga

Incomum: astenia

Lesão, envenenamento e complicações no procedimento

Comum: lesão acidental/quedas

Espasticidade focal de membros superiores na paralisia cerebral pediátrica (idade ≥ 2 anos)

Distúrbios músculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Comum: fraqueza muscular, dor em extremidade

Incomum: mialgia

Distúrbios gerais e reações no local de aplicação

Comum: sintomas como os da gripe, astenia, fadiga, hematomas no local da injeção

Incomum: eczema no local da injeção, dor no local da injeção, erupção cutânea no local da injeção, edema no local da injeção

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Comum: erupção cutânea

Espasticidade focal nos membros superiores e inferiores da paralisia cerebral pediátrica (idade ≥ 2 anos)

Ao se tratar concomitantemente membros superiores e inferiores com DYSPORT® com uma dose total de até 30 U/kg ou 1.000 U, não há achados de segurança além daqueles esperados ao se tratar músculos do membro superior ou do membro inferior isoladamente.

Torticolo espasmódico

Distúrbios do sistema nervoso

Comuns: cefaléia, vertigem, fraqueza do músculo facial

Distúrbios oculares

Comuns: visão turva, acuidade visual reduzida

Incomum: diplopia, ptose

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Comuns: disфонia, dispneia

Raro: aspiração

Distúrbios gastrointestinais

Muito comuns: disfagia, boca seca

Incomum: náusea

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Muito comum: fraqueza muscular

Comuns: dor no pescoço, dor musculoesquelética, mialgia, dor nas extremidades, rigidez musculoesquelética

Incomum: atrofia muscular, distúrbio da mandíbula

A disfagia parece ser relacionada à dose e foi mais frequente após a injeção no músculo esternocleidomastoideo. Recomenda-se uma dieta leve, e cuidado com líquidos, até a resolução dos sintomas.

Blefaroespasm e espasmo hemifacial

Distúrbios do sistema nervoso

Comum: fraqueza do músculo facial

Incomum: paralisia facial

Distúrbios oculares

Muito comum: ptose

Comuns: diplopia, secura dos olhos, lacrimejamento

Rara: oftalmoplegia

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Comum: edema palpebral

Rara: entrópico

Reações adversas podem ocorrer devido a injeções profundas ou injeções posicionadas incorretamente de DYSPORT®, paralisando temporariamente outros grupos musculares próximos.

Incontinência urinária devido à hiperatividade neurogênica do detrusor

Infecções e infestações:

Muito comum: infecção do trato urinário*

Comum: bacteriúria

Distúrbios do sistema nervoso

Incomum: hipoestesia

Distúrbios gastrointestinais

Comum: constipação

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Incomum: fraqueza muscular

Distúrbios renais e urinários

Comum: hematúria

Distúrbios do sistema reprodutivo e mamário

Comum: disfunção erétil

Distúrbios gerais e reações no local de aplicação

Incomum: fadiga, sintomas como os da gripe

**Nos estudos centrais, duplo-cegos e controlados por placebo, durante as primeiras 12 semanas de tratamento, as infecções do trato urinário foram relatadas em 15,8% dos pacientes tratados com DYSPORE® e 17,4% dos pacientes tratados com placebo.*

Hiperidrose axilar

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Comum: sudorese compensatória, erupção cutânea

Distúrbios gerais e reações no local de aplicação

Incomum: reações no local da injeção * (por exemplo, dor, hematomas, prurido, edema)

* Foram observadas reações no local da injeção durante a vigilância pós-comercialização na indicação de hiperidrose axilar.

Hiperidrose palmar

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Sudorese compensatória, rash

Distúrbios gerais e reações no local de injeção

Podem ocorrer fraqueza dos músculos adjacentes e dor, hematomas, prurido, edema no local da aplicação da injeção.

Tratamento de linhas faciais hiperfuncionais - linhas glabellares moderadas a graves

Distúrbios oculares

Comuns: astenopia, ptose palpebral, edema palpebral, aumento de lacrimejamento, secura dos olhos, contrações musculares (contrações musculares ao redor dos olhos)

Incomuns: diminuição visual, visão turva, diplopia

Raros: distúrbios do movimento ocular

Distúrbios gerais e reações no local de injeção

Muito comum: reações no local da injeção (incluindo dor, hematoma, prurido, parestesia, eritema, erupção cutânea, edema, desconforto) Nota: esses eventos também foram observados no grupo placebo)

Distúrbios do sistema imune

Incomum: hipersensibilidade

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Comum: fraqueza do músculo adjacente à área da injeção

Distúrbios do sistema nervoso

Muito comum: cefaleia

Comum: fraqueza temporária do músculo facial (devido à paresia temporária dos músculos faciais próximos aos locais de injeção, descreve predominantemente a paresia da sobrancelha)

Incomum: tontura

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Incomuns: erupção cutânea, prurido

Raro: urticária

Tratamento de linhas faciais hiperfuncionais - linhas latero-cantais moderada a graves

Em geral, as reações relacionadas com a técnica de tratamento/injeção ocorreram na primeira semana após a injeção e foram transitórias. A incidência de reações relacionadas com a técnica de tratamento/injeção diminuiu ao longo de ciclos repetidos.

Distúrbios do sistema nervoso

Comum: cefaleia, fraqueza facial temporária (paresia temporária dos músculos faciais próximos aos locais de injeção)

Distúrbios dos olhos

Comum: edema palpebral, ptose palpebral

Incomum: secura dos olhos

Distúrbios gerais e reações no local da injeção

Muito comum: reações no local da injeção (por exemplo hematoma, prurido e inchaço)

Tratamento concomitante de linhas glabellares e linhas cantais laterais

O perfil de segurança de DYSPORT® para o tratamento concomitante de linhas glabellares e linhas cantais laterais foi avaliado na parte aberta do estudo de fase III; a natureza e a frequência dos eventos adversos foram comparáveis às observadas quando os pacientes foram tratados para as indicações individuais.

Experiência pós-comercialização

O perfil de reações adversas notificadas durante o uso pós-comercialização reflete a farmacologia do produto e eventos observados durante os ensaios clínicos. Foram relatados casos esporádicos de hipersensibilidade.

Muito raramente foram relatados eventos adversos resultantes da distribuição dos efeitos da toxina para locais remotos em relação ao local da injeção (fraqueza muscular excessiva, disfagia, pneumonia por aspiração que pode ser fatal).

Alguns eventos adversos relacionados ao sistema imune (hipersensibilidade), ao sistema nervoso (hipoestesia) e distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo (atrofia muscular) também foram relatados, todos com frequência desconhecida.

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

10. SUPERDOSE

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

Doses excessivas podem provocar paralisia neuromuscular distante e profunda, levando a um risco elevado da neurotoxina passar para a corrente sanguínea, causando complicações associadas à intoxicação botulínica oral (tais como disfagia e disfonia). Suporte respiratório pode ser necessário se doses excessivas causarem paralisia dos músculos respiratórios. Em caso de superdose, o paciente deverá ser monitorado quanto aos sintomas de fraqueza muscular excessiva ou paralisia muscular. Tratamento sintomático deverá ser associado, se necessário. Não há antídoto específico; não se deve esperar que a antitoxina seja benéfica, e cuidados gerais de suporte são recomendados.

Os sintomas de superdose podem não aparecer imediatamente após a injeção. No caso de injeção acidental ou ingestão oral, o indivíduo deverá ser supervisionado por várias semanas quanto a possíveis sinais e sintomas de fraqueza muscular excessiva ou paralisia muscular.

DIZERES LEGAIS

MS - 1.6977.0001

Farmacêutica Responsável: Dra. Heloisa Zeringota - CRF - SP nº 10.078

Importado por:

Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda.

Praça Professor José Lannes, 40, cj 101

04571-100, São Paulo - SP

CNPJ nº 07.718.721/0001-80

Fabricado por:

Ipsen Biopharm Ltd.

Ash Road North, Wrexham - Reino Unido

LL13 9UF

Comercializado por:

Galderma Brasil Ltda.

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, km 9

Condomínio Tech Town, 13186-904

Hortolândia - SP

CNPJ nº 00.317.372/0001-46

SAC

sac@galderma.com

0800 015 5552

GALDERMA

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 28/07/2023.



VPS V06C

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Panjwani N, O’Keeffe R and Pickett, A. Biochemical, functional and potency characteristics of type A botulinum toxin in clinical use. *The Botulinum J* 2008;1(1):153-166.
2. Wortzman MS, Pickett A. The science and manufacturing behind botulinum neurotoxin type A-ABO in clinical use. *Aesthet Surg J* 2009 Nov;29(6):S34-42.
3. Pickett A *et al.* The protein load of therapeutic botulinum toxins. *European Journal of Neurology* 2007, 14:e11.
4. Brans JWM *et al.* Botulinumtoxin in cervical dystonias: low dosage with electromyographic. *J Neurol* 1995;242:529-534.
5. Ranoux D *et al.* Respective potencies of Botox and Dysport: a double blind, randomised, crossover study in cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(4):459-462.
6. Poewe W. Respective potencies of Botox and Dysport: a double blind, randomised, crossover study in cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(4):430.
7. Jankovic J. Botulinum toxin therapy for cervical dystonia. *Neurotox Res* 2006;9(2-3):145-148.
8. Truong D *et al.* Dysport Benign Essential Blepharospasm Study Group. Efficacy and safety of purified botulinum toxin type A (Dysport for the treatment of benign essential blepharospasm: A randomized, placebo-controlled, phase II trial. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14(5):407-414.
9. Schellini SA *et al.* Blefarospasmo essencial e espasmo hemifacial: características dos pacientes, tratamento com toxina botulínica A e revisão da literatura. *Arq Bras Oftalmol* 2006;69(1):23-26.
10. Lasalvia CGG *et al.* Custos e eficácia da toxina botulínica tipo A no tratamento do blefaroespasmo essencial e espasmo hemifacial. *Arq Bras Oftalmol* 2006;69(5):701-705.
11. Ochudlo S *et al.* Botulinum toxin improves the quality of life and reduces the intensification of depressive symptoms in patients with blepharospasm. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13(8):505-508.
12. Simonetta Moreau M *et al.* A double-blind, randomized, comparative study of Dysport vs. Botox in primary palmar hyperhidrosis. *Br J Dermatol* 2003;149(5):1041-1045.
13. Talarico-Filho S *et al.* A double-blind, randomized, comparative study of two type A botulinum toxins in the treatment of primary axillary hyperhidrosis. *Dermatol Surg* 2007;33(1 Spec N°):S44-50.
14. O’Brien CF. Overview of clinical trials and published reports of botulinum toxin for spasticity. *Eur J Neurol* 1997;4(Suppl 2):S11.
15. Blitzer A *et al.* The management of hyperfunctional facial lines with botulinum toxin. A collaborative study of 210 injection sites in 162 patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123(4):389-392.
16. Bulstrode NW, Grobbelaar AO. Long-term prospective follow-up of botulinum toxin treatment for facial rhytides. *Aesthetic Plast Surg* 2002;26(5):356-369.
17. Semchyshyn N, Sengelmann RD. Botulinum toxin A treatment of perioral rhytides. *Dermatol Surg* 2003;29(5):490-495.
18. Brandt FS, Boker A. Botulinum toxin for the treatment of neck lines and neck bands. *Dermatol Clin* 2004;22(2):159-166.
19. Karsai *et al.* Botox and Dysport: Is there a dose conversion ratio in dermatology and aesthetic medicine? *J Am Acad Dermatol* 2010; 62(2):346-347.
20. Wohlfarth K *et al.* Dose equivalence of two commercial preparations of botulinum neurotoxin type A: time for a reassessment? *Curr Med Res Opin* 2009;25(7):1573-1584.
21. Wohlfarth K *et al.* Biological activity of two botulinum toxin type A complexes (Dysport and Botox) in volunteers: a double-blind, randomized, dose-ranging study. *J Neurol* 2008;255(12):1932-1939.
22. Talarico-Filho *et al.* A Double-Blind, Randomized, Comparative Study of Two Type A Botulinum Toxins in the Treatment of Primary Axillary Hyperhidrosis. *Dermatol Surg* 2007 Jan;33:S44-50.
23. Grosse J *et al.* Success of repeat detrusor injections of botulinum a toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. *Eur Urol* 2005 May;47(5):653-659.

24. Marchetti A *et al.* Retrospective Evaluation of the Dose of Dysport and BOTOX in the Management of Cervical Dystonia and Blepharospasm: The REAL DOSE Study. *Movement Disorders* 2005;20(8):937-944.
25. Hexsel D *et al.* A randomized pilot study comparing the action halos of two commercial preparations of botulinum toxin type A. *Dermatol Surg.* 2008 Jan;34(1):52-59.
26. Shierk A, Jiménez-Moreno AC, Roberts H, Ackerman-Laufer S, Backer G, Bard-Pondarre R, Cekmece C, Pyrzanowska W, Vilain C, Delgado MR. Development of a Pediatric Goal-Centered Upper Limb Spasticity Home Exercise Therapy Program for Use in a Phase-III Trial of Abobotulinumtoxina (Dysport®). *Phys Occup Ther Pediatr.* 2019;39(2):124-135. doi: 10.1080/01942638.2018.1486346. Epub 2018 Sep 11.
27. Estudo D-FR-52120-222: Dysport® Treatment of Urinary Incontinence in Adults Subjects With Neurogenic Detrusor Overactivity (NDO) Due to Spinal Cord Injury or Multiple Sclerosis - Study 1 (CONTENT1) - ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02660138
28. Estudo D-FR-52120-223: Dysport® Treatment of Urinary Incontinence in Adults Subjects With Neurogenic Detrusor Overactivity (NDO) Due to Spinal Cord Injury or Multiple Sclerosis - Study 2 (CONTENT2) - ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02660359

NOTA: Os estudos D-FR-52120-222 e D-FR-52120-223 não foram publicados até o momento da aprovação da indicação de hiperatividade neurogênica do detrusor, tais referências serão atualizadas na bula após publicação atendendo aos requisitos da RDC 47/2009 e RDC 60/2012.

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 da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/07/2023	Não Disponível	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	20/09/2021	3720809/21-8	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	10/07/2023	<p>1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?</p> <p>3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>1. INDICAÇÕES</p> <p>2. RESULTADOS DE EFICÁCIA</p> <p>3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</p> <p>4. CONTRAINDICAÇÕES</p> <p>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</p> <p>9. REAÇÕES ADVERSAS</p>	VP	<p>Pó liófilo injetável 300 U. Embalagem contendo 1 frasco-ampola.</p> <p>Pó liófilo injetável 500 U. Embalagem contendo 1 frasco-ampola.</p>
20/07/2023	0752885/23-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	20/09/2021	3720809/21-8	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	10/07/2023	<p>1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?</p> <p>3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p>	VP	<p>Pó liófilo injetável 300 U. Embalagem contendo 1 frasco-ampola.</p> <p>Pó liófilo injetável 500 U. Embalagem contendo 1 frasco-ampola.</p>

							8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	
12/12/2022	5041484/22-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	24/10/2022	4856998/22-6	70798 - AFE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E/OU INSUMOS FARMACÊUTICOS - ENDEREÇO MATRIZ	05/12/2022	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Pó liófilo injetável 300 U. Embalagem contendo 1 frasco-ampola. Pó liófilo injetável 500 U. Embalagem contendo 1 frasco-ampola.
31/08/2022	4636157/22-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	11/02/2021	0559848/21-6	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	22/08/2022	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. CONTRAINDICAÇÕES	VP	Pó liófilo injetável 300 U. Embalagem contendo 1 frasco-ampola. Pó liófilo injetável 500 U. Embalagem contendo 1 frasco-ampola

		Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12			Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12		DIZERES LEGAIS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGIAS	VPS	ampola. Pó liófilo injetável 500 U. Embalagem contendo 1 frasco-ampola.
31/03/2021	1233247/21-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/03/2021	1233247/21-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/03/2021	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Pó liófilo injetável 300 U. Embalagem contendo 1 frasco-ampola. Pó liófilo injetável 500 U. Embalagem contendo 1 frasco-ampola.
21/12/2020	4520824/20-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	30/06/2020	2092271/20-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	14/12/2020	<ul style="list-style-type: none"> •4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? •8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 	VP	Pó liófilo injetável 300 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola.
							<ul style="list-style-type: none"> •5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES •6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS •8. POSOLOGIA E MODO DE USAR •9. REAÇÕES ADVERSAS 	VPS	Pó liófilo injetável 500 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola.
16/01/2020	0155115/20-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	16/01/2020	0155115/20-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	16/01/2020	<ul style="list-style-type: none"> •O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTA MEDICAMENTO? •SUPERDOSE 	VP/VPS	Pó liófilo injetável 300 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola. Pó liófilo injetável 500 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola.

21/07/2017	1518463/17-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/07/2017	1518463/17-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/07/2017	• 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Pó liófilo injetável 300 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola. Pó liófilo injetável 500 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola.
21/12/2016	2627542/16-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/12/2016	2627542162	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/12/2016	• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Pó liófilo injetável 300 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola. Pó liófilo injetável 500 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola.
31/08/2016	223882716-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/08/2016	2238827163	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/08/2016	• N/A	VPS	Pó liófilo injetável 300 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola. Pó liófilo injetável 500 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola.
19/07/2016	23235442016	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/07/2016	2044973/16-9	7115 - Alteração na AFE/AE – Responsável Técnico (automático)	08/07/2016	• DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Pó liófilo injetável 300 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola. Pó liófilo injetável 500 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola.

26/08/2015	0761511156	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/01/2013	0011007/13-8	1532 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Posologia	17/08/2015	• POSOLOGIA	VPS	Pó liófilo injetável 300 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola. Pó liófilo injetável 500 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola.
24/04/2015	0356035150	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/04/2015	0356035150	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/04/2015	• REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Pó liófilo injetável 300 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola. Pó liófilo injetável 500 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola.
10/12/2014	1107855143	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/02/2014	0120501/14-3	1513 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração dos cuidados de conservação	08/12/2014	• ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Pó liófilo injetável 300 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola. Pó liófilo injetável 500 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola.
			12/11/2014	1018532/14-1	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	13/11/2014	• RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	Pó liófilo injetável 300 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola. Pó liófilo injetável 500 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola.

			01/04/2014	0240228/14-9	7162 - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE) de IMPORTADORA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	01/09/2014	• DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Pó liófilo injetável 300 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola. Pó liófilo injetável 500 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola.
28/03/2014	0232380140	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2014		10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2014	<ul style="list-style-type: none"> • COMPOSIÇÃO • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • CONTRA-INDICAÇÕES • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • POSOLOGIA E MODO DE USAR 	VP/VPS	Pó liófilo injetável 300 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola. Pó liófilo injetável 500 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola.
15/04/2013	028685/13-9	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2013	028685/13-9	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2013	<ul style="list-style-type: none"> • COMPOSIÇÃO • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • INDICAÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS 	VP/VPS	Pó liófilo injetável 300 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola. Pó liófilo injetável 500 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola.