

BOTULIFT®
(toxina botulínica A)
Laboratório Químico farmacêutico Bergamo Ltda.
Pó Liofilizado
100 U

**BOTULIFT®
toxina botulínica A****APRESENTAÇÕES**

Pó liofilizado 100 U em embalagens com 1 frasco-ampola

USO INTRAMUSCULAR**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola contém:

	100 U
toxina botulínica A	100 U*
excipientes: albumina humana sérica, cloreto de sódio e água para injetáveis.....	q.s.

*Uma Unidade (U) de BOTULIFT corresponde à dose letal intraperitoneal média (DL₅₀) calculada em ratos.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Este medicamento é destinado ao tratamento de blefaroespasma, espasmo hemifacial, da deformidade do pé equino devido à espasticidade em pacientes pediátricos com paralisia cerebral e linhas faciais hiperkinéticas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Blefaroespasma**

Um estudo comparativo, duplo-cego e randomizado entre BOTULIFT e outra toxina botulínica disponível no mercado (grupo controle) foi realizado para comprovar a eficácia de BOTULIFT.

A melhora na gravidade do espasmo observada após quatro semanas no grupo que fazia uso de BOTULIFT foi de 90,3% enquanto o grupo controle apresentou uma melhora de 86,2%.

Espasmo hemifacial

Um estudo comparativo, duplo-cego e randomizado entre BOTULIFT e outra toxina botulínica disponível no mercado (grupo controle) foi realizado para comprovar a eficácia de BOTULIFT.

A melhora no alívio dos sintomas após quatro semanas foi de 95,29% no grupo tratado com BOTULIFT enquanto que o grupo controle apresentou uma melhora no alívio dos sintomas em 92,05%.

Espasticidade

Um estudo comparativo, duplo-cego e randomizado entre BOTULIFT e outra toxina botulínica disponível no mercado (grupo controle) foi realizado para comprovar a segurança e eficácia de BOTULIFT no tratamento da espasticidade da deformidade do pé equino em pacientes pediátricos (2-10 anos de idade) com paralisia cerebral.

A taxa de respondedores – aqueles que apresentaram aumento de 2 pontos ou mais no escore da avaliação da marcha PRS (*Physician's Rating Scale*) com relação ao valor basal na 12ª semana – foi de 55,77% para os pacientes tratados com BOTULIFT e 54,72% para os pacientes do grupo controle.

Linhas faciais hiperkinéticas

Um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado e comparativo entre BOTULIFT e outra toxina botulínica disponível no mercado (grupo controle), envolvendo 299 pacientes foi realizado para comprovar a eficácia e a segurança do BOTULIFT.

O desfecho primário de eficácia foi avaliado em pacientes com a linha glabellar contraída. Em quatro semanas, a melhora na intensidade das linhas glabulares foi de 93,75% no grupo testado com BOTULIFT e 94,56% no grupo controle. Desta forma, não há uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. De acordo com a avaliação dos pacientes, a melhora na intensidade da linha glabellar em quatro semanas foi de 85,42% no grupo testado com BOTULIFT e 89,90% no grupo controle.

Um estudo clínico randomizado, paralelo, prospectivo, duplo cego e comparativo entre BOTULIFT e outra toxina botulínica disponível no mercado (grupo controle) foi realizado para avaliar a redução de linhas faciais hiperkinéticas (região frontal, periocular e glabellar). Os dois grupos, BOTULIFT e grupo controle, mostraram-se homogêneos quanto às variáveis basais e os resultados obtidos indicam que o medicamento BOTULIFT é seguro e não inferior ao grupo controle, na melhora de linhas faciais hiperkinéticas.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A toxina botulínica A é produzida a partir da bactéria *Clostridium botulinum*. Essa bactéria é o agente patológico que causa o botulismo pela liberação de uma neurotoxina conhecida como toxina botulínica, prejudicial ao ser humano. O complexo é preparado a partir de uma cultura de *Clostridium botulinum* tipo A cepa Hall.

Farmacodinâmica

BOTULIFT é classificado como agente paralisante da função neuromuscular. A toxina botulínica A, princípio ativo deste produto, bloqueia a transmissão neuromuscular ligando-se aos receptores terminais dos nervos motores, entrando no nervo terminal e inibindo a liberação de acetilcolina. Quando injetado por via intramuscular em doses terapêuticas, BOTULIFT produz desnervação química parcial do músculo, resultando em redução localizada da atividade muscular. Adicionalmente, o músculo pode atrofiar, ocasionando desenvolvimento axonal e de receptores extra juncionais de acetilcolina. Existem evidências de que pode ocorrer re-inervação do músculo, deste modo revertendo vagarosamente a desnervação produzida pelo BOTULIFT. Em geral, para blefaroespamo, o efeito inicial da injeção é observado em três dias e alcança o pico em uma a duas semanas após o tratamento. Para o tratamento de espasticidade em pacientes pediátricos com paralisia cerebral espera-se que a melhora clínica ocorra dentro de quatro semanas após a administração.

Farmacocinética

Não é esperada a presença da toxina botulínica no sangue periférico em quantidades mensuráveis após a injeção intramuscular nas doses recomendadas. Não é esperada que a quantidade de neurotoxina presente em cada sessão de tratamento resulte em efeitos clínicos sistêmicos evidentes, como fraqueza dos músculos em pacientes sem outras disfunções neuromusculares. Contudo, outros efeitos subclínicos sistêmicos foram demonstrados por eletromiografia de fibra isolada após a injeção intramuscular de doses de toxina botulínica adequadas para produzir fraqueza muscular local clinicamente observável.

Usos clínicos

A toxina botulínica foi aprovada originalmente para o tratamento do estrabismo, do blefaroespamo e do espasmo hemifacial. Posteriormente, seu uso foi expandido para tratamento da espasticidade e distonias como, por exemplo, a distonia cervical (torcicolo espasmódico) e distonia oromandibular.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado quando:

- O paciente possuir hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula de BOTULIFT.
- O paciente possuir doenças da junção neuromuscular (por exemplo, miastenia *gravis*, síndrome de Lambert-Eaton ou esclerose lateral amiotrófica), pois a doença pode ser exacerbada devido ao efeito relaxante muscular promovido pela toxina botulínica.
- O paciente for uma mulher grávida, mulheres que possam engravidar ou mães que estejam amamentando.

Este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação sem orientação médica. Informe ao seu médico se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Uma vez que o princípio ativo deste medicamento é uma neurotoxina produzida pela *Clostridium botulinum* tipo A, a dose e frequência recomendadas de administração devem ser observadas com entendimento total das precauções no uso. O médico administrador da toxina deve conhecer a neuromusculatura relevante e/ou anatomia orbital da área envolvida e qualquer alteração ocorrida na anatomia devido a procedimentos cirúrgicos anteriores. O conhecimento sobre técnicas eletromiográficas padrão também é necessário para administração de BOTULIFT. A dose recomendada e a frequência de administração de BOTULIFT devem ser respeitadas.

Alastramento do efeito da toxina – Em alguns casos, o efeito da toxina botulínica pode ser observado além da área da injeção local. Os sintomas podem incluir astenia, fraqueza muscular generalizada, diplopia, ptose, disfagia, disфонia, disartria, incontinência urinária e dificuldades de respiração. Dificuldades para engolir e respirar podem ser fatais, e houve relatos de morte ligada ao alastramento dos efeitos da toxina. O risco de sintomas provavelmente é maior em crianças tratadas para espasticidade, mas também podem ocorrer sintomas em adultos tratados para espasticidade e outras condições. Foram relatados sintomas pelo alastramento do efeito de toxina em doses comparáveis ou menores que as doses usadas para tratar distonia cervical.

Reações de hipersensibilidade – Reações graves de hipersensibilidade e/ou imediatas foram raramente relatadas na administração de toxinas botulínicas. Essas reações incluem anafilaxia, urticária, edema cutâneo leve e dispnéia. Um episódio fatal de anafilaxia foi relatado em um caso no qual lidocaína foi usada como diluente e, conseqüentemente, o agente causal não foi adequadamente determinado. Caso ocorra qualquer reação após a injeção, o uso do medicamento deve ser descontinuado e terapia médica apropriada deve ser imediatamente instituída.

Doenças neuromusculares pré-existent - Indivíduos com doenças neuropáticas motoras periféricas (por exemplo, esclerose lateral amiotrófica ou neuropatia motora) ou doenças da junção neuromuscular (por exemplo, miastenia *gravis* ou síndrome de Lambert-Eaton) podem aumentar o risco de efeitos sistêmicos clinicamente significativos, incluindo disfagia grave e comprometimento respiratório com doses usuais de toxina botulínica injetável. A literatura médica relata casos raros da administração de toxina botulínica em pacientes com distonias neuromusculares conhecidas ou não reconhecidas, em que os pacientes demonstraram extrema sensibilidade aos efeitos sistêmicos de doses clínicas usuais. Em alguns desses casos, a disfagia durou vários meses e a colocação de sonda gástrica para alimentação foi necessária.

Sistema cardiovascular – Existem também poucos relatos de eventos adversos com outras toxinas botulínicas envolvendo o sistema cardiovascular, incluindo arritmia e infarto do miocárdio, com algumas ocorrências fatais. Alguns desses pacientes possuíam fatores de risco, tais como doenças cardiovasculares.

Exposição e ulceração da córnea em paciente tratado com produtos de toxina botulínica para blefaroespasm - A redução no número de piscadas dos olhos em decorrência da aplicação da toxina botulínica no músculo orbicular pode resultar em exposição da córnea, defeito epitelial persistente e ulceração da córnea, especialmente em pacientes com doenças no VII par craniano. Um caso de perfuração da córnea em olho afático que necessitou de enxerto de córnea ocorreu em decorrência deste efeito. Exame cuidadoso da sensibilidade da córnea em olhos previamente operados, afastando a aplicação na pálpebra inferior para evitar ectrópio e tratamento eficaz de qualquer defeito epitelial pode ser empregado. Isto pode requerer colírio protetor, unguento, lentes de contato gelatinosas terapêuticas ou fechamento por adesivos ou outras maneiras.

Falta de permutabilidade entre produtos de toxina botulínica – As unidades de potência da atividade biológica de BOTULIFT não podem ser comparadas a ou convertidas em unidades de nenhum outro produto de toxina botulínica avaliado por qualquer outro método específico de análise.

Injeções em ou próximas a estruturas anatômicas vulneráveis – Deve-se tomar cuidado quando forem administradas injeções em ou próximas a estruturas anatômicas vulneráveis. Eventos adversos sérios, incluindo resultados fatais, foram relatados em pacientes que receberam outros produtos de toxina botulínica injetados diretamente nas glândulas salivares, região oro-lingual-faríngea, esôfago e estômago. Alguns pacientes tinham disfagia pré-existente (a segurança e a eficácia não foram estabelecidas para indicações pertinentes a esses locais de injeção). Pneumotórax associado ao procedimento de injeção foi relatado após a administração de outro produto de toxina botulínica perto do tórax. Recomenda-se cuidado quando forem administradas injeções na proximidade dos pulmões, em especial perto dos ápices.

Precauções

BOTULIFT deve ser administrado com cuidado quando:

- O paciente estiver em tratamento com outro relaxante muscular (por exemplo, cloridrato de tubocurarina, dantroleno sódico), pois o relaxamento muscular pode ser potencializado ou o risco de disfagia pode ser aumentado.
- O paciente estiver em tratamento com medicamentos com atividade relaxante muscular, (por exemplo, cloridrato de espectinomicina), antibióticos aminoglicosídeos (sulfato de gentamicina, sulfato de neomicina, entre outros), antibióticos polipeptídicos (sulfato de polimixina B, entre outros), antibióticos tetraciclina, antibióticos lincomicina (lincosamidas), relaxantes musculares (baclofeno, entre outros), agentes anticolinérgicos (butilbrometo de escopolamina, cloridrato de triexifenidil, entre outros), benzodiazepínicos e produtos similares (diazepam, etizolam, entre outros) e medicamentos benzamidas (cloridrato de tiaprida, sulpirida, entre outros), pois o relaxamento muscular pode ser potencializado e o risco de disfagia pode ser aumentado.

Este medicamento contém albumina, um hemoderivado humano. Quando um produto derivado de sangue ou soro humano é administrado em humanos, o potencial de doenças infecciosas por agentes transmissíveis não pode ser completamente excluído. O produto pode conter agentes patogênicos ainda desconhecidos. Com o objetivo de diminuir os riscos de infecção por agentes transmissíveis, são adotados cuidados especiais incluindo testes apropriados para controle dos doadores e dos locais de doação, do processo de fabricação e do processo de inativação/remoção viral.

Para o tratamento de blefaroespasm devem ser observados os seguintes cuidados:

Uso em Pacientes Idosos - cuidados especiais devem ser observados em pacientes idosos.

Uso Pediátrico - BOTULIFT é indicado para pacientes pediátricos com paralisia cerebral e a posologia deve ser ajustada conforme o peso corporal (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). Não foram observados eventos adversos graves relacionados ao tratamento no estudo clínico realizado com crianças entre 2 e 10 anos de idade durante um período de 24 semanas. A segurança e eficácia em crianças abaixo de 2 anos de idade não foram estabelecidas.

Uso durante a Gravidez e Lactação - estudos para verificar a segurança em mulheres grávidas ou que estejam amamentando não foram realizados com BOTULIFT.

BOTULIFT é contraindicado durante a gravidez e lactação.

Não é conhecido se a toxina botulínica é excretada no leite materno. Como muitos fármacos são excretados no leite materno, cuidado deve ser tomado quando BOTULIFT é administrado a mulheres que estejam amamentando.

Categoria de risco na Gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação sem orientação médica. Informe ao seu médico se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

Efeito sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas - devido à natureza da doença tratada, os efeitos de BOTULIFT na habilidade de dirigir ou operar máquinas não podem ser avaliados.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O efeito da toxina botulínica pode ser potencializado por antibióticos aminoglicosídeos ou outros medicamentos que interferem na transmissão neuromuscular, por exemplo, relaxante muscular tipo tubocurarina. O uso concomitante de BOTULIFT com aminoglicosídeos ou espectinomicina é contraindicado.

Polimixinas, tetraciclina e lincomicina podem ser usadas com cuidado em pacientes tratados com BOTULIFT.

O efeito de administrações de neurotoxinas botulínicas de diferentes sorotipos simultaneamente ou em meses alternados é desconhecido. Fraqueza neuromuscular excessiva pode ser exacerbada pela administração de outra toxina botulínica antes do término dos efeitos de uma toxina botulínica previamente administrada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). Proteger da luz. Evitar agitação.

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

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

Após preparo (reconstituição), manter sob refrigeração (entre 2°C e 8°C) por até 7 dias.

BOTULIFT deve ser administrado em até sete dias após a reconstituição. Durante este período de tempo, BOTULIFT reconstituído deve ser armazenado em refrigerador (entre 2°C e 8°C).

BOTULIFT se apresenta como um pó lífilo branco, em um frasco-ampola incolor e transparente. Após reconstituição, o produto apresenta-se como uma solução límpida e livre de material particulado. Não congelar ou agitar vigorosamente a solução reconstituída

Evitar agitação vigorosa ou excessiva.

Como o produto não contém conservante, cada frasco-ampola de BOTULIFT deve ser usado em um único paciente.

Os medicamentos de uso injetável devem ser inspecionados visualmente para material particulado e alteração na cor antes da administração. O produto não deve ser utilizado caso haja material particulado ou alteração na cor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Técnica de diluição

BOTULIFT deve ser administrado por via intramuscular após ser diluído em solução de cloreto de sódio 0,9%.

Tabela de diluição

Diluyente adicionado (cloreto de sódio injetável 0,9%)	Dose resultante (U/0,1 mL)
	Botulift® 100 U
0,5 mL	---
1,0 mL	10,0 U
2,0 mL	5,0 U
4,0 mL	2,5 U
8,0 mL	1,25 U

Nota: as diluições foram calculadas para um volume de aplicação de 0,1 mL. Uma diminuição ou aumento na dose também é possível pela administração de maior ou menor volume de injeção - de 0,05 mL (diminuição de 50% da dose) para 0,15 mL (aumento de 50% da dose).

Retirar a quantidade apropriada de diluente em seringa adequada. Uma vez que a toxina botulínica é desnaturada pela formação de bolhas ou agitação vigorosa, o diluente deve ser injetado suavemente dentro do frasco-ampola. Descartar o frasco-ampola caso o vácuo não puxe o diluente para dentro. Registrar a data e o tempo de reconstituição no rótulo.

Posologia e Modo de usar

Blefaroespasm - BOTULIFT reconstituído (vide tabela de diluição) deve ser aplicado por injeção intramuscular usando agulha estéril de 27-30 G sem guia eletromiográfico. Em caso de administração em local não indicado, pode ocorrer paralisia do músculo que recebeu a injeção, porém, os sintomas não são aparentes imediatamente após a injeção. É necessária supervisão médica, dependendo da dose e do músculo que recebeu a aplicação. A dose inicial recomendada é 1,25-2,5 U (0,05 mL a 0,1 mL de volume em cada local) injetada no músculo orbicular pré-tarsal lateral e médio da pálpebra superior e no músculo orbicular pré-tarsal lateral da pálpebra inferior. Em geral, o efeito inicial da injeção é observado em três dias e alcança o pico em uma a duas semanas após o tratamento. Cada tratamento dura aproximadamente três meses, em seguida o tratamento pode ser repetido. Em sessões repetidas de tratamento, a dose pode ser aumentada em até duas vezes caso a resposta ao tratamento inicial seja considerada insuficiente, normalmente definida como um efeito que não dura mais de dois meses. Contudo, deve apresentar um pequeno benefício alcançável com a aplicação de mais de 5,0 U por local. Pode ocorrer alguma tolerância quando BOTULIFT é usado no tratamento do blefaroespasm em frequência maior que a cada três meses, e raramente ocorre efeito permanente.

A dose acumulativa de BOTULIFT em um período de 30 dias não deve exceder 200 U.

Espasm hemifacial - BOTULIFT reconstituído (vide tabela de diluição) deve ser aplicado por injeção intramuscular usando agulha de 24-30 G em músculos superficiais, e uma agulha mais longa pode ser usada para musculatura mais profunda. A dose utilizada deve ser de 2,5 U por local de aplicação, porém a dose pode ser aumentada ou diminuída de acordo com a gravidade dos sintomas. A quantidade a ser administrada pode variar de acordo com as características dos sintomas de cada paciente.

Espasticidade relacionada à paralisia cerebral (pediátrica) - BOTULIFT reconstituído (vide tabela de diluição) deve ser aplicado por injeção intramuscular usando agulha estéril de 26-30 G em cada uma das extremidades medial e lateral do músculo gastrocnêmio. No estudo clínico, foi administrada uma dose total de 4 U/kg de peso corporal no músculo afetado em pacientes com hemiplegia. Em pacientes com diplegia, foi utilizada uma dose total de 6 U/kg de peso corporal dividida entre as pernas. No entanto, a dose total máxima não deve exceder 200 U por paciente.

Após a administração, o paciente deve ser monitorado por pelo menos 30 minutos para qualquer reação adversa aguda. Espera-se que a melhora clínica ocorra dentro de quatro semanas após a injeção. A administração pode ser repetida em aproximadamente três meses, quando o efeito da injeção anterior diminuir.

Linhas faciais hiperkinéticas - BOTULIFT deve ser reconstituído em solução de cloreto de sódio 0,9% (vide tabela de diluição) e administrado utilizando agulha estéril de 30 G por injeção intramuscular. A dose e o número de pontos de injeção devem ser adaptados às necessidades dos pacientes, baseados em suas características e localização dos músculos a serem tratados.

Para reduzir a incidência de ptose como complicação, evitar a injeção próxima ao músculo elevador da pálpebra superior, particularmente em pacientes com grandes complexos depressores da testa. As injeções mediais no corrugador devem ser feitas pelo menos 1 cm acima da crista óssea supra-orbital. BOTULIFT deve ser injetado com precaução de modo que não entre nos vasos sanguíneos e, para prevenir efusão na área abaixo da borda orbital, coloque firmemente o polegar ou dedo indicador na área abaixo da borda orbital antes da injeção. Durante a injeção, a agulha deve ser apontada para cima em direção ao centro e a dose da injeção deve ser medida com precisão. O músculo corrugador e o músculo orbicular do olho movimentam o centro da testa e geram as rugas faciais da glabella. O músculo prócer e o músculo abaixador do supercílio puxam a testa para baixo. As rugas do franzimento da testa ou da glabella são produzidas por esses músculos. Uma vez que a posição, o tamanho e o uso desses músculos diferem entre os indivíduos, uma dose efetiva é determinada baseando-se nas observações gerais da capacidade do paciente mover os músculos superficiais injetados. De modo geral não são recomendados intervalos menores que três meses entre as aplicações. A duração do efeito é de aproximadamente três a quatro meses na maioria dos pacientes, mas já foi relatado efeito de até seis meses em alguns pacientes.

A injeção frequente de BOTULIFT não foi clinicamente avaliada quanto à segurança e eficácia, não sendo recomendada.

Em geral, a primeira injeção de BOTULIFT induz desnervação química nos músculos injetados um a dois dias após a injeção, e sua intensidade aumenta durante a primeira semana.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Geral

Houve raros relatos espontâneos de morte, às vezes associados à disfagia e pneumonia ou anafilaxia, após tratamento com toxina botulínica.

Também houve raros relatos de eventos adversos envolvendo o sistema cardiovascular, incluindo arritmias e infarto do miocárdio, alguns com resultados fatais. Não foi estabelecida a relação exata desses eventos com a injeção de toxina botulínica.

Os seguintes eventos foram relatados com outros produtos de toxina botulínica, e uma relação causal com a toxina botulínica injetada é desconhecida: erupção cutânea (incluindo eritema multiforme, urticária e erupção psoriasiforme), prurido e reação alérgica. Em geral, eventos adversos ocorrem na primeira semana após a injeção do medicamento e, embora geralmente transitórios, podem ter duração de vários meses.

Dor local, sensibilidade e/ou hematoma, tração, edema, sensação de calor ou hipertonia no local de injeção ou músculos adjacentes podem estar associados à injeção. Fraqueza local do(s) músculo(s) injetado(s) representa a ação farmacológica esperada da toxina botulínica. Entretanto, fraqueza de músculos adjacentes também pode ocorrer devido ao alastramento da toxina. Quando injetado em pacientes com blefaroespasmos ou distonia cervical, alguns músculos distantes do local da injeção podem mostrar maior *jitter* eletrofisiológico (variação rápida em uma forma de onda) não associado à fraqueza clínica ou outros tipos de anormalidades eletrofisiológicas.

No tratamento de blefaroespasmos foram observadas as seguintes reações adversas:

Em um estudo em pacientes com blefaroespasmos que receberam uma dose média por olho de 33 U (injetados em 3 ou 5 locais) de outras injeções de toxina botulínica, as reações adversas mais frequentemente relatadas relacionadas ao tratamento foram ptose (20,8%), ceratite pontuada superficial (6,3%) e ressecamento ocular (6,3%). Todos esses eventos foram de intensidade leve a moderada, com exceção de um caso de ptose que foi classificado como grave. Outros eventos relatados em estudos clínicos anteriores com injeções de toxina botulínica em ordem decrescente de incidência incluem: sensação de corpo estranho, irritação, lacrimejamento, lagofalmo, fotofobia, estrabismo, ceratite, diplopia e entropião, exantema de pele difuso e edema local da pele da pálpebra durante vários dias após injeção na pálpebra. Em dois casos de transtorno do VII par craniano (um caso de um olho afático), redução no número de piscadas resultante de outras injeções de toxina botulínica no músculo orbicular levou a séria exposição da córnea, defeito epitelial persistente e ulceração da córnea. Ocorreu perfuração no olho afático, que exigiu enxerto de córnea.

No tratamento de espasmo hemifacial foram observadas as seguintes reações adversas:

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): xeroftalmia (2/85, 2,35%), lagofalmo (1/85, 1,18%), edema facial (1/85, 1,18%).

No tratamento da espasticidade em crianças com paralisia cerebral foram observadas as seguintes reações adversas:

A segurança do BOTULIFT para o tratamento da deformidade do pé equino decorrente de espasticidade em pacientes pediátricos com paralisia cerebral foi avaliada em um estudo clínico conduzido na Coreia. Nesse estudo clínico, 60 pacientes que receberam injeção de BOTULIFT apresentaram reações adversas comuns (>1%), como nasofaringite (5%), infecção do trato respiratório superior (1,67%), pirexia (3,3%), distúrbio da marcha (1,67%), dor na extremidade (1,67%), dacriostenose (1,67%), transtornos musculoesqueléticos e nos tecidos conjuntivos (1,67%), convulsão febril (1,67%), constipação (1,67%) e fratura de membro inferior (1,67%). Além disso, as reações adversas comuns (> 1%) apresentadas por 59 pacientes que receberam injeção do medicamento controle nos estudos clínicos comparativos foram as seguintes: nasofaringite (5,08%), infecção por *Haemophilus* (1,69%), pneumonia (1,69%), pirexia (5,08%), astenia (1,69%), contratura articular (1,69%), fraqueza muscular (1,69%), comprimento desigual dos membros (1,69%), conjuntivite (1,69%), cefaleia (1,69%) e anemia (1,69%). Esses tipos de reações adversas podem ter ocorrido dependendo das características do paciente.

Na literatura sobre outros produtos de toxina botulínica, reações adversas semelhantes relacionadas ao uso de toxina botulínica são mencionadas, como infecção respiratória, bronquite, nasofaringite, asma, fraqueza muscular, incontinência urinária, queda, convulsão, piroxia, dor e outros.

No tratamento da melhora das linhas faciais hiperincinéticas foram observadas as seguintes reações adversas:

Em estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado por braço ativo e paralelo, foram avaliadas a eficácia e a segurança de pacientes na faixa etária de 18 a 65 anos de idade com rugas da glabella (n=313, grupo de tratamento com BOTULIFT com 156 pacientes, e grupo de tratamento com Botox® com 157 pacientes). Eventos adversos foram relatados por 26,92% do grupo de tratamento e por 22,29% do grupo controle. Os eventos adversos mais frequentemente relatados associados ao tratamento foram ptose em 3,21% do grupo de tratamento (5/156) e 1,91% do grupo controle (3/157). Os oito casos de ptose relatados nos dois grupos foram todos temporários e de intensidade leve. A seguir estão listados os eventos adversos relatados por mais de 1% do grupo de tratamento com BOTULIFT em ordem decrescente de frequência: nasofaringite (4,49%), ptose (3,21%), cefaleia (1,92%), hiperglicemia (1,28%), entorse articular (1,28%), piúria (1,28%) e doença palpebral (1,28%). A maioria dos eventos adversos relatados foi de intensidade leve à moderada e temporária.

Experiência Pós-Comercialização

Foram realizados estudos de fase IV e de vigilância pós-comercialização na Coreia em 641 pacientes com Blefaroespasmos essencial benigno durante seis anos. A frequência de reações adversas foi de 12,5% (80/541, 116 casos), das quais 7,8% (50/641, 57 casos) não puderam ser excluídos por causalidade com o medicamento; ptose foi relatada em 3,9% (25 casos, em 641 pacientes). Outros eventos adversos relacionados ao tratamento relatados por < 1% foram os seguintes: edema facial (6 casos), anormalidade ocular (4 casos), exantema (3 casos), prurido, parestesia, sinal de Graefe [*lid lag*], secreção lacrimal anormal, neuralgia ocular (2 casos), úlcera de córnea, diplopia, arritmia, edema periorbital, paralisia do nervo oculomotor, cefaleia, paralisia, tontura e púrpura (1 caso). A taxa de eventos adversos sérios foi de cinco em 641 pacientes (0,5%): estenose espinhal (2 casos), melosalgia (1 caso), infarto do miocárdio (1 caso) e arritmia (1 caso).

Foram relatadas reações adversas inesperadas ao medicamento em 11 dos 641 pacientes (1,7%), mas não houve evento adverso sério inesperado entre elas. As reações adversas inesperadas e não-sérias ao medicamento foram relatadas como se segue: edema facial (6 casos), anormalidade ocular (2 casos), cefaleia, parestesia, tontura (1 caso). No estudo de Vigilância Pós-Comercialização realizado na Coreia em 210 pacientes com deformidade do pé equino devido à paralisia cerebral, a taxa de eventos adversos foi de 21,4% (45/210, 84 casos). Entre eles, a frequência de reações adversas ao medicamento que não puderam ser excluídas por causalidade foi de 1,4% (3/210 pacientes, 3 casos), e a frequência de inflamação no local de injeção foi de 1% (2/210 pacientes, 2 casos). Outra reação adversa ao medicamento, mialgia, foi relatada com frequência < 1%. A taxa de evento adverso sério foi de 1,4% (3/210 pacientes, 3 casos, sendo 2 casos de pneumonia e 1 caso de infecção do trato urinário). Não houve, entretanto, relatos de eventos adversos sérios inesperados.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento - SAC Bergamo 0800-0113653.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas de superdose não surgem imediatamente após a injeção. Caso aplicação ou ingestão acidental ocorram, o paciente deve ser medicado e observado por até várias semanas para sinais e sintomas de fraqueza muscular sistêmica ou paralisia muscular. Uma antitoxina deve estar disponível no momento exato do conhecimento da superdose ou aplicação acidental. A antitoxina não reverterá qualquer fraqueza muscular induzida pela toxina botulínica que já tenha se manifestado até o momento da aplicação da antitoxina.

Se a musculatura da orofaringe e do esôfago for afetada, pode ocorrer aspiração com consequente instalação de pneumonia por aspiração. Se os músculos respiratórios se paralisarem ou ficarem suficientemente fracos, podem ser necessárias intubação e respiração assistida até que ocorra a recuperação. O cuidado de suporte pode incluir a necessidade de traqueostomia e/ou ventilação mecânica prolongada, além de outros cuidados de suporte gerais.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS - 1.0646.0180

Farm. Resp.: Geisa Acetto Cavalari – CRF-SP N° 33.509

Fabricado por:

Medytox, Inc.

Ochang-eup, Cheongwon-gun, Chungcheonbuk-do, Coreia do Sul

Importado e Embalado por:

Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.

Rua Rafael de Marco, 43 – Pq. Industrial – Jd. das Oliveiras

Taboão da Serra – SP

CNPJ: 61.282.661/0001-41

Indústria Brasileira

SAC Bergamo
0800-0113653

www.laboratoriobergamo.com.br

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 31/07/2014.



BOT_POLIOF_VP_03-1

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
31/07/2014	Versão Atual	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	07/10/2011	873500/11-0	1510 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO DE PRAZO DE VALIDADE	07/07/2014	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	100 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC
16/09/2013	0779924/13-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VPS	100 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC
11/04/2013	0276046/13-1	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Versão Inicial	VPS	100 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC