

BOTULIM[®]

Blau Farmacêutica S.A.
Pó Liófilo Injetável
50 U
100 U
200 U

MODELO DE BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE – RDC 47/09

BOTULIM®

toxina botulínica – tipo A

APRESENTAÇÕES

Pó Líófilo Injetável.

Embalagens contendo 1, 10 ou 100 frascos-ampola de 50 U, 100 U ou 200 U.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAMUSCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 50 U contém:

toxina botulínica – Tipo A50U*

excipientes* q.s.p. 1 frasco-ampola

*albumina humana e cloreto de sódio

Cada frasco-ampola de 100 U contém:

toxina botulínica – Tipo A100U*

excipientes* q.s.p. 1 frasco-ampola

*albumina humana e cloreto de sódio

Cada frasco-ampola de 200 U contém:

toxina botulínica – Tipo A200U*

excipientes* q.s.p. 1 frasco-ampola

*albumina humana e cloreto de sódio

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

I) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Botulim® é indicado para:

- Tratamento de blefaroespasm essencial benigno ou distúrbios do VII par craniano em pacientes com idade acima de 18 anos;
- Tratamento de rugas glabellares, de nível moderado a severo, associadas a atividades do músculo corrugador e/ou do músculo prócerico em adultos com idade entre 18 a 65 anos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

- Blefaroespasm: 196 pacientes foram incluídos em um estudo clínico e cerca de 98% dos pacientes apresentaram resultados satisfatórios para a indicação proposta. A melhora na gravidade do espasmo observada após quatro semanas no grupo tratado com Botulim® foi de 94,21% enquanto o grupo controle apresentou melhora de 93,27%.

(Hugel Inc. HG 06-01 Double-blinded, randomized, active control comparative, parallel-designed, Phase III clinical trial:

Therapeutic confirmatory clinical trial to evaluate the safety and efficacy of “Hugeltox Inj” in essential blepharospasm running parallel with phase I study).

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pessoas que possuem antecedentes de hipersensibilidade a qualquer dos ingredientes contidos na formulação e na presença de infecção no local da aplicação; Também é contraindicado em pacientes que tenham doenças da junção neuromuscular (ex.: miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton ou esclerose lateral amiotrófica). As doenças podem ser exacerbadas devido à atividade relaxante muscular do produto). Pacientes grávidas, potencialmente férteis e lactantes.

Este medicamento é contraindicado em pacientes menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

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

Difusão do efeito da toxina: Após sua administração, os efeitos da toxina botulínica podem produzir sintomas indesejados além de dor no local da aplicação e podem incluir astenia, fraqueza muscular generalizada, diplopia, visão borrada, ptoses, disfonia, disfagia, incontinência urinária e dificuldades respiratórias. Dificuldades de deglutição e respiração podem ser ameaçadoras à vida, tendo havido relatos de mortes associados à difusão do efeito da toxina. O risco de sintomas é ocorrido particularmente em pacientes que têm condições subjacentes ou predisposição a estes.

Reações de hipersensibilidade: reações de hipersensibilidade sérias e/ou imediatas têm sido relatadas com injeções de outras toxinas botulínicas. Estas reações incluem anafilaxias, urticária, edema de tecidos moles e dispneia. Um caso fatal de anafilaxia foi relatado no qual houve o uso incorreto de lidocaína como diluente e, conseqüentemente, não foi possível de se estabelecer corretamente qual foi o agente causal. Se este tipo de reação ocorrer, a aplicação do produto deve ser descontinuada e terapias médicas apropriadas deverão ser instituídas.

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

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

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

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

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

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

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

Advertências:

Efeitos sobre a habilidade de dirigir automóvel e utilizar máquinas:

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

Blefaroespasmos e Linhas Glabellares

A aplicação da toxina botulínica em músculos orbiculares pode reduzir o número de piscadas expondo a córnea, defeito epitelial persistente e ulceração da córnea, especialmente em pacientes com disfunções no nervo VII. Um caso de perfuração corneana em olho afático ocorreu com o uso de toxina botulínica, necessitando de enxerto corneano devido a este efeito. Testes cuidadosos de sensibilidade da córnea em olhos previamente operados devem ser conduzidos e a administração na região da pálpebra inferior deve ser evitada para reduzir o risco de ectrópio palpebral.

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

Gravidez e Lactação

Categoria de risco na gravidez: C.

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

Não foi estabelecida segurança para este medicamento durante a gravidez e amamentação. São conhecidos relatos de abortos e efeitos adversos com o uso deste medicamento durante o período gestacional, para doses diárias de 0,125U/Kg a 2U/Kg ou maiores, em coelhos. Já em ratos, não houve ocorrências de aborto ou efeitos adversos com doses iguais ou maiores a 4U/Kg. Doses de 8 e 16U/Kg em ratos têm sido associadas a perda de peso do feto e ossificação tardia do osso hioide, o qual pode ser reversível. Não há conhecimento se o medicamento é excretado no leite materno, não sendo recomendado o uso deste medicamento durante o aleitamento.

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

Uso Pediátrico

Este medicamento é contraindicado para o uso de menores de 18 anos.

Uso em Idosos

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

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

Carcinogênese, Mutagênese e Diminuição da Fertilidade

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

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

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

Técnica de Administração / indicação

1. Blefaroespasmos

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

Alguma tolerância pode ser encontrada quando este produto é usado para tratar blefaroespasmos se tratamentos são administrados com maior frequência do que a cada 3 meses e é raro ter efeitos permanentes. A dose cumulativa de tratamento com Botulim® em um período de 30 dias não deve ser maior que 200U.

2. Linhas Glabellares

Reconstitua Botulim® com solução salina - cloreto de sódio a 0,9% - estéril para ter uma solução de 100U / 2,5mL (4U / 0,1mL). Utilizando agulha de calibre 30G, injete a dose de 0,1 mL em cada um dos 5 locais, 2 em cada músculo corrugador e 1 no músculo prócer, totalizando-se 20U. A fim de se reduzir a possibilidade de ptoses, recomenda-se evitar a injeção próxima ao músculo levantador da pálpebra superior, particularmente em paciente com grandes complexos depressores da testa.

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

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

As linhas glabellares faciais surgem a partir da atividade do músculo corrugador e do músculo orbicular ocular. Estes músculos movem a testa medialmente e os músculos prócer e depressor do supercílio movimentam a testa inferiormente. Isso cria cenho franzido ou "testa franzida". A localização, tamanho e uso dos músculos variam muito entre os indivíduos. Uma dose eficaz para as linhas faciais é determinada pela observação simples da capacidade do paciente em ativar os músculos superficiais injetados. Cada tratamento dura cerca de três a quatro meses. Injeção mais frequente deste produto não é recomendada porque a segurança e a eficácia não foram estabelecidas nestas circunstâncias.

Técnica de Diluição

Botulim® liofilizado deve ser reconstituído com a solução salina – cloreto de sódio 0,9%, estéril e sem conservantes. Aspirar a quantidade adequada de diluente na seringa de tamanho apropriado. Injetar lentamente e misturar suavemente o diluente no frasco, uma vez que o produto é desnaturado por borbulhamento ou forte agitação. Descarte o frasco se não houver vácuo, ou seja, se não houver a aspiração do diluente para dentro do frasco.

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

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

Tabela de Diluição:

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

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

Técnica de Manuseio

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

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

CUIDADOS NO ARMAZENAMENTO E MANUSEIO

Os frascos fechados de Botulim® devem ser armazenados sob refrigeração (2°C – 8°C).

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

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

1. Geral

Em geral, os eventos adversos ocorrem na primeira semana após a injeção da toxina botulínica e, apesar de geralmente transitórios, podem perdurar por alguns meses. Em alguns casos podem ser observadas reações em locais distantes do ponto da aplicação. Dor local, hematomas, inflamação, parestesia, hipoestesia, sensibilidade anormal à compressão, intumescimento / edema, eritema, infecção localizada, hemorragia e/ou ardor foram associados com a injeção, tanto no local da injeção como em músculos adjacentes.

Fraqueza do músculo local representa uma expectativa de ação farmacológica da toxina botulínica. Entretanto, fraqueza em músculos adjacentes podem também ocorrer devido à difusão da toxina. Quando injetada em pacientes com blefaroespasmos, alguns músculos distantes do local da injeção demonstram aumento do estímulo eletrofisiológico (rápida variação na forma da onda) o qual não está associado com a fraqueza clínica ou outros tipos de anormalidades fisiológicas.

Alguns casos raros de morte foram relatados espontaneamente, algumas vezes associados à disfagia, pneumonia e/ou outras debilidades significativas ou anafilaxia, após o tratamento com outras toxinas botulínicas. Há também relatos de eventos adversos envolvendo o sistema cardiovascular, incluindo arritmia e infarto de miocárdio, alguns com desfechos fatais. A exata relação entre estes eventos e a toxina botulínica não foi estabelecida.

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

2. Blefaroespasmos

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

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

Outras reações adversas relacionadas ao produto

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

Resultados Pós-Comercialização na Coreia

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

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

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

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

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

- . Distúrbio ocular: abrasão ocular, doença conjuntival, fotopsia, visão reduzida, blefarite, edema macular;
- . Distúrbio respiratório: dor de garganta, fleuma, tonsilite;
- . Distúrbio gastrointestinal: dispepsia, refluxo gastroesofágico, gastrite atrófica, pólipos gástricos, gengivite, hemorroida;
- . Distúrbio musculoesquelético: redução da massa óssea, disartrose, fratura na perna, crepitação, doença de ligamentos, ruptura do tendão;
- . Distúrbio dérmico e anexial: prurido palpebral, prurido, erosão da pele, urticária, onicólise, dermatite e rugas;
- . Distúrbios do sistema nervoso central e periférico: oftalmoplegia, distonia, paralisia, síndrome de Meigs, dor facial e estenose espinal;
- . Distúrbio Metabólico e nutricional: diabetes mellitus e calcificação distrófica;

- . Distúrbio de mecanismo de defesa: herpes não indicado e hematosepse;
- . Distúrbio de coagulação, hemorragia e plaquetas: embolismo pulmonar;
- . Neoplasma: neoplasma de mama e metrófibroma;
- . Distúrbio vascular: hemorragia conjuntival e arteriosclerose;
- . Distúrbio do vestibular e auditivo: zumbido;
- . Distúrbio endócrino: hipotireoidismo;
- . Distúrbio eritrócito: anemia;
- . Distúrbio do local da injeção: sensação de queimação e dor no local da aplicação;
- . Outros: luxação articular, extração de catarata, intoxicação alimentar, ectrópio e laceração.

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

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

3. Linhas Glabulares

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

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

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

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

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

10. SUPERDOSE

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

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

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

Se a musculatura orofaríngea e do esôfago for afetada, pode ocorrer aspiração levando à pneumonia aspirativa. Se os músculos respiratórios tornaram-se paralisados ou suficientemente enfraquecidos, intubação e respiração assistida podem ser necessárias até total recuperação do quadro. Cuidados de apoio podem envolver a necessidade de traqueostomia e/ou ventilação mecânica prolongada, além de outros cuidados gerais de suporte.

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

II – DIZERES LEGAIS

Registrado por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0001-60

Rodovia Raposo Tavares

Km 30,5 - n° 2833 - Prédio 100

CEP 06705-030 – Cotia – SP

Indústria Brasileira

www.blau.com.br

Registro M.S.: 1.1637.0143

Farm. Resp: Eliza Yukie Saito

CRF-SP n° 10.878



Importado e Embalado por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0005-93

Rodovia Raposo Tavares

Km 30,5 - n° 2833 - Prédio 200

CEP 06705-030 - Cotia - SP

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Hugel, Inc.

Chuncheon - Coreia do Sul

Venda sob prescrição médica.



7004212-00

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/02/2018	-	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais	VPS	Todas
11/10/2017	-	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Posologia e Modo de Usar, Reações Adversas	VPS	Todas
08/09/2017	-	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Reações Adversas	VPS	Todas
17/08/2017	-	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos	VPS	Todas

-	-	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos	VPS	Todas
---	---	---	---	---	---	---	-------	-----	-------