

BOTULIM[®]

(toxina botulínica A)

Blau Farmacêutica S.A.

Pó liofilizado para solução injetável

50 U

100 U

200 U

BOTULIM®
toxina botulínica A**APRESENTAÇÕES**

Pó liofilizado para solução injetável 50 U em embalagens com 1 frasco-ampola
Pó liofilizado para solução injetável 100 U em embalagens com 1 frasco-ampola
Pó liofilizado para solução injetável 200 U em embalagens com 1 frasco-ampola

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

Cada frasco-ampola contém:

	50 U	100 U	200 U
toxina botulínica A.....	50 U*	100 U*	200 U*
excipientes: albumina humana sérica, cloreto de sódio e água para injetáveis.....	q.s.	q.s.	q.s.

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE**1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

BOTULIM® é indicado para o tratamento de:

1. Blefaroespasma (contração espasmódica do músculo orbicular das pálpebras, que se manifesta por contínuo piscar dos olhos) em pacientes acima de 18 anos ou mais.
2. Deformidade do pé equino devido à contratura muscular em pacientes pediátricos com paralisia cerebral (distúrbio caracterizado pelo aumento da rigidez muscular, em pacientes acima de 2 anos ou mais).
3. Espasmo hemifacial (contração involuntária e repetitiva dos músculos de uma das faces do rosto), em pacientes adultos acima de 20 anos e abaixo de 65 anos.
4. Linhas faciais hiperkinéticas (rugas de expressão), em pacientes adultos acima de 20 anos e abaixo de 65 anos.
5. Espasticidade após acidente vascular cerebral (sequelas de acidente vascular cerebral não especificado como hemorrágico ou isquêmico) em pacientes acima de 20 anos ou mais.
6. Da distonia cervical em adultos.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

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 toxina para o sistema nervoso conhecida como toxina botulínica, prejudicial ao ser humano. O complexo é preparado a partir de uma cultura de *Clostridium botulinum* tipo A cepa Hall.

Em geral, 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 da contratura muscular em pacientes pediátricos (2-10 anos de idade) com paralisia cerebral espera-se que a melhora clínica ocorra dentro de quatro semanas após a administração.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento é contraindicado quando:

- O paciente possuir hipersensibilidade (alergia) conhecida a qualquer componente da fórmula de **BOTULIM®**;
- O paciente possuir doenças que afetam a junção entre os nervos e os músculos (por exemplo, miastenia gravis, Síndrome de Lambert-Eaton ou esclerose lateral amiotrófica), pois essas doenças podem ser pioradas pelo efeito relaxante muscular promovido pela toxina botulínica.
- O paciente com distonia cervical com disfunção respiratória grave.
- O paciente for uma mulher grávida, mulheres que planejam 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.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Advertências

Uma vez que o princípio ativo deste medicamento é uma toxina com efeito sobre o sistema nervoso 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 musculatura relevante e/ou anatomia orbital da área envolvida e qualquer alteração ocorrida na anatomia devido a cirurgias anteriores. O conhecimento sobre técnicas eletromiográficas padrão também é necessário para administração de **BOTULIM**[®]. A dose recomendada e a frequência de administração de **BOTULIM**[®] 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 cansaço, fraqueza muscular generalizada, visão dupla, pálpebra caída, dificuldade para engolir, alteração na voz, dificuldade de articular as palavras, perda de urina 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 contratura muscular, mas também podem ocorrer sintomas em adultos tratados para contratura muscular e outras condições. Foram relatados sintomas com o alastramento do efeito de toxina em doses comparáveis ou menores às doses usadas para tratar contraturas nos músculos do pescoço. No ensaio clínico do **BOTULIM**[®] para pacientes com distonia cervical, foram relatadas disfagia, disfonia e acuidade visual reduzidas, mas todos foram eventos adversos não graves. No ensaio clínico do **BOTULIM**[®] para pacientes com distonia cervical, foram relatadas disfagia, disfonia e acuidade visual reduzidas, mas todos foram eventos adversos não graves.

Botulismo: Em alguns casos, o efeito da toxina pode ser observado para além da área de aplicação, podendo levar ao desenvolvimento do botulismo, doença não transmissível por contato humano, resultado da ação dessa neurotoxina, principalmente, nos músculos. Os sintomas podem incluir sensação de fraqueza, prejuízo na audição, dificuldade na fala, perda involuntária de urina, intestino preso, além de, em casos mais graves, pode comprometer o engolir e o respirar, o que pode levar à morte. Apesar de ser uma condição rara, por conta da gravidade desses sintomas, um médico deve ser imediatamente contatado.

Reações de hipersensibilidade - Reações graves de hipersensibilidade (alergias) e/ou imediatas foram raramente relatadas com a administração de toxinas botulínicas. Essas reações incluem anafilaxia (reação alérgica de forte intensidade), urticária (vergões vermelhos na pele), inchaço na pele e falta de ar. Um caso fatal de choque anafilático (conjunto de manifestações agudas que surgem alguns minutos após introdução no organismo de uma substância estranha) foi relatado em um caso no qual lidocaína foi usada como diluente e consequentemente o agente responsável não foi adequadamente determinado. Caso ocorra qualquer reação após a injeção, a aplicação do medicamento deve ser interrompida e terapia médica apropriada deve ser imediatamente instituída.

Doenças neuromusculares pré-existentes - Indivíduos com algumas doenças neurológicas (por exemplo, esclerose lateral amiotrófica ou neuropatia motora) ou doenças da junção entre os nervos e os músculos (por exemplo, miastenia *gravis* ou síndrome de Lambert-Eaton) podem ter risco aumentado de efeitos sistêmicos clinicamente significativos, incluindo dificuldade para engolir 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 doenças neuromusculares conhecidas ou não reconhecidas, em que os pacientes demonstraram extrema sensibilidade aos efeitos sistêmicos de doses clínicas usuais. Em alguns desses casos, a dificuldade para engolir durou vários meses e a colocação de sonda para alimentação gástrica foi necessária.

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.

Disfagia O tratamento de pacientes com distonia cervical com todos os produtos de toxina botulínica pode resultar em dificuldade de deglutição e é uma reação adversa comum conhecida. Nesses pacientes, raramente foi relatado o uso de um tubo de alimentação devido a disfagia grave. Foram relatados óbitos como pneumonia por aspiração após tratamento com toxina botulínica, que é desenvolvida após a disfagia. No caso do **BOTULIM**[®], foi relatada disfagia no ensaio clínico da distonia cervical, mas foi um evento adverso não grave.

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 da pálpebra pode resultar em exposição da córnea, defeito da córnea persistente e ulceração da córnea, especialmente em pacientes com doenças no VII par craniano. Um caso de perfuração da córnea em olho sem cristalino que necessitou de enxerto da córnea ocorreu em decorrência deste efeito. Exame cuidadoso da sensibilidade da córnea em olhos previamente operados, afastando a aplicação na pálpebra inferior para evitar afastamento das margens das pálpebras e tratamento eficaz de qualquer lesão na córnea podem ser empregados. Isto pode requerer tratamento com 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 **BOTULIM**[®] 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 da boca, língua e faringe, esôfago e estômago. Alguns pacientes apresentavam dificuldade para engolir pré-existente ou fraqueza significativa (a segurança e a eficácia não foram estabelecidas para indicações pertinentes a esses locais de injeção). Pneumotórax (entrada de ar entre as membranas que recobrem os pulmões) 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 próximas aos pulmões, em especial perto dos ápices.

Precauções

BOTULIM® deve ser administrado com cuidado quando:

- O paciente estiver em tratamento com outro relaxante muscular (por exemplo, cloridrato de tubocurarina, dantroleno sódico, entre outros), pois o relaxamento muscular pode ser potencializado ou o risco de dificuldade de deglutição 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, epolipeptídicos (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 dificuldade de deglutição pode ser aumentado.

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

Distonia cervical: Pacientes com massa muscular cervical menor e pacientes que requerem injeções bilaterais nos músculos esternocleidomastóideo apresentam maior risco de disfagia. Em geral, limitar a dose injetada no músculo esternocleidomastóideo pode diminuir a ocorrência de disfagia.

Uso em Pacientes Idosos - Para blefaroespasma, espasticidade do membro superior pós-AVC e distonia cervical, não há dados clínicos suficientes de ensaios clínicos de **BOTULIM®** se os pacientes com 65 anos ou mais respondem de maneira diferente dos pacientes mais jovens. Da mesma forma, a segurança e eficácia do **BOTULIM®** não foram estabelecidas em pacientes com idade superior a 65 anos com linhas glabellares.

Uso Pediátrico - Blefaroespasma - A segurança e eficácia em pacientes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Espasticidade do membro superior - a segurança e a eficácia em pacientes com idade inferior a 20 anos não foram estabelecidas. Espasticidade dos membros inferiores em pacientes pediátricos - a segurança e a eficácia em pacientes pediátricos com espasticidade dos membros inferiores abaixo de 2 anos de idade não foram avaliadas. Linhas glabellares - a segurança e eficácia em pacientes com idade inferior a 20 anos não foram estabelecidas. Distonia Cervical - A segurança e eficácia em pacientes com idade inferior a 20 anos 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 **BOTULIM®**.

BOTULIM® é contraindicado durante a gravidez e lactação.

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

Este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez e durante a amamentação sem orientação médica.

Informe ao seu médico se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

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

Interações medicamentosas - O efeito da toxina botulínica pode ser aumentado por antibióticos aminoglicosídeos ou outros medicamentos que interferem na transmissão entre os nervos e os músculos, por exemplo, relaxante muscular tipo tubocurarina. O uso concomitante de **BOTULIM®** com aminoglicosídeos ou espectinomicina é contraindicado.

Polimixinas, tetraciclina e lincomicina podem ser usadas com cuidado em pacientes tratados com **BOTULIM®**.

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

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Armazenar em geladeira (entre 2°C e 8°C). Proteger da luz. Não congelar. Evitar agitação vigorosa ou excessiva.

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

Prazo de validade 50U,100U e 200U: 36 meses a partir da data de fabricação.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original. Após o preparo (reconstituição), armazenar o produto em geladeira (entre 2°C e 8°C) por até 7 dias.

BOTULIM® se apresenta como um pó liofilizado 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 **BOTULIM®** 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. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento deve ser aplicado com o uso de agulha e materiais estéreis adequados, por profissionais de saúde qualificados. A escolha do dispositivo deve considerar o tipo de acesso, as condições clínicas do paciente e os protocolos assistenciais.

Técnica de diluição

BOTULIM® 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)		
	BOTULIM® 50 U	BOTULIM® 100 U	BOTULIM® 200 U
0,5 mL	10,0 U	---	---
1,0 mL	5,0 U	10,0 U	20,0 U
1,5 mL	---	---	---
2,0 mL	2,5 U	5,0 U	10,0 U
3,0 mL	---	---	---
4,0 mL	1,25 U	2,5 U	5,0 U
6,0 mL	---	---	---
8,0 mL	---	1,25 U	2,5 U
12,0 mL	---	---	---

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 diluyente em seringa adequada. Uma vez que a toxina botulínica pode perder sua atividade com a formação de bolhas ou agitação vigorosa, o diluyente deve ser injetado suavemente dentro do frasco-ampola. Registrar a data e o tempo de reconstituição no rótulo.

Posologia e Modo de usar

Blefaroespasm - BOTULIM® reconstituído (vide tabela de diluição) deve ser aplicado por injeção intramuscular usando agulha estéril de 28-30 G. Em caso de administração em local não indicado, pode ocorrer paralisia do músculo que receba 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). 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 que 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 **BOTULIM®** é usado no tratamento do blefaroespasm em frequência maior que a cada três meses, e raramente possui efeito permanente.

A dose acumulativa de **BOTULIM®** em um período de 30 dias não deve exceder 200 U.

Espasmo hemifacial - BOTULIM® 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.

Contraturas musculares relacionadas à paralisia cerebral (pediátrica) - BOTULIM® 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 paralisia de um dos lados do corpo. Em pacientes com paralisia de ambos os lados do corpo, 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 hiperclínicas - BOTULIM® (toxina botulínica A) 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 do paciente, baseados em suas características e localização dos músculos a serem tratados.

BOTULIM® deve ser injetado cuidadosamente de modo que não atinja os vasos sanguíneos.

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 foram relatados efeitos de até seis meses em alguns pacientes.

A injeção frequente de **BOTULIM®** não foi clinicamente avaliada quanto à segurança e eficácia, não sendo recomendada. Em geral, a primeira injeção de **BOTULIM®** induz efeitos após um a dois dias, e sua intensidade aumenta durante a primeira semana.

Espasticidade após acidente vascular cerebral – A dosagem exata e o número de pontos de injeção devem ser adaptados individualmente baseados no tamanho, número e local dos músculos envolvidos, a severidade da espasticidade, presença de fraqueza muscular local e a resposta do paciente ao tratamento anterior. Melhora clínica no tônus muscular é observada de quatro a seis semanas após o tratamento. Em estudos clínicos controlados, as seguintes doses foram administradas.

Músculo	Dose total	Nº de pontos
Bíceps braquial	100 – 200 U	Até 4 pontos
Flexor profundo dos dedos	15 – 50 U	1 – 2 pontos
Flexor superficial dos dedos	15 – 50 U	1 – 2 pontos
Flexor radial do carpo	15 – 60 U	1 – 2 pontos
Flexor ulnar do carpo	10 – 50 U	1 – 2 pontos

Nos estudos clínicos, doses não superiores a 360 U, foram administradas nos músculos individuais.

BOTULIM® reconstituído é administrado usando agulha estéril de 24-30 G para músculos superficiais, e uma agulha mais longa pode ser utilizada para musculaturas mais longas. A localização dos músculos envolvidos com guia eletromiográfico e técnica de simulação do nervo são recomendadas.

Distonia Cervical

Utilizando uma seringa com agulha estéril de 25-30 G de tamanho adequado, administre o produto diluído (consulte a Tabela de diluição). Use agulhas de comprimento apropriado, dependendo da profundidade do tecido muscular. Administre o produto quando necessário (por exemplo, esternocleidomastóideo, levantador da escápula, complexo de escaleno, esplênio cervical, trapézio, etc.) para o tratamento da distonia cervical.

Em caso de dificuldade em distinguir entre diferentes músculos, a injeção pode ser realizada guiada por eletromiografia (EMG). A dosagem de um local não deve exceder 50 U. Ao administrar o produto na região do músculo esternocleidomastóideo, a dosagem não deve exceder 100 U. Para minimizar a incidência de comprometimento da fala, a administração nos músculos do pescoço não deve ser feita nos dois lados. Na primeira fase do tratamento, a dose total não deve exceder 200 U e as doses após a dose inicial são ajustadas de acordo com a capacidade de resposta à primeira administração do produto. A dose por tratamento não deve exceder 300 UA avaliação da eficácia e segurança do **BOTULIM®** contra a distonia cervical foi realizada por 12 semanas após a administração de dose única em pacientes com distúrbio do movimento neurológico.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso você perca uma dose de **BOTULIM®**, entre em contato com seu médico assim que possível, pois ele irá determinar quando você deverá tomar sua próxima dose.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Geral

O efeito e risco do uso de **BOTULIM®** devem ser avaliados por um médico. Deve ser dada atenção a quaisquer sinais e sintomas de reações adversas. Deve ser procurado auxílio médico imediato caso o paciente sinta falta de ar, enfraquecimento muscular ou dificuldade de engolir ou falar, após o tratamento. Reações adversas podem aparecer dentro de algumas horas ou semanas após o tratamento.

Pacientes com blefaroespasma podem ter sido extremamente sedentários por um longo período. Estes pacientes devem retomar suas atividades lentamente e cuidadosamente após a administração de **BOTULIM®**.

No tratamento de blefaroespasma foram observadas as seguintes reações adversas:

Em um estudo em pacientes com blefaroespasma 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 pálpebra caída (20,8%), lesão da córnea superficial (6,3%) e ressecamento ocular (6,3%). Todos esses eventos foram de intensidade leve a moderada, com exceção de um caso de pálpebra caída 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, fechamento incompleto da pálpebra, sensibilidade exagerada à luz, pálpebra virada para fora, lesão da córnea, visão dupla e pálpebra virada para dentro, vermelhidão da pele e inchaço local da pele da pálpebra durando vários dias após a injeção. Em dois casos de transtorno do VII par craniano (um caso de um olho sem cristalino), redução no número de piscadas resultante de outras injeções de toxina botulínica do músculo da órbita levou à séria exposição e ulceração da córnea. Ocorreu perfuração no olho sem cristalino, que exigiu enxerto de córnea.

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

A segurança do **BOTULIM**® para o tratamento da deformidade do pé equino decorrente de contratura muscular em pacientes pediátricos com paralisia cerebral foi avaliada em um estudo clínico conduzido na Coreia. Nesse estudo clínico, 60 pacientes que receberam injeção de **BOTULIM**® apresentaram reações adversas comuns (>1%), como nasofaringite (5%), infecção do trato respiratório superior (1,67%), aumento da temperatura (3,3%), alteração da marcha (1,67%), dor na extremidade (1,67%), entupimento do canal lacrimal (1,67%), transtornos nos músculos (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 pela bactéria *haemophilus* (1,69%), pneumonia (1,69%), aumento da temperatura (5,08%), fraqueza (1,69%), contratura articular (1,69%), fraqueza muscular (1,69%), comprimento desigual dos membros (1,69%), conjuntivite (1,69%), dor de cabeça (1,69%) e anemia (1,69%). Essas 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, dificuldade de controlar a urina, queda, convulsão, aumento da temperatura, dor e outros.

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

Em estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado por braço ativo, paralelo do mesmo protocolo, foram avaliadas a eficácia e a segurança de pacientes na faixa etária de 18 a 65 anos de idade com rugas na testa (n = 313, grupo de tratamento com **BOTULIM**® 156 pacientes, grupo placebo com outra toxina botulínica 157 pacientes). Eventos adversos foram relatados por 26,92% do grupo de tratamento e por 22,29% do grupo de controle. Os eventos adversos mais frequentemente relatados associados ao tratamento foram queda da pálpebra em 3,21% do grupo de tratamento (5/156) e 1,91% do grupo de controle (3/157). Os oito casos de pálpebra caída relatados nos dois grupos foram todos temporários e leves. A seguir estão listados os eventos adversos relatados por mais de 1% do grupo de tratamento com **BOTULIM**® na ordem da maior para a menor frequência de incidência: nasofaringite (4,49%), pálpebra caída (3,21%), dor de cabeça (1,92%), aumento da glicose sanguínea (1,28%) e entorse articular (1,28%), presença de glóbulos brancos na urina (1,28%) e doença palpebral (1,28%). A maioria dos eventos adversos relatados foi de intensidade leve a moderada e temporário.

No tratamento da espasticidade após acidente vascular cerebral foram observadas as seguintes reações adversas:

O uso de toxina botulínica A no tratamento de 196 pacientes (grupo tratado com **BOTULIM**® = 98 pacientes, grupo tratado com outra toxina botulínica disponível no mercado - grupo controle = 98 pacientes) com espasticidade das extremidades superiores relacionada à AVC foi avaliado quanto à segurança. No geral, a maioria dos eventos adversos relatados foi leve ou moderado. Os eventos adversos no estudo clínico foram relatados em um total de 174 casos, sendo relatados em 39 dos 98 pacientes do grupo de tratamento (39,80%, 93 casos), e 41 dos 98 pacientes do grupo de controle (41,84%, 81 casos). Os eventos adversos relatados por > 2% dos pacientes tratados com **BOTULIM**® são listados em ordem de frequência: nasofaringite (4,08%), dor na extremidade (4,08%), tosse (4,08%), diarreia (3,06%), vômitos (3,06%), lombalgia (3,06%), edema periférico (3,06%), distensão abdominal (2,04%), dispepsia (2,04%), náusea (2,04%), infecções do trato respiratório superior (2,04%), dor musculoesquelética (2,04%), hematoma na área de injeção (2,04%), pirexia (2,04%) e colecistite aguda (2,04%). A maioria dos eventos adversos relatados foi leve a moderado e temporário.

No tratamento da distonia cervical foram observadas as seguintes reações adversas:

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, foram avaliadas a eficácia e a segurança de um total de 108 pacientes que receberam **BOTULIM**® para o tratamento de distonia cervical (n=218, grupo de tratamento com **BOTULIM**® com 108 pacientes, grupo de tratamento com outra toxina botulínica com 76 pacientes e 34 pacientes tratados com placebo). A taxa de incidência de eventos adversos de **BOTULIM**® foram de 31,48% e as reações adversas de **BOTULIM**® foram de 25,00%. Eventos adversos foram relatados por 44,5% do grupo de tratamento, por 39,76% do grupo controle e 17,64% do grupo placebo. Os eventos adversos mais frequentemente relatados associados ao tratamento foram:

*SOC / PT	BOTULIM ® (N=108)	CONTROLE (N=76)	PLACEBO (N=34)
Distúrbio do Tecido Conjuntivo e musculoesquelético.			
Fraqueza muscular	9 (8,33%)	5 (6,58%)	-
Dor no musculoesquelético	2 (1,85%)	2 (2,63%)	-
Dor no pescoço	2 (1,85%)	1 (1,32%)	1 (2,94%)

*SOC / PT	BOTULIM® (N=108)	CONTROLE (N=76)	PLACEBO (N=34)
Mialgia	1 (0,93%)	-	1 (2,94%)
Trismo	1 (0,93%)	3 (3,95%)	-
Saliência do disco intervertebral	-	-	1 (2,94%)
Rigidez do musculoesquelético	-	1 (1,32%)	-
Rigidez da nuca	-	1 (1,32%)	-
Torçicólo	1 (0,93%)	1 (1,32%)	-
Transtorno gastrointestinal			
Disfagia	9 (8,33%)	6 (7,89%)	-
Desconforto epigástrico	1 (0,93%)	-	-
Náuseas	1 (0,93%)	-	-
Enfermidades gerais e condições do local de aplicação			
Dor	4 (3,70%)	5 (6,58%)	-
Dor no local de aplicação	2 (1,85%)	1 (1,32%)	-
Dor axilar	1 (0,93%)	-	-
Enfermidade no sistema nervoso			
Dor de cabeça	3 (2,78%)	4 (5,26%)	-
Titubação da cabeça	2 (1,85%)	-	-
Tontura	-	2 (2,63%)	1 (2,94%)
Infecções e infestações			
Nasofaringite	2 (1,85%)	-	1 (2,94%)
Herpes zoster	1 (0,93%)	-	-
Enfermidade psicológica			
Depressão	1 (0,93%)	-	-
Insônia	1 (0,93%)	-	-
Alteração de humor	1 (0,93%)	-	-
Ansiedade	-	1 (1,32%)	-
Enfermidade ocular			
Acuidade visual reduzida	1 (0,93%)	--	-
Enfermidade respiratória, torácica e mediastinal			
Disfonia	1 (0,93%)	--	-
Enfermidade do tecido cutâneo e subcutâneo			
Prurido	1 (0,93%)	-	-
Reação cutânea	-	1 (1,32%)	-
Enfermidade ouvido e do labirinto	-	-	-
Derrame da orelha média	-	-	1 (2,94%)

* SOC / PT: sistema-órgão-classe / terminologia preferida da reação.

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% (80/641, 116 casos), nos quais 7,8% (50/641, 57 casos) não puderam ser excluídos quanto à relação causal com o medicamento, e pálpebra caída foi relatada em 3,9% (25 casos, 25 de 641 pacientes). Outros eventos adversos relacionados ao tratamento relatados por < 1% foram os seguintes: inchaço facial (6 casos), anormalidade ocular (4 casos), vermelhidão (3 casos), coceira, formigamento, atraso do fechamento da pálpebra ao olhar para baixo, secreção lacrimal anormal, comprometimento do nervo ocular (2 casos), úlcera de córnea, visão dupla, arritmia, inchaço ao redor dos olhos, paralisia do nervo oculomotor, dor de cabeça, paralisia, tontura e presença de sangue sob a pele (1 caso). Eventos adversos sérios foram relatados em 3 de 641 pacientes (0,5%, 5 casos): estreitamento do canal espinhal (2 casos), dor nos membros inferiores (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: inchaço facial (6 casos), anormalidade ocular (2 casos), dor de cabeça, formigamento, 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 frequência de eventos adversos foi de 21,4% (45/210, 84 casos). Entre eles, a frequência de reação adversa ao medicamento que não pôde ser excluída quanto à relação causal 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, dor muscular, foi relatada < 1%. A taxa de evento adverso sério foi relatada como 1,4% (3/210 pacientes, 3 casos) por 2 casos de pneumonia e 1 caso de infecção do trato urinário. Entretanto, não houve relato de evento adverso sério inesperado.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento.

Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

Sinais e sintomas de superdose não surgem imediatamente após a injeção. Caso aplicação accidental ou ingestão 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 accidental. 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, o que pode levar ao desenvolvimento de pneumonia por aspiração. Se os músculos respiratórios ficarem paralisados ou ficarem suficientemente fracos, podem ser necessárias intubação e respiração com ajuda de aparelhos até que ocorra a recuperação. O cuidado de suporte pode envolver a necessidade de traqueostomia (orifício aberto na traqueia) e/ou respiração com ajuda de aparelhos, além de outros cuidados de suporte gerais.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Registro: 1.1637.0230

Importado por:

Blau Farmacêutica S.A.

Registrado por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0001-60

Rodovia Raposo Tavares, Km 30,5, nº 2833.

CEP: 06705-030. Cotia, SP.

www.blau.com

Produzido por:

Medytox, Inc

Cheongju-si -Coreia do Sul



Histórico de alteração para 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/VP S)	Apresentações Relacionadas
XX/12/2025	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	12268 - Notificação da alteração de rotulagem - Adequação à RDC nº 768/2022	N/A	Adequações à RDC 768/2022 e sua atualização dada pela RDC 981/2025	VPS / VP	Todas
17/09/2025	1232321/25-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: Item 5:“ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? E VPS: Item:7 “CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO” para Ampliação prazo de validade de Botulim 100U para T36 meses.	VPS/VP	Todas
04/04/2025	0470452/25-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	APRESENTAÇÕES INFORMAÇÕES AO PACIENTE DIZERES LEGAIS	VPS / VP	Todas
28/02/2025	0287537251	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VPS / VP	Todas

		60/12							
11/02/2025	0189176253	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	N/A	N/A	N/A	Versão Inicial	VPS / VP	Todas