

DYSPORT®

(toxina botulínica A)

Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda.

Pó liófilo injetável

300 U

500 U

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DYSPORT[®]

toxina botulínica A

RESERVADO PARA USO HOSPITALAR OU CLÍNICA MÉDICA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

APRESENTAÇÕES

Pó líófilo injetável 300 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola.

Pó líófilo injetável 500 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola.

USO INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de DYSPORT[®] 300 U contém:

toxina botulínica A 300 U*

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

Excipientes: solução de albumina humana 20% e lactose.

Cada frasco-ampola de DYSPORT[®] 500 U contém:

toxina botulínica A 500 U*

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

Excipientes: solução de albumina humana 20% e lactose.

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

- distonia cervical / torcicolo espasmódico;
- blefaroespasma;
- espasmo hemifacial;
- hiperidrose axilar e palmar em adultos;
- linhas faciais hiperfuncionais, incluindo linhas glabellares ou latero-cantais;
- espasticidade de membros superiores e/ou inferiores, em pacientes adultos pós-AVC;
- deformidade em pé equino espástico, em pacientes adultos com espasticidade pós-AVC;
- deformidade em pé equino dinâmico, em pacientes pediátricos portadores de paralisia cerebral, com capacidade de deambulação (e idade superior a dois anos).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

A toxina botulínica A (BoNT-A) tem sido considerada como tratamento de escolha do *torcicolo espasmódico (distonia cervical)*. Os resultados dos estudos clínicos com DYSPO[®]RT, envolvendo mais de 1.000 pacientes, mostram que houve uma redução máxima na dor intensa ou moderada de até 73%, nos grupos tratados com até 1.000 U, comparado com 33% de resposta com placebo. Um estudo duplo-cego comparativo com triexifenidil ⁴ mostrou que todos os pacientes tratados com DYSPO[®]RT apresentaram melhora, com resultados significativamente melhores que os pacientes tratados com triexifenidil, nas escalas Tsui ($p < 0,001$) e Toronto Westerns (TWSTRS) ($p < 0,01$). Um estudo duplo-cego, randomizado, cruzado comparou DYSPO[®]RT e outra BoNT-A (usando fatores de conversão 1:3 e 1:4) utilizando os escores de Tsui e de TWSTRS, tendo os resultados mostrado que DYSPO[®]RT foi significativamente mais eficaz, tanto na melhora da distonia cervical quanto na dor, com um efeito mais duradouro, embora apresentasse uma incidência um pouco maior de eventos adversos.^{5,6} Jankovic J (2006) ⁷, em um estudo de revisão e de atualização, concluiu que a BoNT-A preveniu contraturas e outras complicações da doença, como alterações degenerativas secundárias da coluna cervical e radiculopatias. Em longo prazo (pacientes tratados por até 20 anos), a duração da resposta se manteve, com mínimo risco de imunorresistência por anticorpos.

Como ocorre com o torcicolo espasmódico, a BoNT-A vem sendo utilizada com sucesso no tratamento de blefaroespasma e espasmo hemifacial, com boa eficácia e segurança. Em um conjunto de 12 estudos clínicos, 875 pacientes com blefaroespasma e 507 com espasmo hemifacial receberam DYSPO[®]RT, por até 16 cursos de tratamento, durante 3 a 4 anos. Em *blefaroespasma*, houve melhora completa ou parcial em 91% dos pacientes; com duração do efeito consistente por 10-11 semanas. No *espasmo hemifacial*, verificou-se redução de 75% nos movimentos anormais, que duraram em média 15 semanas. Truong D e cols. (2008) ⁸ analisaram, em estudo multicêntrico, randomizado de larga escala, os efeitos do DYSPO[®]RT (40, 80, 120 U/olho) no blefaroespasma essencial benigno bilateral, com melhora dos danos funcionais e redução da frequência e da intensidade dos espasmos faciais, *versus* grupo controle. Em nosso meio, Schellini AS e cols. (2006) ⁹ relataram melhora significativa do espasmo hemifacial e do blefaroespasma em 91% dos pacientes ($p < 0,0001$). A maioria dos pacientes não apresentou reações adversas. Lasalvia CGG e cols. (2006) analisaram os custos do tratamento do blefaroespasma

essencial benigno (BEB) e do espasmo hemifacial (EH) com DYSPORT® e concluíram que o procedimento possui excelente custo-benefício e promove melhora funcional significativa. O tratamento com a BoNT-A também melhora significativamente a qualidade de vida e reduz a intensidade dos sintomas de depressão, no blefaroespasmo.^{10,11}

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

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

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

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

As referências bibliográficas estão relacionadas ao final dessa bula.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

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

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

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

MODO DE AÇÃO

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

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

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

No tratamento das linhas glabellares, o efeito clínico se desenvolve 48 horas após a aplicação. O efeito máximo ocorre um mês após a aplicação e o tempo de ação varia de 3 a 7 meses aproximadamente. Os resultados dos estudos clínicos incluindo quatro duplo-cegos, controlados com placebo, demonstraram consistentemente a eficácia de DYSPORT® na redução da intensidade das linhas glabellares.

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

DYSPORT® está contraindicado para indivíduos com hipersensibilidade conhecida à toxina botulínica A ou a qualquer outro componente da formulação.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Proporcionalidade: tal como se aplica aos agentes biológicos em geral, não é possível estabelecer com exatidão uma proporcionalidade entre as diferentes neurotoxinas botulínicas (BoNT-A) comercializadas. Como as apresentações comerciais de BoNT-A têm diferentes dimensões, pesos moleculares, envoltórios protéicos, formas de armazenamento, diluição, comportamento farmacocinético e doses de administração, as unidades são específicas para cada toxina, e expressam unidades de potência específicas de cada preparação. Evidências atuais sugerem que a proporcionalidade convencionalmente empregada no passado para a BoNT-A 500 U Speywood (na razão de 3:1 ou maior) possa ser inadequada e excessiva, porquanto motivada por estudos com amostras populacionais não significativas, e que proporcionalidades entre 1,5 e 2,5:1 poderiam ter maior respaldo clínico. Ademais, evidências recentes sugerem maior duração de efeitos para a apresentação de BoNT-A de 500 U - ainda demandando estudos de porte. O consenso atual é que as apresentações comercialmente disponíveis não são comparáveis por qualquer algoritmo específico, e que o escrutínio médico e a resposta clínica individual devem orientar a terapêutica (Karsai, 2010; Wohlfarth, 2009; Wohlfarth, 2008; Hexsel, 2008; Marchetti, 2005).¹⁹⁻²⁵

A eficácia e a segurança de DYSPORT® dependem do armazenamento adequado do medicamento, seleção correta da dose e técnicas apropriadas de reconstituição e administração. **A reconstituição somente deve ser feita com solução salina a 0,9% (soro fisiológico).**

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

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

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

DYSPORT® deve ser usado com cautela em tratamento de pacientes adultos, especialmente pacientes idosos, com espasticidade focal afetando os membros inferiores, e que podem apresentar um risco aumentado de quedas.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nos casos de hiperidrose, antes de se iniciar o tratamento, deve-se considerar causas secundárias, como menopausa, obesidade, uso de drogas (*e.g.* antidepressivos), distúrbios endócrinos (*e.g.* hipoglicemia, hipertireoidismo, feocromocitoma), distúrbios neurológicos que envolvem desregulação autonômica, e psiquiátricos, como a fobia social.

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

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

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

Gravidez e lactação:

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

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

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

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

Dados de segurança pré-clínica:

Os estudos de toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos tratados com complexo toxina-hemaglutinina tipo A de *Clostridium botulinum* - através de uma injeção intramuscular diária, em doses de 79 unidades/kg e 42 unidades/kg (em ratos e coelhos, respectivamente), não resultaram em toxicidade embrionária/fetal. Foi observada toxicidade materna grave, associada à perda do implante embrionário, com doses mais elevadas, em ambas as espécies. O complexo não demonstrou nenhuma atividade teratogênica, em ratos e coelhos, e nenhum efeito foi

observado no pré- e pós-natal na geração F1 de ratos. A fertilidade dos machos e fêmeas foi comprometida devido à redução do acasalamento, secundária à paralisia muscular, em doses elevadas.

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

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

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

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

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

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

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

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Vias de administração: Intramuscular ou subcutânea. O uso de outra via de administração que não seja a intramuscular ou subcutânea poderá causar transtornos neuromusculares graves.

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

Tabela de Diluição de **DYSPO[®] 300 U** e concentrações resultantes:

| <i>Volume de Diluição (300 U)</i> | <i>Concentração (U/0,1 mL)</i> |
|-----------------------------------|--------------------------------|
| 0,6 mL | 50 U/ 0,1 mL |
| 1,0 mL | 30 U/ 0,1 mL |
| 1,2 mL | 25 U/ 0,1 mL |

| | |
|--------|--------------|
| 1,5 mL | 20 U/ 0,1 mL |
| 2,0 mL | 15 U/ 0,1 mL |
| 3,0 mL | 10 U/ 0,1 mL |

Tabela de Diluição de **DYSPO[®]RT 500 U** e concentrações resultantes:

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

a) Espasticidade de membros inferiores (incluindo pós-AVC)

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

O uso da eletromiografia (ENMG) não é rotineiro, mas pode ajudar na identificação dos músculos mais afetados.

A dose inicial deve ser reduzida se houver evidências que sugiram risco de fraqueza excessiva dos músculos alvo, como por exemplo, pacientes em que os músculos alvo são pequenos ou em que foram administradas injeções em outros grupos musculares.

A melhora clínica pode ser esperada dentro de duas semanas após o tratamento. As injeções podem ser repetidas a intervalos aproximados de 16 semanas, ou conforme necessário para manter resposta adequada, mas não mais frequentemente do que a cada 12 semanas.

Crianças: A segurança e a eficácia de **DYSPO[®]RT** no tratamento da espasticidade de membros inferiores pós-AVC não foram demonstradas em crianças.

Método de administração: No tratamento da espasticidade de membros inferiores pós-AVC, **DYSPO[®]RT** deverá ser reconstituído com solução salina 0,9% (soro fisiológico). A solução reconstituída deve ser administrada por injeção intramuscular. A tabela a seguir exemplifica doses para outros grupos musculares, se clinicamente adequado:

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

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

| Músculo | Doses DYSPO[®]RT | Pontos de Aplicação |
|---------------------------|---|----------------------------|
| Paravertebral Lombar | 150 - 600 U | 2 - 6 |
| Glúteo Mínimo | 120 - 180 U | 1 |
| Adutores da Coxa | 150 - 500 U | 2 - 6 |
| Reto Femoral | 90 - 300 U | 1 - 3 |
| Isquiotibiais | 150 - 400 U | 2 - 6 |
| Gastrocnêmio | 150 - 600 U | 2 - 4 |
| Sóleo | 100 - 300 U | 1 - 2 |
| Tibial Posterior | 90 - 180 U | 1 - 2 |
| Flexor Longo dos Artelhos | 90 - 120 U | 1 - 2 |

| | | |
|---------------------------|------------|---|
| Flexor Curto dos Artelhos | 60 - 100 U | 1 |
| Flexor Longo do Hálux | 60 - 150 U | 1 |
| Flexor Curto do Hálux | 30 - 90 U | 1 |

b) Espasticidade de membros superiores (incluindo pós-AVC)

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

Os pontos de aplicação devem ser idealmente definidos por eletromiografia (ENMG), embora a exata localização dos pontos possa ser determinada por apalpação.

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

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

A dose inicial deve ser reduzida se houver evidências que sugiram risco de fraqueza excessiva dos músculos alvo, como por exemplo, pacientes em que os músculos alvo são pequenos ou em que foram administradas injeções em outros grupos musculares. A melhora clínica pode ser esperada dentro de duas semanas após a injeção. As injeções podem ser repetidas aproximadamente a cada 16 semanas ou conforme necessário para manter uma resposta, mas não mais frequentemente do que a cada 12 semanas.

Crianças: A segurança e a eficácia de DYSPORT® no tratamento da espasticidade de membros superiores pós-AVC não foram demonstradas em crianças.

Método de administração: No tratamento da espasticidade de membros superiores pós-AVC, DYSPORT® deverá ser reconstituído com solução salina 0,9% (soro fisiológico). A solução reconstituída deve ser administrada por injeção intramuscular. A tabela a seguir exemplifica doses para outros grupos musculares, se clinicamente adequado:

Doses usuais de DYSPORT® injetadas em músculos dos membros superiores

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

| Músculo | Doses DYSPORT® | Pontos de Aplicação |
|------------------|----------------|---------------------|
| Grande Dorsal | 150 - 300 U | 2 - 3 |
| Peitoral Maior* | 150 - 300 U | 1 - 2 |
| Redondo Maior | 90 - 150 U | 1 |
| Redondo Menor* | 60 - 120 U | 1 |
| Deltóide* | 120 - 180 U | 1 - 2 |
| Bíceps Braquial | 150 - 300 U | 2 - 4 |
| Tríceps Braquial | 100 - 300 U | 2 - 3 |
| Braquiorradial | 60 - 180 U | 1 |

| | | |
|--|------------|-------|
| Pronador Redondo | 90 - 180 U | 1 |
| Pronador Quadrado | 60 - 90 U | 1 |
| Flexor Ulnar do Carpo | 30 - 120 U | 1 - 2 |
| Extensor do Punho* | 30 - 100 U | 1 - 2 |
| Flexor Radial do Carpo | 60 - 180 U | 1 - 2 |
| Palmar Longo* | 60 - 150 U | 1 - 2 |
| Flexor Superficial dos Dedos | 30 - 120 U | 1 - 2 |
| Flexor Profundo dos Dedos | 30 - 90 U | 1 - 2 |
| Flexor Longo do Polegar | 20 - 70 U | 1 |
| Oponente do Polegar | 30 - 60 U | 1 |
| Adutor do Polegar | 30 - 60 U | 1 |
| Intrínsecos da Mão (Lumbricais – por músculo) | 15 - 20 U | 1 |

* *Músculos pouco injetados.*

c) Espasticidade na paralisia cerebral pediátrica

Posologia: A dose inicial recomendada é de 20 unidades Speywood/Kg de peso corpóreo, em doses divididas pelos músculos das panturrilhas. Se apenas uma panturrilha estiver afetada, pode ser usada uma dose de 10 unidades/kg de peso corpóreo. Deve-se considerar a redução da dose inicial se houver evidências que sugiram que esta dose possa provocar uma fraqueza excessiva dos músculos alvo, como por exemplo, pacientes em que os músculos alvo são pequenos ou em que foram administradas injeções em outros grupos musculares. Após a avaliação da resposta à dose inicial, a dose subsequente pode ser titulada na faixa de 10 a 30 unidades/kg, divididas entre ambos os membros inferiores. A dose total máxima administrada não deve exceder 1.000 unidades/ paciente, em pediatria.

O uso da eletromiografia (ENMG) não é rotineiro, mas pode ajudar na identificação dos músculos mais afetados.

A melhora clínica pode ser esperada dentro de duas semanas após a injeção. As injeções podem ser repetidas aproximadamente a cada 16 semanas ou conforme necessário para manter uma resposta - mas não mais frequentemente do que a cada 12 semanas.

Método de administração: No tratamento da espasticidade parcial da paralisia cerebral pediátrica, DYSPORT® deverá ser reconstituído com solução salina 0,9% (soro fisiológico). A solução reconstituída deve ser administrada por injeção intramuscular.

d) Distonia cervical / Torcicolo espasmódico

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

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

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

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

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

Todas as outras formas de torcicolo são altamente dependentes de conhecimento especializado e uso da ENMG para identificar e tratar os músculos mais afetados. A ENMG deve ser usada como diagnóstico em todas as formas complexas de torcicolo, quando não ocorrerem os resultados esperados, em casos não complexos, e para orientar injeções nos músculos profundos, em pacientes com sobrepeso, nos quais os músculos do pescoço são difíceis de individualizar.

Na administração subsequente, as doses podem ser ajustadas de acordo com a resposta clínica e os efeitos adversos observados. São recomendadas doses na faixa de 250 a 1.000 unidades, embora doses mais elevadas possam ser acompanhadas por um aumento de reações adversas, particularmente disfagia. Não são recomendadas doses acima de 1.000 unidades.

As injeções devem ser repetidas aproximadamente a cada 16 semanas, ou de acordo com o necessário para evitar a recidiva dos sintomas, mas não mais frequentemente do que a cada 12 semanas.

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

Método de administração: No tratamento do torcicolo espasmódico, DYSPORT® deverá ser reconstituído com solução salina 0,9% (soro fisiológico). A solução reconstituída deve ser administrada por injeção intramuscular.

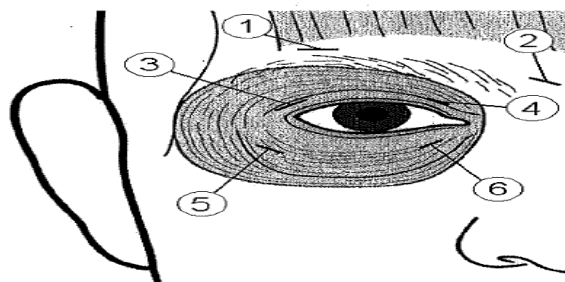
e) Blefaroespasmó e espasmo hemifacial

Posologia: *Adultos e idosos:*

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

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

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



Para injeções na pálpebra superior, a agulha deve ser direcionada para fora de seu centro, para evitar o músculo elevador. Um diagrama para ajudar na aplicação destas injeções é fornecido acima. As injeções devem ser repetidas a intervalos aproximados de 12 semanas, ou conforme o necessário para evitar recidiva dos sintomas, mas não mais frequentemente do que a cada 12 semanas.

Em tais administrações subsequentes, caso a resposta ao tratamento inicial seja considerada insuficiente, a dose administrada em cada olho pode ser aumentada conforme descrito a seguir: 60 unidades (10 unidades administradas medialmente e 20 unidades administradas lateralmente); 80 unidades (20 unidades administradas medialmente e 20 unidades administradas lateralmente) ou até 120 unidades (20 unidades administradas medialmente e 40 unidades administradas lateralmente) acima e abaixo de cada olho da maneira previamente descrita. Injeções em locais adicionais no músculo frontal acima da sobrancelha (1 e 2) também podem ser realizadas se espasmos nesta região interferem com a visão.

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

Crianças: A segurança e a eficácia de DYSPORT® no tratamento da blefaroespasm e espasmo hemifacial não foram demonstradas em crianças.

Método de administração: No tratamento do blefaroespasm e espasmo hemifacial, DYSPORT® deverá ser reconstituído com solução salina 0,9% (soro fisiológico). A solução reconstituída deve ser administrada por injeção subcutânea medial e lateralmente, na junção entre as regiões pré-septal e orbital de ambos os músculos orbiculares superiores e inferiores dos olhos.

f) Hiperidrose axilar

Posologia: *Adultos e idosos:* A dose inicial recomendada é de 100 unidades Speywood por axila. Caso o efeito desejado não seja obtido, podem ser administradas até 200 U por axila em injeções subsequentes. A área a ser injetada deve ser previamente identificada pelo teste iodo-amido de Minor. Após assepsia local, delimitam-se 10 pontos. São, então, administradas 100 unidades por axila (ou seja, 10 unidades por ponto delimitado), por via intradérmica. A necessidade de novas aplicações deverá ser determinada em bases individuais, quando a sudorese excessiva do paciente tiver retornado ao normal, mas não mais frequentemente que a cada 12 semanas. Há evidências sugerindo um possível efeito cumulativo de doses repetidas, de modo que o intervalo entre cada tratamento deve ser avaliado individualmente. A dose máxima administrada não deve exceder 200 unidades por axila.

Crianças: a segurança e a eficácia do uso de DYSPORT® no tratamento da hiperidrose axilar em crianças ainda não foram demonstradas.

Método de administração: No tratamento de hiperidrose axilar DYSPORT® deverá ser reconstituído com solução salina 0,9% (soro fisiológico). A solução reconstituída deve ser administrada por injeção intradérmica, conforme descrito acima. Via de regra, usam-se agulhas estéreis de calibre 23 ou 25.

g) Hiperidrose palmar

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

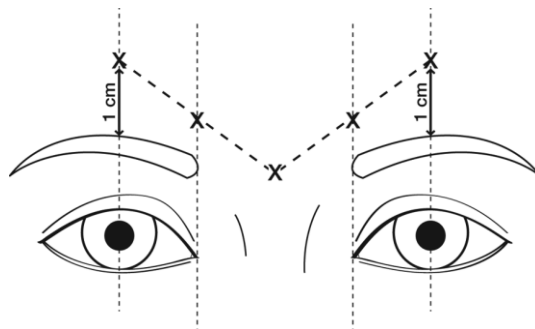
Método de administração: No tratamento de hiperidrose palmar, DYSPORT® deverá ser reconstituído com solução salina 0,9% (soro fisiológico). A solução reconstituída deve ser administrada por injeção intradérmica, nas áreas hiperidroticas previamente determinadas. Via de regra, usam-se agulhas estéreis de calibre 26. Alguns estudos não usaram anestesia local prévia, outros usaram resfriamento local da palma, ou bloqueio dos nervos medial ou ulnar para minimizar a dor.

h) Linhas faciais hiperfuncionais

Para o tratamento de linhas faciais hiperfuncionais, DYSPORT® deverá ser reconstituído com solução salina a 0,9% (soro fisiológico), conforme detalhado nas Tabelas de Diluição apresentadas. O médico deverá julgar a dose ideal baseando-se na clínica do paciente.

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

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



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

O intervalo entre os ciclos de tratamento depende na resposta individual do paciente. Porém, o intervalo deve ser de pelo menos 12 semanas.

Crianças: o uso de DYSPO[®] não é recomendado para o tratamento de linhas glabellares moderadas a graves em pacientes com menos de 18 anos de idade.

Método de administração: No tratamento das linhas glabellares moderadas a graves, DYSPO[®] deverá ser reconstituído com solução salina 0,9% (soro fisiológico). A solução reconstituída deve ser administrada por injeção intramuscular, conforme descrito acima.

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

Posologia:

Pacientes com até 50 anos: A dose recomendada é de 30 unidades de DYSPO[®] para cada região ocular, e que deve ser dividida em 3 pontos de aplicação (10 unidades por ponto; dose total de 60 unidades, considerando ambos os olhos).

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

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

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

Deve-se pedir que o paciente sorria. As injeções devem ser administradas no sentido do extremo exterior das linhas latero-cantais - em direção lateral, perpendicular às linhas latero-cantais. Deve-se tomar cuidado para evitar

a injeção próxima à margem inferior do músculo zigomático maior. Deve-se advertir o paciente para não esfregar a área injetada nas 12 horas seguintes ao tratamento.

O intervalo entre os ciclos de tratamento não deve ser menor que 12 semanas.

▪ ***Linhas horizontais da região frontal***

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

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

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

Instruções de uso:

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

Instruções de descarte:

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

| Frequência | Parâmetros |
|---|-----------------------|
| > 1/10 (> 10%) | Muito comum |
| > 1/100, < 1/10 (> 1% e <10%) | Comum (frequente) |
| > 1/1000, < 1/100 (> 0,1% e <1%) | Incomum (infrequente) |
| > 1/10.000, < 1/1000 (> 0,01% e < 0,1%) | Rara |
| < 1/10.000 (> 0,001%) | Muito rara |

Gerais

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

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

Distúrbios do sistema nervoso

Rara: amiotrofia neurálgica

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos

Incomum: prurido

Rara: erupções cutâneas

Distúrbios gerais e reações no local de aplicação

Comuns: fraqueza generalizada, fadiga, síndrome gripal, dor/hematoma no local da injeção

Além disso, as seguintes reações adversas específicas para cada indicação foram relatadas:

Espasticidade de membros inferiores pós-AVC

Os seguintes eventos adversos, geralmente de intensidade leve a moderada, foram observados nos pacientes adultos tratados com DYSPORT® para espasticidade de membros inferiores pós-AVC:

Distúrbios gastrointestinais

Comum: disfagia

Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conectivo

Comum: fraqueza muscular nos membros inferiores

Distúrbios urinários e renais

Incomum: incontinência urinária

Distúrbios gerais e reações no local de aplicação

Comum: marcha anormal

Lesão, envenenamento e complicações no procedimento

Comum: lesão acidental/quedas

Espasticidade de membros superiores pós-AVC

Os seguintes eventos adversos, geralmente de intensidade leve a moderada, foram observados nos pacientes adultos tratados com DYSPORT® para espasticidade dos membros superiores pós-AVC:

Distúrbios gerais e reações no local de aplicação

Comum: como esperado para qualquer procedimento de injeção, reações no local da injeção (por exemplo, dor, eritema, inchaço etc.) têm sido relatados após a administração

Incomum: astenia, fadiga, sintomas de gripe

Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conectivo

Comum: fraqueza muscular

Nos estudos clínicos também foram observados os seguintes efeitos indesejáveis:

Distúrbios gerais e reações no local de aplicação:

distúrbios da marcha, nódos negros e hemorragia

Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo

dor musculoesquelética, dor nas extremidades

Distúrbios do sistema nervoso

hipertonia

Distúrbios gastrointestinais

disfagia

Espasticidade parcial da paralisia cerebral (PC) pediátrica

Os seguintes eventos adversos, geralmente de intensidade leve a moderada, foram observados nos pacientes tratados com DYSPORT® para espasticidade dos membros inferiores devido à paralisia cerebral pediátrica:

Distúrbios gastrointestinais

Comum: diarreia

Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conectivo

Comum: fraqueza muscular nos membros inferiores

Distúrbios renais e urinários

Comum: incontinência urinária

Distúrbios gerais e reações no local de aplicação

Comum: marcha anormal

Lesão, envenenamento e complicações no procedimento

Comum: lesão acidental/ quedas

Lesão acidental devido à quedas e marcha anormal pode resultar de debilidade original do músculo alvo e/ou de difusão local de toxina botulínica A para outros músculos envolvidos na angulação/báscula e equilíbrio.

Torticolo espasmódico

Os seguintes eventos adversos, geralmente de intensidade leve a moderada, foram observados nos pacientes tratados com DYSPORT® para torticolo espasmódico:

Distúrbios do sistema nervoso

Comuns: cefaléia, vertigem, paralisia facial

Distúrbios oculares

Comuns: visão turva, acuidade visual reduzida

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos

Comuns: disfonia, dispnéia

Distúrbios gastrointestinais

Muito comuns: disfagia, boca seca

Incomum: náusea

Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conectivo

Muito comum: fraqueza muscular

Comuns: dor no pescoço, dor musculoesquelética, mialgia, dor nas extremidades, endurecimento muscular, atrofia muscular, distúrbio mandibular

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

Blefaroespasmos e espasmo hemifacial

Os seguintes eventos adversos, geralmente de intensidade leve a moderada, foram observados nos pacientes tratados com DYSPORT® para blefaroespasmos e espasmo hemifacial:

Distúrbios do sistema nervoso

Comum: fraqueza do músculo facial

Incomum: paralisia facial

Distúrbios oculares

Muito comum: ptose

Comuns: diplopia, secura dos olhos, lacrimejamento

Rara: oftalmoplegia

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos

Comum: edema palpebral

Rara: entropia

Reações adversas podem ocorrer devido a injeções profundas de DYSPO[®]. Injeções posicionadas incorretamente podem paralisar (temporariamente) grupos musculares próximos.

Hiperidrose axilar

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

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos

Comum: sudorese compensatória

Hiperidrose palmar

Podem ocorrer fraqueza dos músculos adjacentes e dor no local da aplicação da injeção.

Tratamento de linhas faciais hiperfuncionais - linhas glabellares moderadas a graves

Os seguintes eventos adversos, geralmente de intensidade leve a moderada, foram observados em pacientes tratados com DYSPO[®] para a correção de linhas glabellares moderadas a graves:

Distúrbios oculares

Comuns: astenopia, ptose, edema palpebral, aumento de lacrimejamento, secura dos olhos, contrações musculares

Incomuns: perturbações visuais, visão turva, diplopia, distúrbios do movimento ocular

Distúrbios gerais e reações no local de injeção

Muito comum: reações no local da injeção (incluindo dor, ardor, prurido, parestesia, eritema, erupção cutânea, também frequentemente observadas no grupo placebo)

Distúrbios do sistema imune

Incomum: hipersensibilidade

Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conectivo

Comum: fraqueza do músculo adjacente à área da injeção. Isto pode comumente levar à ptose palpebral, astenopia ou, não comumente, à paralisia dos músculos faciais ou distúrbios visuais

Distúrbios do sistema nervoso

Muito comum: cefaléia

Comum: paralisia facial

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos

Incomuns: erupção cutânea, prurido

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

Os seguintes eventos adversos, geralmente de intensidade leve a moderada, foram observados nos pacientes tratado com DYSPORT® para a correção de linhas latero-cantais moderadas a graves:

Distúrbios dos olhos

Comum: edema palpebral

Incomum: secura dos olhos

Distúrbios gerais e reações no local da injeção

Muito comum: reações no local da injeção (incluindo dor, ardor, ferida/hematoma, prurido)

Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conectivo

Comum: Fraqueza do músculo adjacente à área da injeção. Isto pode comumente levar a ptose palpebral ou paralisia dos músculos faciais

Distúrbios do sistema nervoso

Comum: dor de cabeça

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos

Incomum: prurido

Experiência pós-comercialização

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

Muito raramente, foram relatados eventos adversos potencialmente fatais, resultantes da distribuição dos efeitos da toxina para pontos remotos em relação ao local de injeção (fraqueza muscular excessiva, disfagia, pneumonia por aspiração).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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

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

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

DIZERES LEGAIS

MS - 1.6977.0001

Farmacêutica Responsável:

Dra. Heloisa Zeringota

CRF - SP nº 10.078

Importado por:

Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda.

Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, 1297 cj 62

04571-010, São Paulo - SP

CNPJ nº 07.718.721/0001-80

Fabricado por:

Ipsen Biopharm Ltd.

Ash Road North, Wrexham - Reino Unido

LL13 9UF



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Julho/2017.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

22. Talarico-Filho *et al.* A Double-Blind, Randomized, Comparative Study of Two Type A Botulinum Toxins in the Treatment of Primary Axillary Hyperhidrosis. *Dermatol Surg* 2007 Jan;33:S44-50.
23. Grosse J *et al.* Success of repeat detrusor injections of botulinum a toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. *Eur Urol* 2005 May;47(5):653-659.
24. Marchetti A *et al.* Retrospective Evaluation of the Dose of Dysport and BOTOX in the Management of Cervical Dystonia and Blepharospasm: The REAL DOSE Study. *Movement Disorders* 2005;20(8):937-944.
25. Hexsel D *et al.* A randomized pilot study comparing the action halos of two commercial preparations of botulinum toxin type A. *Dermatol Srg.* 2008 Jan;34(1):52-59.

DYSPORT[®]

toxina botulínica A

Pó liófilo injetável 300 U

Pó liófilo injetável 500 U

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DYSPORT®

toxina botulínica A

RESERVADO PARA USO HOSPITALAR OU CLÍNICA MÉDICA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

APRESENTAÇÕES

Pó líófilo injetável 300 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola.

Pó líófilo injetável 500 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola.

USO INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de DYSPORT® 300 U contém:

toxina botulínica A 300 U*

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

Excipientes: solução de albumina humana 20% e lactose.

Cada frasco-ampola de DYSPORT® 500 U contém:

toxina botulínica A 500 U*

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

Excipientes: solução de albumina humana 20% e lactose.

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

DYSPOSPORT[®] está indicado para o tratamento de:

- distonia cervical / torcicolo espasmódico;
- blefaroespasma;
- espasmo hemifacial;
- hiperidrose axilar e palmar em adultos;
- linhas faciais hiperfuncionais, incluindo linhas glabellares ou latero-cantais;
- espasticidade de membros superiores e/ou inferiores, em pacientes adultos pós-AVC;
- deformidade em pé equino espástico, em pacientes adultos com espasticidade pós-AVC;
- deformidade em pé equino dinâmico, em pacientes pediátricos portadores de paralisia cerebral, com capacidade de deambulação (e idade superior a dois anos).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

A toxina botulínica A (BoNT-A) tem sido considerada como tratamento de escolha do *torcicolo espasmódico (distonia cervical)*. Os resultados dos estudos clínicos com DYSPOSPORT[®], envolvendo mais de 1.000 pacientes, mostram que houve uma redução máxima na dor intensa ou moderada de até 73%, nos grupos tratados com até 1.000 U, comparado com 33% de resposta com placebo. Um estudo duplo-cego comparativo com triexifenidil ⁴ mostrou que todos os pacientes tratados com DYSPOSPORT[®] apresentaram melhora, com resultados significativamente melhores que os pacientes tratados com triexifenidil, nas escalas Tsui ($p < 0,001$) e Toronto Westerns (TWSTRS) ($p < 0,01$). Um estudo duplo-cego, randomizado, cruzado comparou DYSPOSPORT[®] e outra BoNT-A (usando fatores de conversão 1:3 e 1:4) utilizando os escores de Tsui e de TWSTRS, tendo os resultados mostrado que DYSPOSPORT[®] foi significativamente mais eficaz, tanto na melhora da distonia cervical quanto na dor, com um efeito mais duradouro, embora apresentasse uma incidência um pouco maior de eventos adversos.^{5,6} Jankovic J (2006) ⁷, em um estudo de revisão e de atualização, concluiu que a BoNT-A preveniu contraturas e outras complicações da doença, como alterações degenerativas secundárias da coluna cervical e radiculopatias. Em longo prazo (pacientes tratados por até 20 anos), a duração da resposta se manteve, com mínimo risco de imunorresistência por anticorpos.

Como ocorre com o torcicolo espasmódico, a BoNT-A vem sendo utilizada com sucesso no tratamento de blefaroespasma e espasmo hemifacial, com boa eficácia e segurança. Em um conjunto de 12 estudos clínicos, 875 pacientes com blefaroespasma e 507 com espasmo hemifacial receberam DYSPOSPORT[®], por até 16 cursos de tratamento, durante 3 a 4 anos. Em *blefaroespasma*, houve melhora completa ou parcial em 91% dos pacientes; com duração do efeito consistente por 10-11 semanas. No *espasmo hemifacial*, verificou-se redução de 75% nos movimentos anormais, que duraram em média 15 semanas. Truong D e cols. (2008) ⁸ analisaram, em estudo multicêntrico, randomizado de larga escala, os efeitos do DYSPOSPORT[®] (40, 80, 120 U/olho) no blefaroespasma essencial benigno bilateral, com melhora dos danos funcionais e redução da frequência e da intensidade dos espasmos faciais, *versus* grupo controle. Em nosso meio, Schellini AS e cols. (2006) ⁹ relataram melhora significativa do espasmo hemifacial e do blefaroespasma em 91% dos pacientes ($p < 0,0001$). A maioria dos pacientes não apresentou reações adversas. Lasalvia CGG e cols. (2006) analisaram os custos do tratamento do blefaroespasma

essencial benigno (BEB) e do espasmo hemifacial (EH) com DYSPO[®] e concluíram que o procedimento possui excelente custo-benefício e promove melhora funcional significativa. O tratamento com a BoNT-A também melhora significativamente a qualidade de vida e reduz a intensidade dos sintomas de depressão, no blefaroespasmo.^{10,11}

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

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

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

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

As referências bibliográficas estão relacionadas ao final dessa bula.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

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

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

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

MODO DE AÇÃO

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

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

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

No tratamento das linhas glabellares, o efeito clínico se desenvolve 48 horas após a aplicação. O efeito máximo ocorre um mês após a aplicação e o tempo de ação varia de 3 a 7 meses aproximadamente. Os resultados dos estudos clínicos incluindo quatro duplo-cegos, controlados com placebo, demonstraram consistentemente a eficácia de DYSPORT® na redução da intensidade das linhas glabellares.

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

DYSPORT® está contraindicado para indivíduos com hipersensibilidade conhecida à toxina botulínica A ou a qualquer outro componente da formulação.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Proporcionalidade: tal como se aplica aos agentes biológicos em geral, não é possível estabelecer com exatidão uma proporcionalidade entre as diferentes neurotoxinas botulínicas (BoNT-A) comercializadas. Como as apresentações comerciais de BoNT-A têm diferentes dimensões, pesos moleculares, envoltórios protéicos, formas de armazenamento, diluição, comportamento farmacocinético e doses de administração, as unidades são específicas para cada toxina, e expressam unidades de potência específicas de cada preparação. Evidências atuais sugerem que a proporcionalidade convencionalmente empregada no passado para a BoNT-A 500 U Speywood (na razão de 3:1 ou maior) possa ser inadequada e excessiva, porquanto motivada por estudos com amostras populacionais não significativas, e que proporcionalidades entre 1,5 e 2,5:1 poderiam ter maior respaldo clínico. Ademais, evidências recentes sugerem maior duração de efeitos para a apresentação de BoNT-A de 500 U - ainda demandando estudos de porte. O consenso atual é que as apresentações comercialmente disponíveis não são comparáveis por qualquer algoritmo específico, e que o escrutínio médico e a resposta clínica individual devem orientar a terapêutica (Karsai, 2010; Wohlfarth, 2009; Wohlfarth, 2008; Hexsel, 2008; Marchetti, 2005).¹⁹⁻²⁵

A eficácia e a segurança de DYSPORT® dependem do armazenamento adequado do medicamento, seleção correta da dose e técnicas apropriadas de reconstituição e administração. **A reconstituição somente deve ser feita com solução salina a 0,9% (soro fisiológico).**

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

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

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

DYSPORT® deve ser usado com cautela em tratamento de pacientes adultos, especialmente pacientes idosos, com espasticidade focal afetando os membros inferiores, e que podem apresentar um risco aumentado de quedas.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nos casos de hiperidrose, antes de se iniciar o tratamento, deve-se considerar causas secundárias, como menopausa, obesidade, uso de drogas (*e.g.* antidepressivos), distúrbios endócrinos (*e.g.* hipoglicemia, hipertireoidismo, feocromocitoma), distúrbios neurológicos que envolvem desregulação autonômica, e psiquiátricos, como a fobia social.

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

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

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

Gravidez e lactação:

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

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

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

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

Dados de segurança pré-clínica:

Os estudos de toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos tratados com complexo toxina-hemaglutinina tipo A de *Clostridium botulinum* - através de uma injeção intramuscular diária, em doses de 79 unidades/kg e 42 unidades/kg (em ratos e coelhos, respectivamente), não resultaram em toxicidade embrionária/fetal. Foi observada toxicidade materna grave, associada à perda do implante embrionário, com doses mais elevadas, em ambas as espécies. O complexo não demonstrou nenhuma atividade teratogênica, em ratos e coelhos, e nenhum efeito foi

observado no pré- e pós-natal na geração F1 de ratos. A fertilidade dos machos e fêmeas foi comprometida devido à redução do acasalamento, secundária à paralisia muscular, em doses elevadas.

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

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

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

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

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

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

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

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Vias de administração: Intramuscular ou subcutânea. O uso de outra via de administração que não seja a intramuscular ou subcutânea poderá causar transtornos neuromusculares graves.

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

Tabela de Diluição de **DYSPO[®] 300 U** e concentrações resultantes:

| <i>Volume de Diluição (300 U)</i> | <i>Concentração (U/0,1 mL)</i> |
|-----------------------------------|--------------------------------|
| 0,6 mL | 50 U/ 0,1 mL |
| 1,0 mL | 30 U/ 0,1 mL |
| 1,2 mL | 25 U/ 0,1 mL |

| | |
|--------|--------------|
| 1,5 mL | 20 U/ 0,1 mL |
| 2,0 mL | 15 U/ 0,1 mL |
| 3,0 mL | 10 U/ 0,1 mL |

Tabela de Diluição de **DYSPO**R[®] **500 U** e concentrações resultantes:

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

a) Espasticidade de membros inferiores (incluindo pós-AVC)

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

O uso da eletromiografia (ENMG) não é rotineiro, mas pode ajudar na identificação dos músculos mais afetados.

A dose inicial deve ser reduzida se houver evidências que sugiram risco de fraqueza excessiva dos músculos alvo, como por exemplo, pacientes em que os músculos alvo são pequenos ou em que foram administradas injeções em outros grupos musculares.

A melhora clínica pode ser esperada dentro de duas semanas após o tratamento. As injeções podem ser repetidas a intervalos aproximados de 16 semanas, ou conforme necessário para manter resposta adequada, mas não mais frequentemente do que a cada 12 semanas.

Crianças: A segurança e a eficácia de **DYSPO**R[®] no tratamento da espasticidade de membros inferiores pós-AVC não foram demonstradas em crianças.

Método de administração: No tratamento da espasticidade de membros inferiores pós-AVC, **DYSPO**R[®] deverá ser reconstituído com solução salina 0,9% (soro fisiológico). A solução reconstituída deve ser administrada por injeção intramuscular. A tabela a seguir exemplifica doses para outros grupos musculares, se clinicamente adequado:

Doses usuais de **DYSPOR[®] injetadas em músculos dos membros inferiores**

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

| Músculo | Doses DYSPOR[®] | Pontos de Aplicação |
|---------------------------|--|----------------------------|
| Paravertebral Lombar | 150 - 600 U | 2 - 6 |
| Glúteo Mínimo | 120 - 180 U | 1 |
| Adutores da Coxa | 150 - 500 U | 2 - 6 |
| Reto Femoral | 90 - 300 U | 1 - 3 |
| Isquiotibiais | 150 - 400 U | 2 - 6 |
| Gastrocnêmio | 150 - 600 U | 2 - 4 |
| Sóleo | 100 - 300 U | 1 - 2 |
| Tibial Posterior | 90 - 180 U | 1 - 2 |
| Flexor Longo dos Artelhos | 90 - 120 U | 1 - 2 |

| | | |
|---------------------------|------------|---|
| Flexor Curto dos Artelhos | 60 - 100 U | 1 |
| Flexor Longo do Hálux | 60 - 150 U | 1 |
| Flexor Curto do Hálux | 30 - 90 U | 1 |

b) Espasticidade de membros superiores (incluindo pós-AVC)

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

Os pontos de aplicação devem ser idealmente definidos por eletromiografia (ENMG), embora a exata localização dos pontos possa ser determinada por apalpação.

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

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

A dose inicial deve ser reduzida se houver evidências que sugiram risco de fraqueza excessiva dos músculos alvo, como por exemplo, pacientes em que os músculos alvo são pequenos ou em que foram administradas injeções em outros grupos musculares. A melhora clínica pode ser esperada dentro de duas semanas após a injeção. As injeções podem ser repetidas aproximadamente a cada 16 semanas ou conforme necessário para manter uma resposta, mas não mais frequentemente do que a cada 12 semanas.

Crianças: A segurança e a eficácia de DYSPO[®] no tratamento da espasticidade de membros superiores pós-AVC não foram demonstradas em crianças.

Método de administração: No tratamento da espasticidade de membros superiores pós-AVC, DYSPO[®] deverá ser reconstituído com solução salina 0,9% (soro fisiológico). A solução reconstituída deve ser administrada por injeção intramuscular. A tabela a seguir exemplifica doses para outros grupos musculares, se clinicamente adequado:

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

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

| Músculo | Doses DYSPO [®] | Pontos de Aplicação |
|------------------|--------------------------|---------------------|
| Grande Dorsal | 150 - 300 U | 2 - 3 |
| Peitoral Maior* | 150 - 300 U | 1 - 2 |
| Redondo Maior | 90 - 150 U | 1 |
| Redondo Menor* | 60 - 120 U | 1 |
| Deltóide* | 120 - 180 U | 1 - 2 |
| Bíceps Braquial | 150 - 300 U | 2 - 4 |
| Tríceps Braquial | 100 - 300 U | 2 - 3 |
| Braquiorradial | 60 - 180 U | 1 |

| | | |
|--|------------|-------|
| Pronador Redondo | 90 - 180 U | 1 |
| Pronador Quadrado | 60 - 90 U | 1 |
| Flexor Ulnar do Carpo | 30 - 120 U | 1 - 2 |
| Extensor do Punho* | 30 - 100 U | 1 - 2 |
| Flexor Radial do Carpo | 60 - 180 U | 1 - 2 |
| Palmar Longo* | 60 - 150 U | 1 - 2 |
| Flexor Superficial dos Dedos | 30 - 120 U | 1 - 2 |
| Flexor Profundo dos Dedos | 30 - 90 U | 1 - 2 |
| Flexor Longo do Polegar | 20 - 70 U | 1 |
| Oponente do Polegar | 30 - 60 U | 1 |
| Adutor do Polegar | 30 - 60 U | 1 |
| Intrínsecos da Mão (Lumbricais – por músculo) | 15 - 20 U | 1 |

* *Músculos pouco injetados.*

c) Espasticidade na paralisia cerebral pediátrica

Posologia: A dose inicial recomendada é de 20 unidades Speywood/Kg de peso corpóreo, em doses divididas pelos músculos das panturrilhas. Se apenas uma panturrilha estiver afetada, pode ser usada uma dose de 10 unidades/kg de peso corpóreo. Deve-se considerar a redução da dose inicial se houver evidências que sugiram que esta dose possa provocar uma fraqueza excessiva dos músculos alvo, como por exemplo, pacientes em que os músculos alvo são pequenos ou em que foram administradas injeções em outros grupos musculares. Após a avaliação da resposta à dose inicial, a dose subsequente pode ser titulada na faixa de 10 a 30 unidades/kg, divididas entre ambos os membros inferiores. A dose total máxima administrada não deve exceder 1.000 unidades/ paciente, em pediatria.

O uso da eletromiografia (ENMG) não é rotineiro, mas pode ajudar na identificação dos músculos mais afetados.

A melhora clínica pode ser esperada dentro de duas semanas após a injeção. As injeções podem ser repetidas aproximadamente a cada 16 semanas ou conforme necessário para manter uma resposta - mas não mais frequentemente do que a cada 12 semanas.

Método de administração: No tratamento da espasticidade parcial da paralisia cerebral pediátrica, DYSPORT® deverá ser reconstituído com solução salina 0,9% (soro fisiológico). A solução reconstituída deve ser administrada por injeção intramuscular.

d) Distonia cervical / Torcicolo espasmódico

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

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

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

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

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

Todas as outras formas de torcicolo são altamente dependentes de conhecimento especializado e uso da ENMG para identificar e tratar os músculos mais afetados. A ENMG deve ser usada como diagnóstico em todas as formas complexas de torcicolo, quando não ocorrerem os resultados esperados, em casos não complexos, e para orientar injeções nos músculos profundos, em pacientes com sobrepeso, nos quais os músculos do pescoço são difíceis de individualizar.

Na administração subsequente, as doses podem ser ajustadas de acordo com a resposta clínica e os efeitos adversos observados. São recomendadas doses na faixa de 250 a 1.000 unidades, embora doses mais elevadas possam ser acompanhadas por um aumento de reações adversas, particularmente disfagia. Não são recomendadas doses acima de 1.000 unidades.

As injeções devem ser repetidas aproximadamente a cada 16 semanas, ou de acordo com o necessário para evitar a recidiva dos sintomas, mas não mais frequentemente do que a cada 12 semanas.

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

Método de administração: No tratamento do torcicolo espasmódico, DYSPORT® deverá ser reconstituído com solução salina 0,9% (soro fisiológico). A solução reconstituída deve ser administrada por injeção intramuscular.

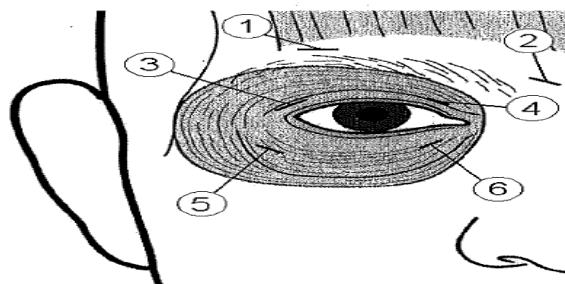
e) Blefaroespasmos e espasmo hemifacial

Posologia: *Adultos e idosos:*

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

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

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



Para injeções na pálpebra superior, a agulha deve ser direcionada para fora de seu centro, para evitar o músculo elevador. Um diagrama para ajudar na aplicação destas injeções é fornecido acima. As injeções devem ser repetidas a intervalos aproximados de 12 semanas, ou conforme o necessário para evitar recidiva dos sintomas, mas não mais frequentemente do que a cada 12 semanas.

Em tais administrações subsequentes, caso a resposta ao tratamento inicial seja considerada insuficiente, a dose administrada em cada olho pode ser aumentada conforme descrito a seguir: 60 unidades (10 unidades administradas medialmente e 20 unidades administradas lateralmente); 80 unidades (20 unidades administradas medialmente e 20 unidades administradas lateralmente) ou até 120 unidades (20 unidades administradas medialmente e 40 unidades administradas lateralmente) acima e abaixo de cada olho da maneira previamente descrita. Injeções em locais adicionais no músculo frontal acima da sobrancelha (1 e 2) também podem ser realizadas se espasmos nesta região interferem com a visão.

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

Crianças: A segurança e a eficácia de DYSPORT® no tratamento da blefaroespasm e espasmo hemifacial não foram demonstradas em crianças.

Método de administração: No tratamento do blefaroespasm e espasmo hemifacial, DYSPORT® deverá ser reconstituído com solução salina 0,9% (soro fisiológico). A solução reconstituída deve ser administrada por injeção subcutânea medial e lateralmente, na junção entre as regiões pré-septal e orbital de ambos os músculos orbiculares superiores e inferiores dos olhos.

f) Hiperidrose axilar

Posologia: *Adultos e idosos:* A dose inicial recomendada é de 100 unidades Speywood por axila. Caso o efeito desejado não seja obtido, podem ser administradas até 200 U por axila em injeções subsequentes. A área a ser injetada deve ser previamente identificada pelo teste iodo-amido de Minor. Após assepsia local, delimitam-se 10 pontos. São, então, administradas 100 unidades por axila (ou seja, 10 unidades por ponto delimitado), por via intradérmica. A necessidade de novas aplicações deverá ser determinada em bases individuais, quando a sudorese excessiva do paciente tiver retornado ao normal, mas não mais frequentemente que a cada 12 semanas. Há evidências sugerindo um possível efeito cumulativo de doses repetidas, de modo que o intervalo entre cada tratamento deve ser avaliado individualmente. A dose máxima administrada não deve exceder 200 unidades por axila.

Crianças: a segurança e a eficácia do uso de DYSPORT® no tratamento da hiperidrose axilar em crianças ainda não foram demonstradas.

Método de administração: No tratamento de hiperidrose axilar DYSPORT® deverá ser reconstituído com solução salina 0,9% (soro fisiológico). A solução reconstituída deve ser administrada por injeção intradérmica, conforme descrito acima. Via de regra, usam-se agulhas estéreis de calibre 23 ou 25.

g) Hiperidrose palmar

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

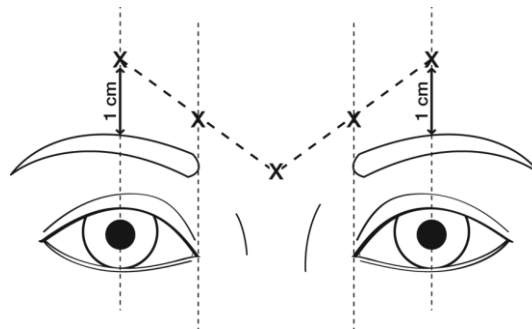
Método de administração: No tratamento de hiperidrose palmar, DYSPORT® deverá ser reconstituído com solução salina 0,9% (soro fisiológico). A solução reconstituída deve ser administrada por injeção intradérmica, nas áreas hiperidroticas previamente determinadas. Via de regra, usam-se agulhas estéreis de calibre 26. Alguns estudos não usaram anestesia local prévia, outros usaram resfriamento local da palma, ou bloqueio dos nervos medial ou ulnar para minimizar a dor.

h) Linhas faciais hiperfuncionais

Para o tratamento de linhas faciais hiperfuncionais, DYSPO[®]RT deverá ser reconstituído com solução salina a 0,9% (soro fisiológico), conforme detalhado nas Tabelas de Diluição apresentadas. O médico deverá julgar a dose ideal baseando-se na clínica do paciente.

▪ **Linhas glabellares moderadas a graves**

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



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

O intervalo entre os ciclos de tratamento depende na resposta individual do paciente. Porém, o intervalo deve ser de pelo menos 12 semanas.

Crianças: o uso de DYSPO[®]RT não é recomendado para o tratamento de linhas glabellares moderadas a graves em pacientes com menos de 18 anos de idade.

Método de administração: No tratamento das linhas glabellares moderadas a graves, DYSPO[®]RT deverá ser reconstituído com solução salina 0,9% (soro fisiológico). A solução reconstituída deve ser administrada por injeção intramuscular, conforme descrito acima.

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

Posologia:

Pacientes com até 50 anos: A dose recomendada é de 30 unidades de DYSPO[®]RT para cada região ocular, e que deve ser dividida em 3 pontos de aplicação (10 unidades por ponto; dose total de 60 unidades, considerando ambos os olhos).

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

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

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

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

O intervalo entre os ciclos de tratamento não deve ser menor que 12 semanas.

▪ ***Linhas horizontais da região frontal***

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

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

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

Instruções de uso:

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

Instruções de descarte:

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

| Frequência | Parâmetros |
|---|-----------------------|
| > 1/10 (> 10%) | Muito comum |
| > 1/100, < 1/10 (> 1% e <10%) | Comum (frequente) |
| > 1/1000, < 1/100 (> 0,1% e <1%) | Incomum (infrequente) |
| > 1/10.000, < 1/1000 (> 0,01% e < 0,1%) | Rara |
| < 1/10.000 (> 0,001%) | Muito rara |

Gerais

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

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

Distúrbios do sistema nervoso

Rara: amiotrofia neurálgica

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos

Incomum: prurido

Rara: erupções cutâneas

Distúrbios gerais e reações no local de aplicação

Comuns: fraqueza generalizada, fadiga, síndrome gripal, dor/hematoma no local da injeção

Além disso, as seguintes reações adversas específicas para cada indicação foram relatadas:

Espasticidade de membros inferiores pós-AVC

Os seguintes eventos adversos, geralmente de intensidade leve a moderada, foram observados nos pacientes adultos tratados com DYSPORT® para espasticidade de membros inferiores pós-AVC:

Distúrbios gastrointestinais

Comum: disfagia

Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conectivo

Comum: fraqueza muscular nos membros inferiores

Distúrbios urinários e renais

Incomum: incontinência urinária

Distúrbios gerais e reações no local de aplicação

Comum: marcha anormal

Lesão, envenenamento e complicações no procedimento

Comum: lesão acidental/quedas

Espasticidade de membros superiores pós-AVC

Os seguintes eventos adversos, geralmente de intensidade leve a moderada, foram observados nos pacientes adultos tratados com DYSPORT® para espasticidade dos membros superiores pós-AVC:

Distúrbios gerais e reações no local de aplicação

Comum: como esperado para qualquer procedimento de injeção, reações no local da injeção (por exemplo, dor, eritema, inchaço etc.) têm sido relatados após a administração

Incomum: astenia, fadiga, sintomas de gripe

Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conectivo

Comum: fraqueza muscular

Nos estudos clínicos também foram observados os seguintes efeitos indesejáveis:

Distúrbios gerais e reações no local de aplicação:

distúrbios da marcha, nódos negros e hemorragia

Distúrbios musculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo

dor musculoesquelética, dor nas extremidades

Distúrbios do sistema nervoso

hipertonia

Distúrbios gastrointestinais

disfagia

Espasticidade parcial da paralisia cerebral (PC) pediátrica

Os seguintes eventos adversos, geralmente de intensidade leve a moderada, foram observados nos pacientes tratados com DYSPO[®] para espasticidade dos membros inferiores devido à paralisia cerebral pediátrica:

Distúrbios gastrointestinais

Comum: diarreia

Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conectivo

Comum: fraqueza muscular nos membros inferiores

Distúrbios renais e urinários

Comum: incontinência urinária

Distúrbios gerais e reações no local de aplicação

Comum: marcha anormal

Lesão, envenenamento e complicações no procedimento

Comum: lesão acidental/ quedas

Lesão acidental devido à quedas e marcha anormal pode resultar de debilidade original do músculo alvo e/ou de difusão local de toxina botulínica A para outros músculos envolvidos na angulação/báscula e equilíbrio.

Torcicolo espasmódico

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

Distúrbios do sistema nervoso

Comuns: cefaléia, vertigem, paralisia facial

Distúrbios oculares

Comuns: visão turva, acuidade visual reduzida

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos

Comuns: disfonia, dispnéia

Distúrbios gastrointestinais

Muito comuns: disfagia, boca seca

Incomum: náusea

Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conectivo

Muito comum: fraqueza muscular

Comuns: dor no pescoço, dor musculoesquelética, mialgia, dor nas extremidades, endurecimento muscular, atrofia muscular, distúrbio mandibular

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

Blefaroespasmó e espasmó hemifacial

Os seguintes eventos adversos, geralmente de intensidade leve a moderada, foram observados nos pacientes tratados com DYSPO[®] para blefaroespasmó e espasmó hemifacial:

Distúrbios do sistema nervoso

Comum: fraqueza do músculo facial

Incomum: paralisia facial

Distúrbios oculares

Muito comum: ptose

Comuns: diplopia, secura dos olhos, lacrimejamento

Rara: oftalmoplegia

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos

Comum: edema palpebral

Rara: entropia

Reações adversas podem ocorrer devido a injeções profundas de DYSPO[®]. Injeções posicionadas incorretamente podem paralisar (temporariamente) grupos musculares próximos.

Hiperidrose axilar

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

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos

Comum: sudorese compensatória

Hiperidrose palmar

Podem ocorrer fraqueza dos músculos adjacentes e dor no local da aplicação da injeção.

Tratamento de linhas faciais hiperfuncionais - linhas glabellares moderadas a graves

Os seguintes eventos adversos, geralmente de intensidade leve a moderada, foram observados em pacientes tratados com DYSPO[®] para a correção de linhas glabellares moderadas a graves:

Distúrbios oculares

Comuns: astenopia, ptose, edema palpebral, aumento de lacrimejamento, secura dos olhos, contrações musculares

Incomuns: perturbações visuais, visão turva, diplopia, distúrbios do movimento ocular

Distúrbios gerais e reações no local de injeção

Muito comum: reações no local da injeção (incluindo dor, ardor, prurido, parestesia, eritema, erupção cutânea, também frequentemente observadas no grupo placebo)

Distúrbios do sistema imune

Incomum: hipersensibilidade

Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conectivo

Comum: fraqueza do músculo adjacente à área da injeção. Isto pode comumente levar à ptose palpebral, astenopatia ou, não comumente, à paralisia dos músculos faciais ou distúrbios visuais

Distúrbios do sistema nervoso

Muito comum: cefaléia

Comum: paralisia facial

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos

Incomuns: erupção cutânea, prurido

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

Os seguintes eventos adversos, geralmente de intensidade leve a moderada, foram observados nos pacientes tratado com DYSPORT® para a correção de linhas latero-cantais moderadas a graves:

Distúrbios dos olhos

Comum: edema palpebral

Incomum: secura dos olhos

Distúrbios gerais e reações no local da injeção

Muito comum: reações no local da injeção (incluindo dor, ardor, ferida/hematoma, prurido)

Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conectivo

Comum: Fraqueza do músculo adjacente à área da injeção. Isto pode comumente levar a ptose palpebral ou paralisia dos músculos faciais

Distúrbios do sistema nervoso

Comum: dor de cabeça

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos

Incomum: prurido

Experiência pós-comercialização

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

Muito raramente, foram relatados eventos adversos potencialmente fatais, resultantes da distribuição dos efeitos da toxina para pontos remotos em relação ao local de injeção (fraqueza muscular excessiva, disfagia, pneumonia por aspiração).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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

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

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

DIZERES LEGAIS

MS - 1.6977.0001

Farmacêutica Responsável:

Dra. Heloisa Zeringota

CRF - SP nº 10.078

Importado por:

Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda.

Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, 1297 cj 62

04571-010, São Paulo - SP

CNPJ nº 07.718.721/0001-80

Fabricado por:

Ipsen Biopharm Ltd.

Ash Road North, Wrexham - Reino Unido

LL13 9UF

Comercializado por:

Galderma Brasil Ltda.

Rodovia SP 101, Km 9, CEP 13186-904

Hortolândia - SP

CNPJ nº 00.317.372/0004-99

SAC

sac@galderma.com.br

0800 015 5552



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Julho/2017.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

22. Talarico-Filho *et al.* A Double-Blind, Randomized, Comparative Study of Two Type A Botulinum Toxins in the Treatment of Primary Axillary Hyperhidrosis. *Dermatol Surg* 2007 Jan;33:S44-50.
23. Grosse J *et al.* Success of repeat detrusor injections of botulinum a toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. *Eur Urol* 2005 May;47(5):653-659.
24. Marchetti A *et al.* Retrospective Evaluation of the Dose of Dysport and BOTOX in the Management of Cervical Dystonia and Blepharospasm: The REAL DOSE Study. *Movement Disorders* 2005;20(8):937-944.
25. Hexsel D *et al.* A randomized pilot study comparing the action halos of two commercial preparations of botulinum toxin type A. *Dermatol Srg.* 2008 Jan;34(1):52-59.

Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|------------------|---|--|------------------|---|-------------------|---|------------------|--|
| Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data da aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 21/07/2017 | | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 21/07/2017 | | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 21/07/2017 | • 9. REAÇÕES ADVERSAS | VPS | Pó líofilo injetável 300 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola. Pó líofilo injetável 500 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola. |
| 21/12/2016 | 2627542162 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 21/12/2016 | 2627542162 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 21/12/2016 | • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES | VP/VPS | Pó líofilo injetável 300 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola. Pó líofilo injetável 500 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola. |
| 31/08/2016 | 2238827163 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 31/08/2016 | 2238827163 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 31/08/2016 | • N/A | VPS | Pó líofilo injetável 300 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola. Pó líofilo injetável 500 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola. |

BEAUFOR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA.

ESCRITÓRIO

Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, n° 1.297, cj. 61 - Cidade Monções

04571-010 São Paulo - SP - Brasil

| | | | | | | | | | |
|------------|-------------|---|------------|--------------|---|------------|---|--------|--|
| 19/07/2016 | 23235442016 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 08/07/2016 | 2044973/16-9 | 7115 - Alteração na AFE/AE – Responsável Técnico (automático) | 08/07/2016 | • DIZERES LEGAIS | VP/VPS | Pó líofilo injetável 300 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola. Pó líofilo injetável 500 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola. |
| 26/08/2015 | 0761511156 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 07/01/2013 | 0011007/13-8 | 1532 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Posologia | 17/08/2015 | • POSOLOGIA | VPS | Pó líofilo injetável 300 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola. Pó líofilo injetável 500 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola. |
| 24/04/2015 | 0356035150 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 24/04/2015 | 0356035150 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 24/04/2015 | • REAÇÕES ADVERSAS | VPS | Pó líofilo injetável 300 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola. Pó líofilo injetável 500 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola. |
| 10/12/2014 | 1107855143 | 10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 17/02/2014 | 0120501/14-3 | 1513 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração dos cuidados de conservação | 08/12/2014 | • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO | VP/VPS | Pó líofilo injetável 300 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola. Pó líofilo injetável |

BEAUFOR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA.

ESCRITÓRIO

Av. Eng. Luiz Carlos Berrini, n° 1.297, cj. 61 - Cidade Monções

04571-010 São Paulo - SP - Brasil

| | | | | | | | | | |
|------------|------------|---|------------|--------------|---|------------|--|--------|--|
| | | | | | | | MEDICAMENTO | | 500 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola. |
| | | | 12/11/2014 | 1018532/14-1 | 10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula | 13/11/2014 | •RESULTADOS DE EFICÁCIA | VPS | Pó líofilo injetável 300 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola. Pó líofilo injetável 500 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola. |
| | | | 01/04/2014 | 0240228/14-9 | 7162 - MEDICAMENT OS E INSUMOS FARMACÊUTIC OS - (Alteração na AFE) de IMPORTADOR A do produto - ENDEREÇO DA SEDE | 01/09/2014 | •DIZERES LEGAIS | VP/VPS | Pó líofilo injetável 300 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola. Pó líofilo injetável 500 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola. |
| 28/03/2014 | 0232380140 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 28/03/2014 | | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 28/03/2014 | • COMPOSIÇÃO • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • CONTRA-INDICAÇÕES • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • POSOLOGIA E MODO DE USAR | VP/VPS | Pó líofilo injetável 300 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola. Pó líofilo injetável 500 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola. |

| | | | | | | | | | |
|------------|-------------|--|------------|-------------|--|------------|--|--------|---|
| 15/04/2013 | 028685/13-9 | 10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 15/04/2013 | 028685/13-9 | 10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 15/04/2013 | <ul style="list-style-type: none"> • COMPOSIÇÃO • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • INDICAÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS | VP/VPS | <p>Pó líofilo injetável 300 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola.</p> <p>Pó líofilo injetável 500 U. Embalagem contendo 1 ou 2 frascos-ampola.</p> |
|------------|-------------|--|------------|-------------|--|------------|--|--------|---|