

# **BOTULIM**<sup>®</sup>

Blau Farmacêutica S.A.

Pó Liófilo Injetável

50 U

100 U

200 U

**MODELO DE BULA PACIENTE – RDC 47/09**

**BOTULIM<sup>®</sup>**  
**toxina botulínica A**

**APRESENTAÇÕES**

Pó liófilo injetável. Embalagem contendo 1 frasco-ampola de 50 U, 100 U ou 200 U.

**USO: INTRAMUSCULAR**

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

**COMPOSIÇÃO**

**Cada frasco-ampola de 50 U contém:**

toxina botulínica A .....50 U\*  
excipientes\*\* q.s.p. ....1 frasco-ampola  
\*\* (albumina humana e cloreto de sódio)

**Cada frasco-ampola de 100 U contém:**

toxina botulínica A .....100 U\*  
excipientes\*\* q.s.p. ....1 frasco-ampola  
\*\* (albumina humana e cloreto de sódio)

**Cada frasco-ampola de 200 U contém:**

toxina botulínica A .....200 U\*  
excipientes\*\* q.s.p. ....1 frasco-ampola  
\*\* (albumina humana e cloreto de sódio)

\*Cada unidade (U) corresponde à dose intraperitoneal letal média (DL<sub>50</sub>) de toxina botulínica calculada em camundongos.

**I - INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

**1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

Botulim<sup>®</sup> é indicado para:

- Tratamento de blefaroespasm (tremor ou contrações nas pálpebras) essencial benigno ou distúrbios do VII par craniano em pacientes com idade acima de 18 anos;
- Tratamento de rugas glabellares (formadas próximas as sobrancelhas), de grau moderado a severo, associadas a atividades do músculo corrugador e/ou do músculo prócero em adultos com idade entre 18 a 65 anos;
- Tratamento da espasticidade muscular de membros superiores, após ocorrência de acidente vascular cerebral (AVC/derrame), em pacientes acima de 20 anos de idade;
- Tratamento da deformidade do pé equino devido a hipertonia muscular (espasticidade) dinâmica em crianças, acima de 2 anos de idade, portadoras de paralisia cerebral.

**2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

Botulim<sup>®</sup> é uma forma congelada a vácuo e estéril da toxina botulínica A, produzida a partir da cultura de bactérias (microrganismos) *Clostridium botulinum* tipo A, classificado terapeuticamente como agente paralisante neuromuscular (promove o relaxamento, ou paralisia dos músculos tratados).

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

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

### **3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Este medicamento é contraindicado em pessoas que possuem antecedentes de hipersensibilidade a qualquer dos ingredientes contidos na formulação e na presença de infecção no local da aplicação.

Também é contraindicado em pacientes que tenham doenças da junção neuromuscular (ex.: miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton ou esclerose lateral amiotrófica). As doenças podem ser exacerbadas devido à atividade relaxante muscular do produto).

Pacientes grávidas, potencialmente férteis e lactantes.

**Este medicamento é contraindicado para o uso em menores de 2 anos.**

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

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

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

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

**Difusão do efeito da toxina:** Após sua administração, os efeitos da toxina botulínica podem produzir sintomas indesejados além de dor no local da aplicação e podem incluir astenia, fraqueza muscular generalizada, diplopia, visão borrada, ptoses, disfonia, disfagia, incontinência urinária e dificuldades respiratórias. Dificuldades de deglutição e respiração podem ser ameaçadoras à vida, tendo havido relatos de mortes associados à difusão do efeito da toxina. O risco de sintomas é provavelmente maior em crianças em tratamento para espasticidade cerebral, mas os sintomas podem também ocorrer em adultos tratados para a mesma enfermidade e outras condições, particularmente em pacientes que têm condições subjacentes ou predisposição para estes sintomas. Em usos não aprovados, incluindo espasticidade em crianças e adultos, e em indicações aprovadas, casos de difusão têm ocorrido em doses comparáveis às utilizadas para o tratamento de distonia cervical e em doses menores.

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

**Pré-existência de disfunções neuromusculares:** indivíduos com doenças motoras neuropáticas periféricas (ex.: esclerose lateral amiotrófica, ou neuropatia motora) ou distúrbios da junção neuromuscular (ex.: miastenia grave ou síndrome de Lambert-Eaton) podem ter aumentado o risco de efeitos sistêmicos clinicamente significantes incluindo severa disfagia e comprometimento respiratório em doses típicas de toxina botulínica. Artigos médicos publicados com toxina botulínica relatam casos raros de administração de toxina botulínica em pacientes com desordens neuromusculares reconhecidas

ou não, onde os pacientes demonstraram extrema hipersensibilidade aos efeitos sistêmicos das doses clínicas habituais. Em alguns casos, a disfagia permaneceu por alguns meses e requisitou a administração de alimentação via tubo gástrico.

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

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

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

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

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

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

**Espasticidade Muscular:** toxina botulínica é um produto utilizado apenas para o tratamento da rigidez localizada estudada em associação com o método terapêutico padrão geral. O produto toxina botulínica não é eficaz em melhorar a faixa motora da articulação afetada por uma rigidez fixa.

**Paralisia Cerebral Pediátrica:** toxina botulínica é um medicamento desenvolvido para tratamento de espasmo local em conexão com tratamentos padrão, mas não se destina a substituir essas modalidades de tratamento. Não é provável que o produto toxina botulínica melhore o movimento em uma articulação afetada por uma contratura permanente.

**Advertências:****Efeitos sobre a habilidade de dirigir automóvel e utilizar máquinas:**

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

**Blefaroespasmos (contrações e tremores nas pálpebras) e Linhas Glabellares (rugos entre sobrancelhas)**

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

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

**Gravidez e Lactação****Categoria de risco na gravidez: C.**

Botulim<sup>®</sup> é contraindicado em mulheres grávidas, período fértil e lactantes.

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

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

**Uso Pediátrico**

Botulim<sup>®</sup> pode ser utilizado em crianças no tratamento da deformidade do pé equino devido a hipertonía muscular (espasticidade) dinâmica em crianças acima de 2 anos portadoras de paralisia cerebral.

A segurança e eficácia de Botulim<sup>®</sup> não foram estabelecidas em crianças abaixo de 2 anos de idade, portadoras de paralisia cerebral para tratamento de deformidade de pé equino; em pacientes abaixo de 18 anos para tratamento de blefaroespamo; em pacientes abaixo de 18 e acima de 65 anos para tratamento de rugas glabellares e em pacientes abaixo de 20 anos para tratamento de espasticidade muscular em membros superiores após ocorrência de acidente vascular cerebral.

**Este medicamento é contraindicado para o uso em menores de 2 anos.**

**Uso em Idosos**

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

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

**Carcinogênese, Mutagênese e Diminuição da Fertilidade**

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

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

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

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

**Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.**

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

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

Botulim<sup>®</sup> é um pó seco envasado a vácuo. Após reconstituição, a solução deve ser límpida, incolor e livre de partículas.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

#### **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

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

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

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

#### **Técnica de Administração / indicação**

##### **1. Blefaroespasm (tremor ou contrações não desejadas das pálpebras)**

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

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

##### **2. Linhas Glabellares (rugos entre as sobrancelhas)**

Reconstitua Botulim<sup>®</sup> com solução salina - cloreto de sódio a 0,9% - estéril para ter uma solução de 100U / 2,5mL (4U / 0,1mL). Utilizando agulha de calibre 30G, injete a dose de 0,1 mL em cada um dos 5 locais, 2 em cada músculo corrugador e 1 no músculo prócer, totalizando-se 20U.

A fim de se reduzir a possibilidade de ptoses, recomenda-se evitar a injeção próximo ao músculo levantador da pálpebra superior, particularmente em paciente com grandes complexos depressores da testa.

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

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

As linhas glabellares faciais surgem a partir da atividade do músculo corrugador e do músculo orbicular ocular. Estes músculos movem a testa medialmente e os músculos prócero e depressor do supercílio movimentam a testa inferiormente. Isso cria cenho franzido ou “testa franzida”. A localização, tamanho e uso dos músculos variam muito entre os indivíduos. Uma dose eficaz para as linhas faciais é determinada pela observação simples da capacidade do paciente em ativar os músculos superficiais injetados.

Cada tratamento dura cerca de três a quatro meses. Injeção mais frequente deste produto não é recomendada porque a segurança e a eficácia não foram estabelecidas nestas circunstâncias.

### 3. Espasticidade muscular

As doses e número de locais das injeções podem variar dependendo do tamanho, número, espessura e localização dos músculos acometidos e da resposta, do paciente, ao tratamento. O relaxamento da tensão muscular foi demonstrado entre 3 – 5 semanas, após a administração do produto. Diminuição gradual da resposta ao tratamento foi observada após 12 semanas do estudo clínico. Se for considerado apropriado pelo médico, a repetição da dose pode ser administrada quando os efeitos da injeção anterior tiverem diminuído. Re-injeções não devem ser realizadas com intervalo menor que 12 semanas.

A quantidade administrada, no estudo clínico, é demonstrada a seguir:

Local de injeção	Dose	Nº de Locais
<b>Pulso flexionado</b>		
Flexor carpi radialis	15-60 U	1 – 2 locais
Flexor carpi ulnaris	10-50 U	1 – 2 locais
<b>Punho cerrado</b>		
Flexor digitorum superficialis	15-50 U	1 – 2 locais
Flexor digitorum profundus	15-50 U	1 – 2 locais
<b>Flexor do cotovelo</b>		
Bíceps	100-200 U Dose máxima 360 U	Até 4 locais
<b>Polegar palma da mão</b>		
Flexor longo do polegar	0-20 U	1 – 2 locais
Adutor do polegar	0-10 U	1 – 2 locais
Flexor curto do polegar	0-10 U	1 – 2 locais

### 4. Deformidade de pé equino devido a espasticidade da paralisia cerebral

Administre na porção medial e lateral da cabeça do músculo gastrocnêmio. Em caso de paralisia bilateral o produto deve ser administrado em ambas pernas à dose de 6U/Kg de peso corporal (3U/Kg para cada perna). Em caso de paralisia unilateral o produto deve ser administrado à perna rígida a dose de 4U/Kg de peso corporal. A dose máxima / injeção não deve exceder a 200U e após a administração o paciente deve ser observado por 30 minutos para detectar a ocorrência de eventos adversos. O estudo clínico realizado pelo fabricante avaliou resposta ao tratamento após 06 semanas das injeções. Os resultados foram mantidos nas avaliações realizadas após 12 semanas da aplicação. Na avaliação após 24 semanas pós

aplicação, houve retorno às condições clínicas similares às pré-injeção. Se for considerado apropriado pelo médico, a repetição da dose pode ser administrada quando os efeitos da injeção anterior tiverem diminuído. Re-injeções não devem ser realizadas com intervalo menor que 12 semanas.

#### Técnica de Diluição

Botulim<sup>®</sup> liofilizado deve ser reconstituído com a solução salina – cloreto de sódio 0,9%, estéril e sem conservantes. Aspirar a quantidade adequada de diluente na seringa de tamanho apropriado. Injetar lentamente e misturar suavemente o diluente no frasco, uma vez que o produto é desnaturado por borbulhamento ou forte agitação. Botulim<sup>®</sup> apresenta pressão controlada com conseqüente menor formação de bolhas e baixa pressão negativa, que visa proteger a estrutura das proteínas e de sua formulação.

Botulim<sup>®</sup> deve ser administrado dentro de 24 horas após a reconstituição; durante este período, o produto reconstituído deve ser mantido sob refrigeração (2°C e 8°C). A solução reconstituída de Botulim<sup>®</sup> deve ser límpida, incolor e livre de quaisquer partículas.

Os produtos de administração parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas e descoloração antes da sua administração. O produto e o diluente não contém qualquer conservante e, dessa forma, devem ser utilizados somente para um paciente único.

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

#### Tabela de Diluição:

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

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

#### Técnica de Manuseio

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

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

Para a espasticidade focal, pode ser útil a localização dos músculos envolvidos por eletromiografia ou por técnicas de estimulação elétrica dos nervos.

Múltiplos locais de injeção permitem que Botulim<sup>®</sup> tenha um contato mais uniforme com as áreas de inervação do músculo e são especialmente úteis em grandes músculos.

#### Cuidados no armazenamento e manuseio

Os frascos fechados de Botulim<sup>®</sup>, devem ser armazenados sob refrigeração (2°C e 8°C).

Após a reconstituição, Botulim<sup>®</sup> pode ser armazenado sob refrigeração (2°C e 8°C) por até 24 horas.

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

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

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

**Nunca tome duas doses ao mesmo tempo.** Caso você esqueça de administrar uma dose, esta deverá ser administrada assim que possível, respeitando e seguindo, o intervalo determinado pelo seu médico.

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

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

**As reações adversas que serão detalhadas, a seguir, ocorrem dentro dos primeiros dias após a injeção e, geralmente, são leves e transitórias.**

### **1. Geral**

Em geral, os eventos adversos ocorrem na primeira semana após a injeção da toxina botulínica e, apesar de geralmente transitórios, podem perdurar por alguns meses. Em alguns casos podem ser observadas reações em locais distantes do ponto da aplicação. Dor local, hematomas, inflamação, parestesia, hipostesia, sensibilidade anormal à compressão, intumescimento/edema, eritema, infecção localizada, hemorragia e/ou ardor foram associados com a injeção, tanto no local da injeção como em músculos adjacentes. Fraqueza do músculo local representa uma expectativa de ação farmacológica da toxina botulínica. Entretanto, fraqueza em músculos adjacentes podem também ocorrer devido à difusão da toxina. Quando injetada em pacientes com blefaroespasmos, alguns músculos distantes do local da injeção demonstram aumento do estímulo eletrofisiológico (rápida variação na forma da onda) o qual não está associado com a fraqueza clínica ou outros tipos de anormalidades fisiológicas.

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

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

### **2. Blefaroespasmos (contrações ou tremores não desejados das pálpebras)**

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

<b>Locais</b>	<b>Eventos Adversos (Incidência)</b>
Olhos	Ptosos (queda da pálpebra - 6,61%) lagoftalmia (paralisia da pálpebra que deixa o olho parcialmente aberto - 6,61%), olho seco (6,61%), lacrimejamento (4,13%), blefarodema (inchaço das pálpebras - 1,65%), fotofobia (intolerância a luz - 2,48%), conjuntivite (2,48%), miodesopsia (moscas volantes - 1,65%), calasia (0,83%), calázio (inchaço ou caroço na pálpebra - 0,83%), sensação extracorpórea (0,83%)

Sistema linfático	Edema (inchaço - 4,96%)
Pele	Reações no local da injeção (4,13%), rubor (calor - 0,83%)
Dor	Dor de cabeça (2,48%), mialgia (dor leve - 1,65%)
Trato gastrointestinal	Hérnia (0,83%), úlcera (0,83%), estomatite (0,83%)
Sistema sanguíneo	Hematoma (0,83%)
Metabolismo	Hiperlipidemia (aumento de colesterol no sangue - 0,83%)
Sistema nervoso	Ansiedade (0,83%), depressão, tontura, rosto mascarado (0,83%)
Sistema respiratório	Infecção respiratória superior (0,83%)
Coração	Arritmias cardíacas (alteração no ritmo dos batimentos do coração - 0,83%)

Outras reações adversas relacionadas ao produto

Local	Eventos Adversos (Incidência)
Olhos	Ptoses (queda da pálpebra - 6,61%), lagoftalmia (paralisia da pálpebra que deixa o olho parcialmente aberto - 6,61%), olho seco (6,61%) fotofobia (intolerância a luz - 2,48%), blefarodema (espasmos das pálpebras -1,65%), calasia (0,83%), sensação extracorpórea (0,83%), lacrimejamento (3,31%)
Sistema linfático	Edema (inchaço - 4,96%)
Pele	Reações no local da injeção (2,48%)
Dor	Mialgia (dor leve - 1,65%)

Resultados Pós-Comercialização na Coreia

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

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

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

A incidência de eventos adversos sérios foi de 0,9% (6-695, 8 casos), 0,1% (1/695, 1 caso - grau 3) para fratura da coluna vertebral, ruptura de tendão, hipotireoidismo, hematosepse, metofibroma, gastrite, insônia e embolismo pulmonar foram relatados. Nenhuma reação adversa ao fármaco dos quais uma relação causal com o produto que não poderia ser descartada foi observada.

A incidência de eventos adversos inesperados foi de 13,1% (91/695, 127 casos), os quais incluem 2,6% (18/695, 18 casos) de resfriado, 1,9% (13/695, 13 casos) de oftalmalgia, 0,9% (6/695, 6 casos) de visão borrada, 0,7% (5/695, 5 casos) de diplopia, 0,6% (4/695, 4 casos) de disestesia ocular, 0,4% (3/695, 3

casos) de gastrite, 0,3% (2/695, 2 casos) de tensão ocular, osteoartrite, artralgia, fratura espinal, erosão na pele, dislipidemia, contusões, edema facial, dor nas costas e insônia. Reações adversas inesperadas foram relatadas em 0,1% conforme segue:

- . Distúrbio ocular: abrasão ocular, doença conjuntival, fotopsia, visão reduzida, blefarite, edema macular;
- . Distúrbio respiratório: dor de garganta, fleuma, tonsilite;
- . Distúrbio gastrointestinal: dispepsia, refluxo gastroesofágico, gastrite atrófica, pólipos gástricos, gengivite, hemorroida;
- . Distúrbio musculoesquelético: redução da massa óssea, disartrose, fratura na perna, crepitação, doença de ligamentos, ruptura do tendão;
- . Distúrbio dérmico e anaxial: prurido palpebral, prurido, erosão da pele, urticária, onicólise, dermatite e rugas;
- . Distúrbios do sistema nervoso central e periférico: oftalmoplegia, distonia, paralisia, síndrome de Meigs, dor facial e estenose espinal;
- . Distúrbio Metabólico e nutricional: diabetes mellitus e calcificação distrófica;
- . Distúrbio de mecanismo de defesa: herpes não indicada e hematosepse;
- . Distúrbio de coagulação, hemorragia e plaquetas: embolismo pulmonar;
- . Neoplasma: neoplasma de mama e metrófibroma;
- . Distúrbio vascular: hemorragia conjuntival e arteriosclerose;
- . Distúrbio do vestibular e auditivo: zumbido;
- . Distúrbio endócrino: hipotireoidismo;
- . Distúrbio eritrócito: anemia;
- . Distúrbio do local da injeção: sensação de queimação e dor no local da aplicação;
- . Outros: luxação articular, extração de catarata, intoxicação alimentar, ectrópia e laceração.

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

A incidência de eventos adversos inesperados graves foi de 0,9% (6/695, 8 casos), que inclui 0,1% (1/695, 1 caso - grau 3) de fratura da coluna vertebral, ruptura do tendão, hipotireoidismo, hematosepse, metrófibroma, gastrite, insônia e embolia pulmonar. Não foi identificada nenhuma reação adversa grave inesperada ao medicamento.

### 3. Linhas Glabulares (rugos entre as sobrancelhas)

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

Eventos adversos pelo sistema de órgãos	Eventos adversos (taxas de incidências)
Infecções e infestações (7,5%)	Gripe (1,5%), bronquite (0,7%), sinusite crônica (0,7%), cistite (infecção na bexiga - 1,5%), acarodermatite (inflamação da pele causada por ácaros - 0,7%), celulite (infecções de pele - 0,7%), foliculite (são infecções bacterianas que se iniciam no folículo piloso, podendo acometer qualquer área)

	com pelos - 0,7%), herpes genital (0,7%), faringotonsilite (doenças inflamatórias e infecciosas envolvendo faringe, tonsilas palatinas (amígdalas) e tonsilas faríngeas (adenóides) - 0,7%), pulpite dental (inflamação dolorosa da polpa dentária - 0,7%), trato respiratório (0,7%)
Distúrbios gerais e local de administração (4,5%)	Reação no local da injeção (3,0%), dor no peito (0,7%), inchaço no local da injeção (0,7%)
Distúrbio dos olhos (7,5%)	Ptose da pálpebra (queda da pálpebra - 4,5%), conjuntivite (1,5%), edema da pálpebra (inchaço - 0,7%), blefaroespasma (espasmos das pálpebras - 0,7%), distúrbio sensitivo da pálpebra (0,7%), ceratoconjuntivite (inflamação dos olhos - 0,7%)
Distúrbio do sistema nervoso (1,5%)	Dor de cabeça (0,7%), contração involuntária muscular (0,7%)
Distúrbio respiratório, torácico e mediastinal (1,5%)	Tosse (0,7%), dor orofaríngea (dor na garganta - 0,7%)
Distúrbio da pele e tecido subcutâneo (4,5%)	Dermatite de contato (uma inflamação da pele, causada por uma substância que entra em contato com o corpo - 1,5%), acne (0,7%), pele seca (0,7%), hiperqueratose (tipos de lesões na pele - 0,7%), prurido (coceira - 0,7%), hiperplasia sebácea (aumento das glândulas sebáceas - 0,7%)
Lesões, envenenamento e complicações processuais (3,7%)	Entorse conjunta (1,5%), contusão (0,7%), lesão facial (0,7%), tensão muscular (0,7%), hematoma periorbital (olho roxo - 0,7%)
Distúrbios do tecido conectivo e musculoesquelético (1,5%)	Dor nas costas (1,5%)
Distúrbios do trato gastrointestinal (1,5%)	Diarreia (0,7%), refluxo gastroesofágico (0,7%)
Distúrbios de nutrição e metabolismo (0,7%)	Hiperlipidemia (aumento de colesterol no sangue - 0,7%)
Distúrbio do ouvido e labirinto (0,7%)	Doença de Ménière (caracterizada por 3 principais sintomas: vertigem (sensação de tontura com mal-estar acompanhado de náusea ou vômito) zumbido nos ouvidos e perda ou dificuldade de audição - 0,7%)
Distúrbio urinário e renal (0,7%)	Nefropatia (lesão ou doença do rim - 0,7%)
Distúrbio vascular (0,7%)	Doença vascular periférica (dor na parte de trás das pernas ao caminhar - 0,7%)
Doença cardíaca (0,7%)	Hipertensão (pressão alta - 0,7%)
Distúrbio hepatobiliar (0,7%)	Esteatose hepática (gordura no fígado - 0,7%)
Investigações (0,7%)	Aumento da enzima hepática (0,7%)
Neoplasmas benignos, malignos e não especificados (incluindo cisto e pólipos) (0,7%)	Papiloma de pele (tumor da pele - 0,7%)
Doenças psiquiátricas (0,7%)	Depressão (0,7%)
Sistema reprodutivo e transtornos mamários (0,7%)	Doença mamária (0,7%)

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

<b>Reação adversa ao medicamento pelo sistema de órgãos</b>	<b>Reação adversa ao fármaco</b>
Transtornos gerais e condições do local de administração (3,7%)	Reação do local de injeção (3,0%), inchaço no local da injeção (0,7%)
Doenças oculares (5,2%)	Ptose da pálpebra (queda da pálpebra - 4,5%), conjuntivite (0,7%), blefaroespasma (espasmos das pálpebras - 0,7%), distúrbio sensitivo das pálpebras (0,7%)
Distúrbios do sistema nervoso (0,7%)	Dor de cabeça (0,7%)
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo (0,7%)	Dermatite de contato (uma inflamação da pele, causada por uma substância que entra em contato com o corpo - 0,7%)

#### 4. Espasticidade Muscular

Foi avaliada a segurança de Botulim<sup>®</sup>, tratamento para paciente com idade de 20 anos ou acima com espasticidade pós-acidente vascular cerebral (AVC) do membro superior. Um total de 23 eventos adversos ocorreram em 19 indivíduos (20%, 19/95 indivíduos) de 95 indivíduos que receberam injeção de Botulim<sup>®</sup>. Houve 18 eventos adversos leves, 5 eventos adversos moderados e 3 eventos adversos graves (cisto branquial, edema periférico e dor nas costas). O evento adverso mais comum relatado foi "nasofaringite" que ocorreu em 3 indivíduos (3,16%, 3/95 indivíduos).

Independentemente da causalidade, os eventos adversos são classificados de acordo com o sistema de órgãos na tabela abaixo.

<b>Eventos adversos pelo sistema de órgãos</b>	<b>Eventos adversos (taxas de incidentes)</b>
Infecções e infestações (4,21%)	Nasofaringite (infecção de vias aéreas superiores (nariz e faringe) - 3,16%)
Lesões, envenenamento e complicações processuais (3,16%)	Contusão (1,05%), fratura de humerus (1,05%), laceração (1,05%)
Distúrbios renais e urinários (3,16%)	Cálculo da bexiga (pedra na bexiga - 1,05%), disúria (dificuldades para urinar - 1,05%), polaquiúria (aumento da frequência das micções - 1,05%)
Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo (2,11%)	Dor nas costas (1,05%) síndrome do manguito rotador (dor no ombro causada por tendinite ou ruptura do tendão - 1,05%)
Doenças gastrointestinais (2,11%)	Dispepsia (má digestão - 1,05%), gastrite (1,05%)
Distúrbios do sistema nervoso (2,11%)	Dor de cabeça (1,05%), tremor (1,05%)
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino (2,11%)	Tosse (1,05%), disfonia (alterações na voz - 1,05%)
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos (1,05%)	Urticária (reação na pele com vermelhidão e surgimento de placas - 1,05%)
Perturbações gerais e condições do local de administração (1,05%)	Edema periférico (inchaço - 1,05%)
Doenças congênitas, familiares e genéticas (1,05%)	Cisto branquial (1,05%)

Doenças do metabolismo e da nutrição (1,05%)	Hipercolesterolemia (nível elevado de colesterol no sangue - 1,05%)
--	---

Reações adversas a medicamentos que a relação causal com este produto não pode ser excluído são as seguintes:

Eventos adversos por sistema de órgãos	Eventos adversos (taxas de incidentes)
Infecções e infestações (1,05%)	Nasofaringite (infecção de vias aéreas superiores (nariz e faringe) - 1,05%)
Distúrbios renais e urinários (1,05%)	Polaquiúria (aumento do número de micções em relação ao normal, com diminuição do volume da urina - 1,05%)

### 5. Paralisia cerebral pediátrica

A segurança deste produto, foi avaliado o tratamento para pacientes com paralisia cerebral pediátrica com idades entre 2 e 10 com deformidade dinâmica do pé equino por espasticidade. Um total de 152 eventos adversos ocorreram em 54 indivíduos (73,97%, 54/73 indivíduos) de 73 indivíduos que receberam esta injeção de produto. Houve 93 eventos adversos leves, 58 eventos adversos moderados e ocorreu 1 evento adverso grave (grau 3) cuja relação causal com o medicamento foi considerada como provavelmente não relacionada e a recuperação do sujeito da pesquisa foi total e sem sequelas. Os eventos adversos comumente relatados foram "Nasofaringite" ocorridos em 32 indivíduos (43,84%, 32/73 indivíduos) e "Bronquite", que foi o segundo evento comum ocorrido em 11 indivíduos (15,07%, 11/73 indivíduos). Além disso, não houve reação adversa ao fármaco que sua causalidade não era negligenciável.

Eventos adversos pelo sistema de órgãos	Eventos adversos (taxas de incidentes)
Infecções e infestações (64,38%)	Nasofaringite (infecção de vias aéreas superiores (nariz e faringe) - 43,84%), bronquite (15,07%), faringotonsilite (doenças inflamatórias e infecciosas envolvendo faringe, tonsilas palatinas (amígdalas) e tonsilas faríngeas (adenóides) - 1,37%), amigdalite aguda (inflamação das amígdalas recorrentes - 1,37%), sinusite crônica (2,74%), terçol (2,74%), laringite (inflamação da laringe - 1,37%), otite média (2,74%), faringite (inflamação da faringe - 2,74%), amigdalite (inflamação das amígdalas - 1,37%), otite média aguda (dor de ouvido - 1,37%), celulite (infecções de pele - 1,37%), gengivite (inflamação da gengiva - 1,37%), herpes zoster (infecção por vírus - 1,37%), herpes oral (infecção na boca e gengiva causada por vírus - 1,37%), sinusite (1,37%)
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino (10,96%)	Rinite alérgica (6,85%), asma (2,74%), hipertrofia tonsilar (1,37%)
Distúrbios gastrointestinais (10,96%)	Constipação (intestino preso - 4,11%), cárie dentária (2,74%), enterite (inflamação na mucosa do intestino - 1,37%), gastrite (1,37%), diarreia (1,37%), intussuscepção (uma obstrução intestinal na qual um segmento do intestino fica dobrado dentro de outro segmento - 1,37%), vômito (1,37%)

Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos (4,11%)	Dermatite (2,74%), dermatite atópica (doença de pele crônica que provoca coceira e erupções - 1,37%), eritema (vermelhidão - 1,37%)
Lesões, envenenamento e complicações de procedimentos (2,74%)	Entorse (1,37%), queimadura (1,37%)
Distúrbios gerais e condições do local de administração (1,37%)	Febre (1,37%)
Distúrbios do sistema nervoso (2,74%)	Convulsão (1,37%), dor de cabeça (1,37%), hipertonia (rigidez muscular - 1,37%)
Distúrbios dos olhos (4,11%)	Conjuntivite alérgica (2,74%), ceratite (inflamação da córnea 2,74%).
Distúrbios músculo-esqueléticos e dos tecidos conjuntivos (2,74%)	Mialgia (dor leve - 1,37%), dor na extremidade (1,37%)
Distúrbios reprodutivos e mamários (1,37%)	Balanite (infecção fúngica - 1,37%)
Distúrbios do ouvido e labirinto (1,37%)	Vertigem (sensação de tontura com mal-estar acompanhado de náusea ou vômito - 1,37%)
Investigações (1,37%)	Fosfatase alcalina no sangue aumentada (1,37%)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos) (1,37%)	Papilomas na pele (tumor da pele - 1,37%)

**Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.**

## **9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?**

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

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

Doses excessivas podem produzir paralisia neuromuscular local, ou à distância, generalizada e profunda, além de ptose (queda da pálpebra), diplopia (visão dupla), disfagia (dificuldade para engolir ou digerir), disartria (distúrbio da fala), fraqueza generalizada ou falência respiratória. Estes pacientes devem ser considerados para avaliação médica adicional e a terapia médica apropriada imediatamente instituída, a qual pode incluir hospitalização.

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

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

## **II - DIZERES LEGAIS**

Farm. Resp.: Eliza Yukie Saito – CRF-SP nº 10.878

Registro M.S.: 1.1637.0143



Registrado por:

**Blau Farmacêutica S.A.**

CNPJ 58.430.828/0001-60

Rodovia Raposo Tavares

Km 30,5 - n° 2833 - Prédio 100

CEP 06705-030 – Cotia – SP

[www.blau.com](http://www.blau.com)

Importado e Embalado por:

**Blau Farmacêutica S.A.**

CNPJ 58.430.828/0005-93

Rodovia Raposo Tavares

Km 30,5 - n° 2833 - Prédio 200

CEP 06705-030 - Cotia - SP

Indústria Brasileira

Fabricado por:

**Hugel, Inc.**

Chuncheon - Coreia do Sul



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 05/09/2022.**

### Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Adequação da DCB (RDC 469/21)	VP/VPS	Todas
			-	-	-	-	Adequação da numeração do controle interno da empresa para o versionamento de bulas.	VPS	Todas
03/10/2022	4772836/22-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/06/2022	4294794/22-4	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada	05/09/2022	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO Prazo de validade do produto acabado.	VP/VPS	Todas
			21/12/2020	4514039/20-1	1923 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária	05/09/2022	II - Dizeres Legais		
			n/a	n/a	n/a	n/a	Adequação de frase para o sistema Vigimed (RDC 406/20).	VPS	Todas

			n/a	n/a	n/a	n/a	Adequação da numeração do controle interno da empresa para o versionamento de bulas.	VPS	Todas
19/09/2019	2212531/19-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/08/2018	0790691/18-9	1692 PRODUTO BIOLÓGICO - AMPLIAÇÃO DE USO	19/08/2019	Todas	VP	Todas
			09/08/2018	0790679/18-0	1922 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DE NOVA INDICAÇÃO TERAPÊUTICA				
			15/08/2017	1723724/17-6	1922 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DE NOVA INDICAÇÃO TERAPÊUTICA	21/01/2019			
22/02/2018	0136704/18-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais	VPS	Todas
11/10/2017	2104887/17-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Posologia e Modo de Usar, Reações Adversas	VPS	Todas

08/09/2017	1914780/17-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Reações Adversas	VPS	Todas
17/08/2017	1733030/17-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos	VPS	Todas
15/02/2017	0257904/17-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos	VPS	Todas