BOTULIFT®
(toxina botulínica A)
Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.
Pó liofilizado para solução injetável
50 U, 100 U, 150 U e 200 U

BOTULIFT®
toxina botulínica A

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado para solução injetável 50 U em embalagens com 1 frasco-ampola
Pó liofilizado para solução injetável 100 U em embalagens com 1 frasco-ampola
Pó liofilizado para solução injetável 150 U em embalagens com 1 frasco-ampola
Pó liofilizado para solução injetável 200 U em embalagens com 1 frasco-ampola

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

	50 U	**100 U**	**150 U**	**200 U**
toxina botulínica A……..	**50 U***	**100 U***	**150 U***	**200 U***
excipientes: albumina humana sérica, cloreto de sódio e água para injetáveis ……..	**q.s.**	**q.s.**	**q.s.**	**q.s.**

*Uma unidade (U) de **BOTULIFT®** corresponde à dose letal intraperitoneal média (DL_{50}) calculada em ratos.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

BOTULIFT® é indicado para os seguintes tratamentos:
1. Blefaroespasmo em pacientes acima de 18 anos ou mais.
2. Deformidade do pé equino devido à contratura muscular em pacientes pediátricos com paralisia cerebral, em pacientes acima de 2 anos ou mais.
3. Espasmo hemifacial em pacientes adultos acima de 20 anos e abaixo de 65 anos.
4. Linhas faciais hipercinéticas, em pacientes adultos acima de 20 anos e abaixo de 65 anos.
5. Espasticidade após acidente vascular cerebral em pacientes acima de 20 anos ou mais.
6. Da distonia cervical em adultos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Blefaroespasmo - Um estudo comparativo, duplo-cego e randomizado entre **BOTULIFT®** e outra toxina botulínica disponível no mercado (grupo controle) foi realizado para comprovar a eficácia de **BOTULIFT®**. A melhora na gravidade do espasmo observada após quatro semanas no grupo que fazia uso de **BOTULIFT®** foi de 90,3% enquanto o grupo controle apresentou uma melhora de 86,2%.

Espasmo hemifacial - Um estudo comparativo, duplo-cego e randomizado entre **BOTULIFT®** e outra toxina botulínica disponível no mercado (grupo controle) foi realizado para comprovar a eficácia de **BOTULIFT®**. A melhora no alívio dos sintomas após quatro semanas foi de 95,29% no grupo tratado com **BOTULIFT®** enquanto o grupo controle apresentou uma melhora no alívio dos sintomas em 92,05%.

Espasticidade - Um estudo comparativo, duplo-cego e randomizado entre **BOTULIFT®** e outra toxina botulínica disponível no mercado (grupo controle) foi realizado para comprovar a segurança e eficácia de **BOTULIFT®**no tratamento da espasticidade na deformidade do pé equino em pacientes pediátricos (2-10 anos de idade) com paralisia cerebral. A taxa de respondedores – aqueles que apresentaram aumento de 2 pontos ou mais no escore da avaliação da marcha PRS (*Physician's Rating Scale*) com relação ao valor basal na 12ª semana – foi de 55,77% para os pacientes tratados com **BOTULIFT®** e 54,72% para os pacientes do grupo controle.

Linhas faciais hipercinéticas (linhas glabelares) - Um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado e comparativo entre **BOTULIFT®** e outra toxina botulínica disponível no mercado (grupo controle), envolvendo 299 pacientes foi realizado para comprovar a eficácia e a segurança do **BOTULIFT®**. O desfecho primário de eficácia foi avaliado em pacientes com a linha glabelar contraída. Em quatro semanas, a melhora na intensidade das linhas glabelares foi de 93,75% no grupo testado com **BOTULIFT®** e 94,56% no grupo controle. Desta forma, não há uma diferença estatisticamente significante entre os dois grupos. De acordo com a avaliação dos pacientes, a melhora na intensidade da linha glabelar em quatro semanas foi de 85,42% no grupo testado com **BOTULIFT®** e 89,90% no grupo controle. Um estudo clínico randomizado, paralelo, prospectivo, duplo cego e comparativo entre **BOTULIFT®** e outra toxina botulínica disponível no mercado (grupo controle) foi realizado para avaliar a redução de linhas faciais hipercinéticas (região frontal, periocular e glabelar). Os dois grupos, **BOTULIFT®** e grupo controle, mostraram-se homogêneos

quanto às variáveis basais e os resultados obtidos indicam que o medicamento **BOTULIFT®** é seguro e não inferior ao grupo controle, na melhora de linhas faciais hipercinéticas.

Espasticidade após acidente vascular cerebral - Estudo comparativo, duplo-cego, multicêntrico e randomizado entre **BOTULIFT®** e outra toxina botulínica disponível no mercado (grupo controle) foi realizado para comprovar a segurança e eficácia de **BOTULIFT®** no tratamento da espasticidade após acidente vascular cerebral. Indivíduos com espasticidade após acidente vascular cerebral (≥ 20 anos de idade) foram tratados com **BOTULIFT®** e grupo controle e acompanhados por até 12 semanas. A análise dos resultados de eficácia revelou redução de 1,39 ± 0,79 pontos na Escala Modificada Ashworth (MAS) para o tônus do músculo flexor do pulso tratado com **BOTULIFT®** e em 1,56 ± 0,81 pontos no grupo controle. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, com diferença de 0,17. Concluindo, todos os *endpoints* de eficácia e segurança foram avaliados e comparados entre os grupos de estudo e controle. A eficácia não inferior da droga em estudo foi demonstrada e o perfil de segurança similar foi demonstrado em ambos os grupos. Com estes resultados, este estudo confirmou que **BOTULIFT®** é uma opção eficaz e segura de tratamento para pacientes que apresentam espasticidade após acidente vascular cerebral.

Distonia cervical - Um estudo clínico prospectivo, randomizado, multicêntrico, duplo cego e comparativo entre **BOTULIFT®** e outra toxina botulínica disponível no mercado (grupo controle) foi realizado para comprovar a segurança e eficácia no tratamento da Distonia Cervical. Indivíduos adultos com distonia cervical foram tratados com **BOTULIFT®** e grupo controle e acompanhados por até 12 semanas. Dois estudos clínicos envolvendo pacientes com distonia cervical, a dose média total para 108 pacientes recebendo **BOTULIFT®** foi de 167,5 Unidades, e a dose para cada músculo (local da injeção) está apresentada abaixo.

Músculo (local de injeção)	Número de pacientes	Dose exposta no estudo clínico (unidade)		
		Mediana	Média ± DP	25 ~75%
Esternocleidomastóideo	94	40	47,63±23,45	30 ~70
Longuíssimo	11	30	29,27±20,66	30 ~40
Esplênio do pescoço	22	50	53,02±22,59	50 ~65
Elevador da escápula	41	30	36,62±23,56	30~40
Escaleno	19	20	25,79±16,85	20~30
Esplênio da cabeça	102	60	63,63±29,63	60~75
Trapézio	53	25	33,42±22,10	25~50
Semiespinal da cabeça	41	40	44,39±26,49	40~50

Concluindo, todos os *endpoints* de eficácia e segurança foram avaliados e comparados entre os grupos de estudo e controle. A análise dos resultados de eficácia revelou redução de 0,66 pontos na *Escala Toronto Western Spasmodic Totticollis* (TWSTRS). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Com estes resultados, este estudo confirmou que **BOTULIFT®** é uma opção eficaz e segura para o tratamento da distonia cervical para pacientes adultos.

3. CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS

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

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

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado quando:

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

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

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

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

Alastramento do efeito da toxina – Em alguns casos, o efeito da toxina botulínica pode ser observado além da área da injeção local. Os sintomas podem incluir astenia, fraqueza muscular generalizada, diplopia, ptose, disfagia, disfonia, disartria, incontinência urinária e dificuldades de respiração. Dificuldades para engolir e respirar podem ser fatais, e houve relatos de morte ligada ao alastramento dos efeitos da toxina. O risco de sintomas provavelmente é maior em crianças tratadas para espasticidade, mas também podem ocorrer sintomas em adultos tratados para espasticidade e outras condições. No estudo clínico do **BOTULIFT®** para pacientes com distonia cervical, foram relatadas disfagia, disfonia e acuidade visual reduzidas, mas todos foram eventos adversos não graves.
Botulismo: Em alguns casos, o efeito da toxina botulínica pode ser observado para além da área de aplicação, podendo levar ao desenvolvimento do botulismo, doença não contagiosa, resultado da ação dessa neurotoxina sobre o controle motor. Os sintomas podem incluir astenia, disfonia, disartria, incontinência urinária, constipação, além de, em casos mais graves, pode comprometer a deglutição e respiração, o que pode levar ao óbito. Apesar de ser uma condição rara, por conta da gravidade do quadro, a notificação do caso deve ser imediata.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Uso durante a Gravidez e Lactação – Estudos para verificar a segurança em mulheres grávidas ou que estejam amamentando não foram realizados com **BOTULIFT®**.

BOTULIFT® é contraindicado durante a gravidez e lactação.

Categoria de risco na Gravidez: C.

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

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

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
O efeito da toxina botulínica pode ser potencializado por antibióticos aminoglicosídeos ou outros medicamentos que interferem na transmissão neuromuscular, por exemplo, relaxante muscular tipo tubocurarina. O uso concomitante de **BOTULIFT®** com

aminoglicosídeos ou espectinomicina é contraindicado.

Polimixinas, tetraciclinas e lincomicina podem ser usadas com cuidado em pacientes tratados com **BOTULIFT®**.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (de 2ºC a 8ºC). Proteger da luz. Não congelar. Evitar agitação vigorosa ou excessiva.

Prazo de validade 50U, 100U, 150U e 200U: 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. Após preparo (reconstituição), armazenar em geladeira (de 2ºC a 8ºC) por até 7 dias.

BOTULIFT® deve ser administrado em até sete dias após a reconstituição. Durante este período de tempo, **BOTULIFT®** reconstituído deve ser armazenado em refrigerador (entre 2º a 8ºC).

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

Evitar agitação vigorosa ou excessiva.

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. 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.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Técnica de diluição

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

TABELA DE DILUIÇÃO				
Diluente adicionado (cloreto de sódio injetável 0,9%)	**Dose Resultante (U/ 0,1 mL)**			
	BOTULIFT® 50 U	**BOTULIFT® 100 U**	**BOTULIFT® 150 U**	**BOTULIFT® 200 U**
0,5 mL	10,0U	---	---	---
1,0 mL	5,0 U	10,0 U	---	20,0 U
1,5 mL	---	---	10,0 U	---
2,0 mL	2,5 U	5,0 U	---	10,0 U
3,0 mL	---	---	5,0 U	---
4,0 mL	1,25 U	2,5 U	---	5,0 U
6,0 mL	---	---	2,5 U	---
8,0 mL	---	1,25 U	---	2,5 U
12,0 mL	---	---	1,25 U	---

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

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

Somente utilizar seringas e agulhas estéreis para a reconstituição do medicamento e, também, cada vez que fizer necessária a retirada da solução de BOTULIFT® do frasco.

Posologia e Modo de usar
Recomenda-se o uso de agulha estéril descartável, devendo ser utilizada uma por aplicação. Para administração intradérmica/ subcutânea, indicam-se agulhas de 25G a 27G, com cerca de 10 mm a 13mm de comprimento. Para administração intramuscular, indicam-se agulhas de 22G a 25G, com cerca de 25 mm a 38mm de comprimento.
A escolha do dispositivo deve considerar o tipo de acesso, as condições clínicas do paciente e os protocolos assistenciais.

Blefaroespasmo - BOTULIFT® reconstituído (vide tabela de diluição) deve ser aplicado por injeção intramuscular usando agulha estéril de 28-30 G. Em caso de administração em local não indicado, pode ocorrer paralisia do músculo que recebeu a injeção. Porém, os sintomas não são aparentes imediatamente após a injeção. É necessária supervisão médica dependendo da dose e do músculo que recebeu a aplicação. A dose inicial recomendada é 1,25-2,5 U (0,05 mL a 0,1 mL de volume em cada local). Em geral, o efeito inicial da injeção é observado em três dias e alcança o pico em uma a duas semanas após o tratamento. Cada tratamento dura aproximadamente três meses, em seguida o tratamento pode ser repetido. Em sessões repetidas de tratamento, a dose pode ser aumentada em até duas vezes caso a resposta ao tratamento inicial seja considerada insuficiente, normalmente definida como um efeito que não dura mais que dois meses. Contudo, deve apresentar um pequeno benefício alcançável com a aplicação de mais de 5,0 U por local. Pode ocorrer alguma tolerância quando **BOTULIFT®** é usado no tratamento do blefaroespasmo em frequência maior que a cada três meses, e raramente possui efeito permanente.

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

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

Espasticidade relacionada à paralisia cerebral (pediátrica) – BOTULIFT® reconstituído (vide tabela de diluição) deve ser aplicado por injeção intramuscular usando agulha estéril de 26-30 G em cada uma das extremidades medial e lateral do músculo gastrocnêmio. No estudo clínico, foi administrada uma dose total de 4 U/kg de peso corporal no músculo afetado em pacientes com hemiplegia. Em pacientes com diplegia, foi utilizada uma dose total de 6 U/kg de peso corporal dividida entre as pernas. No entanto, a dose total máxima não deve exceder 200 U por paciente. Após a administração, o paciente deve ser monitorado por pelo menos 30 minutos para qualquer reação adversa aguda. Espera-se que a melhora clínica ocorra dentro de quatro semanas após a injeção. A administração pode ser repetida em aproximadamente três meses, quando o efeito da injeção anterior diminuir.

Linhas faciais hipercinéticas - BOTULIFT® (toxina botulínica A) deve ser reconstituído em solução de cloreto de sódio 0,9% (vide tabela de diluição) e administrado utilizando agulha estéril de 30 G por injeção intramuscular. A dose e o número de pontos de injeção devem ser adaptados às necessidades do paciente, baseados em suas características e localização dos músculos a serem tratados. Para reduzir a incidência de ptose como complicação, evitar a injeção próxima ao músculo elevador da pálpebra superior, particularmente em pacientes com grandes complexos depressores da testa. As injeções mediais no corrugador devem ser feitas pelo menos 1 cm acima da crista óssea supra-orbital. **BOTULIFT®** deve ser injetado com precaução de modo que não entre nos vasos sanguíneos e, para prevenir efusão na área abaixo da borda orbital, coloque firmemente o polegar ou dedo indicador na área abaixo da borda orbital antes da injeção. Durante a injeção, a agulha deve ser apontada para cima em direção ao centro e a dose da injeção deve ser medida com precisão. O músculo corrugador e o músculo orbicular do olho movimentam o centro da testa e geram as rugas faciais da glabela. O músculo prócero e o músculo abaixador do supercílio puxam a testa para baixo. As rugas do franzimento da testa ou da glabela são produzidas por esses músculos. Uma vez que a posição, o tamanho e o uso desses músculos diferem entre os indivíduos, uma dose efetiva é determinada baseando-se nas observações gerais da capacidade do paciente mover os músculos superficiais injetados. De modo geral não são recomendados intervalos menores que três meses entre as aplicações. A duração do efeito é de aproximadamente três a quatro meses na maioria dos pacientes, mas já foi relatado efeito de até seis meses em alguns pacientes.

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

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

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

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

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

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

Distonia Cervical
Utilizando uma seringa com agulha estéril de 25-30 G de tamanho adequado, administre o produto diluído (consulte a Tabela de diluição). Use agulhas de comprimento apropriado, dependendo da profundidade do tecido muscular. Administre o produto quando necessário (por exemplo, esternocleidomastóideo, levantador da escápula, complexo de escaleno, esplênio cervical, trapézio, etc.) para o tratamento da distonia cervical. Em caso de dificuldade em distinguir entre diferentes músculos, a injeção pode ser realizada guiada por eletromiografia (EMG). A dosagem de um local não deve exceder 50 U. Ao administrar o produto na região do músculo esternocleidomastóideo, a dosagem não deve exceder 100 U. Para minimizar a incidência de comprometimento da fala, a administração nos músculos do pescoço não deve ser feita nos dois lados. Na primeira fase do tratamento, a dose total não deve exceder 200 U e as doses após a dose inicial são ajustadas de acordo com a capacidade de resposta à primeira administração do produto. A dose por tratamento não deve exceder 300 UA avaliação da eficácia e segurança do **BOTULIFT®** contra a distonia cervical foi realizada por 12 semanas após a administração de dose única em pacientes com distúrbio do movimento neurológico.

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

Pacientes com blefaroespasmo podem ter sido extremamente sedentários por um longo período. Estes pacientes devem ser alertados para retomar a atividade lentamente e cuidadosamente após a administração de **BOTULIFT®**.

BOTULIFT® bloqueia a transmissão neuromuscular se ligando aos receptores dos terminais nervosos motores, entrando nos terminais nervosos e inibindo a liberação de acetilcolina. Quando aplicado em via intramuscular, em doses terapêuticas, **BOTULIFT®** produz uma denervação química parcial do músculo, resultando na redução da atividade muscular localizada. Além disso, o músculo pode atrofiar, podendo ocorrer brotamento axonal e receptores extrajuncionais de acetilcolina podem ser desenvolvidos.

Há evidências de que a reinervação do músculo pode ocorrer, invertendo lentamente a denervação muscular produzida por **BOTULIFT®**. A atividade de paralisia, produzida pela toxina botulínica, é eficaz para o alívio da contração anormal excessiva associada ao blefaroespasmo. Em um caso, no qual outra toxina botulínica, foi aplicada no músculo do pescoço, o tratamento mitigou sintomas subjetivos e objetivos de torcicolo paroxístico espasmódico e reduziu o ângulo de rotação da cabeça assim como a elevação do ombro. Também reduziu o tamanho e a espessura dos músculos hipertróficos e aliviou a dor. No caso de outra toxina botulínica, não foi estabelecida a eficácia do produto em desvios acima de 50 dioptrias de prisma, estrabismo restritivo ou síndrome de *Duane*, com sintomas de fraqueza do músculo reto superior lateral ou estrabismo secundário causado por recessão do músculo antagonista durante cirurgia e a injeção repetitiva pode ser necessária.

No caso de outra toxina botulínica, ela foi ineficaz no estrabismo paralítico crônico, exceto quando usada em conjunto com reparo cirúrgico para reduzir a contratura antagonista. Se existirem anticorpos neutralizantes da toxina botulínica tipo A, eles podem reduzir a eficácia do tratamento. Em estudos clínicos, ocorreu redução da eficácia do medicamento devido à produção de anticorpos em um paciente com blefaroespasmo, que recebeu 3 doses de toxina botulínica durante um período de 6 semanas, totalizando 92 U, e em vários pacientes com torcicolo que receberam doses múltiplas experimentalmente, totalizando mais de 300 U em um período de um mês. Por esta razão, a dose cumulativa de tratamento com toxina botulínica num período de um mês não deve exceder 200 unidades para o tratamento do blefaroespasmo.

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

Em um estudo em pacientes com blefaroespasmo, tratados com outra toxina botulínica, foi reportado um caso de glaucoma de ângulo fechado um dia após a injeção. O paciente foi tratado com laser iridotomia e trabeculectomia com laser, e se recuperou em 4 meses. Após o tratamento do blefaroespasmo foi reportada piora da miastenia, paralisia facial local e casos de desmaio. Em caso de visão turva e conjuntivite, deve ser iniciado tratamento adequado.

Através do estudo de Vigilância Pós-Comercialização de outras toxinas botulínicas, nos últimos 6 anos, foram reportados 41 casos (6,2%) de eventos adversos (de um total de 660 casos). Os principais eventos adversos foram 17 casos de ptose (2,6%), 5 casos de

inchaço local (0,8%), 3 casos de lacrimação (0,5%), 3 casos de irritação ocular (0,5%), 3 casos de lagoftalmo (0,5%), 3 casos de fraqueza muscular (0,5%), e 3 casos de oftalmoxerose (0,5%). Os seguintes efeitos adversos raros foram reportados: 2 casos de repuxamento no local da injeção (0,3%), 2 casos de hiperemia conjuntival (0,3%), 2 casos de hipertonia (0,3%), e 1 caso de neuralgia ocular (0,2%).

No tratamento de espasmo hemifacial foram observadas as seguintes reações adversas: Reação comum (> 1/100 e < 1/10): xeroftalmia (2/85, 2,35%), lagoftalmo (1/85, 1,18%), edema facial (1/85, 1,18%).

No tratamento da espasticidade em crianças com paralisia cerebral foram observadas as seguintes reações adversas:
A segurança do **BOTULIFT®** para o tratamento da deformidade do pé equino decorrente de espasticidade em pacientes pediátricos com paralisia cerebral foi avaliada em um estudo clínico conduzido na Coreia. Nesse estudo clínico, 60 pacientes que receberam injeção de **BOTULIFT®** apresentaram reações adversas comuns (>1%), como nasofaringite (5%), infecção do trato respiratório superior (1,67%), pirexia (3,3%), distúrbio da marcha (1,67%), dor na extremidade (1,67%), dacrioestenose (1,67%), transtornos musculoesqueléticos e nos tecidos conjuntivos (1,67%), convulsão febril (1,67%), constipação (1,67%) e fratura de membro inferior (1,67%). Além disso, as reações adversas comuns (> 1%) apresentadas por 59 pacientes que receberam injeção do medicamento controle nos estudos clínicos comparativos foram as seguintes: nasofaringite (5,08%), infecção por *haemophilus* (1,69%), pneumonia (1,69%), pirexia (5,08%), astenia (1,69%), contratura articular (1,69%), fraqueza muscular (1,69%), comprimento desigual dos embros (1,69%), conjuntivite (1,69%), cefaleia (1,69%) e anemia (1,69%). Esses tipos de reações adversas podem ter ocorrido dependendo das características do paciente. Na literatura sobre outros produtos de toxina botulínica, reações adversas semelhantes relacionadas ao uso de toxina botulínica são mencionadas, como infecção respiratória, bronquite, nasofaringite, asma, fraqueza muscular, incontinência urinária, queda, convulsão, pirexia, dor e outros.

No tratamento da melhora das linhas faciais hipercinéticas foram observadas as seguintes reações adversas: Em estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado por braço ativo e paralelo, foram avaliadas a eficácia e a segurança de pacientes na faixa etária de 18 a 65 anos de idade com rugas da glabela (n=313, grupo de tratamento com **BOTULIFT®** com 156 pacientes, e grupo de tratamento com outra toxina botulínica com 157 pacientes). Eventos adversos foram relatados por 26,92% do grupo de tratamento e por 22,29% do grupo controle. Os eventos adversos mais frequentemente relatados associados ao tratamento foram ptose em 3,21% do grupo de tratamento (5/156) e 1,91% do grupo controle (3/157). Os oito casos de ptose relatados nos dois grupos foram todos temporários e de intensidade leve. A seguir estão listados os eventos adversos relatados por mais de 1% do grupo de tratamento com **BOTULIFT®** em ordem decrescente de frequência: nasofaringite (4,49%), ptose (3,21%), cefaleia (1,92%), hiperglicemia (1,28%), entorse articular (1,28%), piúria (1,28%) e doença palpebral (1,28%). A maioria dos eventos adversos relatados foi de intensidade leve à moderada e temporária.

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

No tratamento da distonia cervical foram observadas as seguintes reações adversas: Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, foram avaliadas a eficácia e a segurança de um total de 108 pacientes que receberam **BOTULIFT®** para o tratamento de distonia cervical (n=218, grupo de tratamento com **BOTULIFT®** com 108 pacientes, grupo de tratamento com outra toxina botulínica com 76 pacientes e 34 pacientes tratados com placebo). A taxa de incidência de eventos adversos de **BOTULIFT®** foram de 31,48% e as reações adversas de **BOTULIFT®** foram de 25,00%.). Eventos adversos foram relatados por 44,5% do grupo de tratamento, por 39,76% do grupo controle e 17,64% do grupo placebo. Os eventos adversos mais frequentemente relatados associados ao tratamento foram:

*SOC/PT	**BOTULIFT®** (N=108)	CONTROLE (N=76)	PLACEBO (N=34)
Distúrbio do Tecido Conjuntivo e musculoesquelético			
Fraqueza muscular	9 (8,33%)	5 (6,58%)	-
Dor do musculoesquelético	2 (1,85%)	2 (2,63%)	-
Dor no pescoço	2 (1,85%)	1 (1,32%)	1 (2,94%)
Mialgia	1 (0,93%)	-	1 (2,94%)
Trismo	1 (0,93%)	3 (3,95%)	-
Saliência do disco intervertebral	-	-	1 (2,94%)
Rigidez musculoesquelética Rigidez na nuca Torcicolo	- - 1 (0,93%)	1 (1,32%) 1 (1,32%) 1 (1,32%)	- - -

Transtorno gastrointestinal Disfagia Desconforto epigástrico Náuseas	 9 (8,33%) 1 (0,93%) 1 (0,93%)	 6 (7,89%) - -	 - - -
Enfermidades gerais e condições do local de aplicação Dor Dor no local de aplicação Dor axilar	 4 (3,70%) 2 (1,85%) 1 (0,93%)	 5 (6,58%) 1 (1,32%) -	 - - -
Enfermidade no sistema nervoso Dor de cabeça Titubeação da cabeça Tontura	 3 (2,78%) 2 (1,85%) -	 4 (5,26%) - 2 (2,63%)	 - - 1 (2,94%)
Infecções e infestações Nasofaringite Herpes zoster	 2 (1,85%) 1 (0,93%)	 - -	 1 (2,94%) -
Enfermidade psicológica Depressão Insônia Alteração de humor Ansiedade	 1 (0,93%) 1 (0,93%) 1 (0,93%) -	 - - - 1 (1,32%)	 - - - -
Enfermidade ocular Acuidade visual reduzida	 1 (0,93%)	 -	 -
Enfermidade respiratória, torácica e mediastinal Disfonia	 1 (0,93%)	 -	 -
Enfermidade do tecido cutâneo e subcutâneo Prurido Reação cutânea	 1 (0,93%) -	 - 1 (1,32%)	 - -
Enfermidade ouvido e do labirinto	-	-	-
Derrame da orelha média	-	-	1 (2,94%)

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

Experiência Pós-Comercialização

Foram realizados estudos de fase IV e de vigilância pós-comercialização na Coreia em 641 pacientes com blefaroespasmo essencial benigno durante seis anos. A frequência de reações adversas foi de 12,5% (80/541, 116 casos), das quais 7,8% (50/641, 57 casos) não puderam ser excluídos por causalidade com o medicamento; ptose foi relatada em 3,9% (25 casos, em 641 pacientes). Outros eventos adversos relacionados ao tratamento relatados por ≤ 1% foram os seguintes: edema facial (6 casos), anormalidade ocular (4 casos), exantema (3 casos), prurido, parestesia, sinal de Graefe [lid lag], secreção lacrimal anormal, neuralgia ocular (2 casos), úlcera de córnea, diplopia, arritmia, edema periorbital, paralisia do nervo oculomotor, cefaleia, paralisia, tontura e púrpura (1 caso). A taxa de eventos adversos sérios foi de cinco em 641 pacientes (0,5%): estenose espinhal (2 casos), melosalgia (1 caso), infarto do miocárdio (1 caso) e arritmia (1 caso). Foram relatadas reações adversas inesperadas ao medicamento em 11 dos 641 pacientes (1,7%), mas não houve evento adverso sério inesperado entre elas. As reações adversas inesperadas e não-sérias ao medicamento foram relatadas como sesegue: edema facial (6 casos), anormalidade ocular (2 casos), cefaleia, parestesia, tontura (1 caso). No estudo de Vigilância Pós-Comercialização realizado na Coreia em 210 pacientes com deformidade do pé equino devidoà paralisia cerebral, a taxa de eventos adversos foi de 21,4% (45/210, 84 casos). Entre eles, a frequência de reações adversasao medicamento que não puderam ser excluídas por causalidade foi de 1,4% (3/210 pacientes, 3 casos), e a frequência de inflamação no local de injeção foi de 1% (2/210 pacientes, 2 casos). Outra reação adversa ao medicamento, mialgia, foi relatada com frequência ≤ 1%. A taxa de evento adverso sério foi de 1,4% (3/210 pacientes, 3 casos, sendo 2 casos de pneumonia e 1 caso de infecção do trato urinário). Não houve, entretanto, relatos de eventos adversos sérios inesperados.

Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

10.SUPERDOSE

Sinais e sintomas de superdose não surgem imediatamente após a injeção. Caso aplicação ou ingestão acidental ocorram, o paciente deve ser medicado e observado por até várias semanas para sinais e sintomas de fraqueza muscular sistêmica ou paralisia muscular. Uma antitoxina deve estar disponível no momento exato do conhecimento da superdose ou aplicação acidental. A antitoxina não reverterá qualquer fraqueza muscular induzida pela toxina botulínica que já tenha se manifestado até o momento da aplicação da antitoxina.
Se a musculatura da orofaringe e do esôfago for afetada, pode ocorrer aspiração com consequente instalação de pneumonia por aspiração. Se os músculos respiratórios se paralisarem ou ficarem suficientemente fracos, podem ser necessárias intubação e respiração assistida até que ocorra a recuperação. O cuidado de suporte pode incluir a necessidade de traqueostomia e/ou ventilação mecânica prolongada, além de outros cuidados de suporte gerais.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Registro: 1.0646.0180

Produzido por:
Medytox, Inc.
Cheongju-si -Coreia do Sul

Importado e Registrado por:
Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.
CNPJ 61.282.661/0001-41
Rua Raphael de Marco, nº 350.
CEP: 06765-350. Taboão da Serra, SP.

0800 011 3653
SAC

BOT_POLIOF_VPS_09-0

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data expediente	**No. Expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**No. Expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de Bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações Relacionadas**
XX/12/2025	-	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	12268 - Notificação da alteração de rotulagem - Adequação à RDC nº 768/2022	NA	Ajustes gerais para atendimento à RDC 768/2022; VP: Item "4, O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO - – Inclusão da frase de aleitamento", "5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?" e VPS: item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Inclusão da frase de aleitamento, item7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO" para ampliação do prazo de validade para 100U para 36 meses. Alteração dos DIZERES LEGAIS	VPS/VP	50 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC 100 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC 150 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC 200 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC
30/01/2025	0133484/25-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	VP: "4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?" VPS: "5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES."	VPS/VP	50 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC 100 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC 150 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC 200 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC
05/07/2024	0923105/24-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO –	NA	NA	NA	NA	Dizeres legais (troca do farmacêutico responsável) e ajuste da condição de	VPS/VP	50 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC 100 U PO LIOF INJ CT 1 FA

		Notificação de Alteração de Texto de Bula					armazenamento.		VD INC 150 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC 200 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC
21/01/2023	0065874/23-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	9 – Reações adversas 8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? Dizeres Legais	VPS / VP	50 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC 100 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC 150 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC 200 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC
09/12/2021	5066597212	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	VP: **1.** PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS VPS: 1. INDICAÇÕES **2.** RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E	VP/VPS	50 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC 100 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC 150 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC 200 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC

							MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS		
04/09/2020	3000835/20-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	Dizeres Legais	VP/VPS	50 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC 100 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC 150 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC 200 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC
03/09/2019	2103270/19-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	23/11/2018	1112994/18-8	1519 - PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL	06/05/2019	APRESENTAÇÕES; COMPOSIÇÃO 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO	VP/VPS	50 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC 100 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC 150 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC 200 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC
20/03/2019	Versão Atual	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	50 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC 100 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC 200 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC
21/06/2018	0499528/18-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	NA	VP/VPS	50 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC 100 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC 200 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC

14/06/2017	1184189/17-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	19/03/2013	0207253/13-0	1922 – PRODUTO BIOLÓGICO – INCLUSÃO DE NOVA INDICAÇÃO TERAPÊUTICA	12/12/2016	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 8. RESULTADOS DE EFICÁCIA 9. REAÇÕES ADVERSAS8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	50 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC 100 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC 200 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC
05/10/2016	2359041/16-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	50 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC 100 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC 200 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC
31/07/2014	0618966/14-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	07/10/2011	873500/11-0	1510 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO DE PRAZO DE VALIDADE	07/07/2014	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	100 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC
16/09/2013	0779924/13-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VPS	100 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC
11/04/2013	0276046/13-1	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão incial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Versão Inicial	VPS	100 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC