

PROSIGNE[®] (toxina botulínica A)

Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Pó liófilo injetável 50U e 100U

**MODELO DE BULA PARA O
PACIENTE**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Prosigne[®]
toxina botulínica A

APRESENTAÇÕES

Pó liófilo injetável – 50 e 100 U
Embalagens contendo 1 frasco-ampola.

USO INTRAMUSCULAR E INTRADÉRMICO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:	50 U	100 U
toxina botulínica A	50 U	100 U
excipiente qsp	1 frasco-ampola	1 frasco-ampola
(excipientes: gelatina, dextrana 20 e sacarose)		

O Prosigne[®] é uma forma liofilizada estéril da toxina botulínica A purificada, produzida a partir da toxina bruta da cultura de cepas Hall de *Clostridium botulinum*, cultivada em um meio contendo tripsina, caseína e extrato de levedura. Uma série de procedimentos de purificação foi realizada para obter um complexo cristalino consistindo de proteína toxina ativa de alto peso molecular e uma hemaglutinina associada. Após a redissolução e diálise, uma quantidade precisa da toxina estéril filtrada (0,2 micron) é adicionada a uma solução contendo gelatina, dextrana e sacarose, e liofilizada.

Cada frasco de Prosigne[®] contém 50U ou 100 U de toxina de *Clostridium botulinum* A, 5mg de gelatina, 25 mg de dextrana e 25 mg de sacarose. Diluir com solução salina normal antes do uso. O produto branco liofilizado torna-se uma solução incolor ou amarela transparente após a reconstituição.

Uma unidade (U) de Prosigne[®] corresponde a 1 DL₅₀ da toxina botulínica A quando injetada intraperitonealmente (interior da cavidade abdominal) no camundongo.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é indicado no tratamento da sintomatologia de doenças tais como: estrabismo (defeito no alinhamento dos olhos), blefaroespasm (fechamento repetitivo e involuntário da pálpebra provocado por contrações dos músculos orbiculares dos olhos), espasmo hemifacial (contração involuntária e repetitiva de metade da face), torcicolo espasmódico (contração involuntária e repetitiva dos músculos do pescoço), distonia cervical (contração involuntária dos músculos do pescoço), espasticidade (rigidez muscular que dificulta ou impossibilita o movimento), paralisia cerebral, reabilitação muscular, linhas faciais hiperkinéticas (rugas de expressão da testa, glabella, ao redor dos olhos, boca e platisma) e hiperidrose em adultos (produção excessiva de suor).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Prosigne[®] promove a paralisação temporária dos músculos, evitando a repetição dos movimentos causadores das rugas e linhas de expressão. Essa paralisação temporária impede que o músculo se contraia. A toxina botulínica também é usada para o tratamento de determinadas condições do músculo ocular causada por distúrbios nervosos.

Início da ação:

No tratamento do blefaroespasm (fechamento repetitivo e involuntário da pálpebra provocado por contrações dos músculos orbiculares dos olhos), o efeito inicial das injeções é notado em 3 dias, alcançando um pico entre 1 a 2 semanas após o tratamento.

No tratamento do estrabismo, as doses iniciais caracteristicamente produzem paralisia dos músculos injetados começando 1 ou 2 dias após a injeção, e aumentando a intensidade durante a primeira semana.

Duração da ação:

No tratamento de blefaroespasmos, cada tratamento dura aproximadamente 3 meses.

No tratamento do estrabismo, a paralisia dura de 2 a 6 semanas e diminui gradualmente em 2 a 6 semanas adicionais.

No tratamento das linhas hipercinéticas (rugas de expressão), o início de ação começa nas primeiras 24-72 horas com duração média aproximada entre 3-6 meses dependendo de cada paciente.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O Prosigne® é contraindicado em indivíduos com histórico de reações anafiláticas, distúrbios do sangramento, hipersensibilidade conhecida a esta formulação e na presença de infecção no local da injeção.

Gravidez:

CATEGORIA C

Não há estudos adequados bem controlados sobre a administração da toxina botulínica em mulheres durante a gravidez. Considerando que nem sempre são preditivos de resposta humana, a toxina botulínica somente deve ser administrada durante a gravidez se os potenciais benefícios justificarem o risco potencial para o feto. Se este medicamento for utilizado durante a gestação ou se a mulher engravidar durante o tratamento, a paciente deve ser advertida quanto aos potenciais riscos, incluindo abortamento ou malformações fetais.

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

Informe seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término.

Informar ao médico se está amamentando.

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

Atenção diabéticos: contém açúcar.

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

As dosagens recomendadas e a frequência de administração não devem ser ultrapassadas. Não foram relatados casos de toxicidade sistêmica resultante de injeção ou ingestão oral acidentais. Se algum desses eventos ocorrer, o paciente deve ser acompanhado por um médico por vários dias, em ambulatório ou consultório, para a observação de sinais ou sintomas de debilidade sistêmica ou paralisia muscular. O conteúdo total de uma ampola é inferior à dose estimada de toxicidade sistêmica em seres humanos que pesam 6 quilos ou mais.

Injeções de toxina botulínica devem ser feitas somente por profissionais médicos treinados, mesmo quando usado para fins cosméticos.

Gravidez:

CATEGORIA C

Não há estudos adequados bem controlados sobre a administração da toxina botulínica em mulheres durante a gravidez. Considerando que nem sempre são preditivos de resposta humana, a toxina botulínica somente deve ser administrada durante a gravidez se os potenciais benefícios justificarem o risco potencial para o feto. Se este medicamento for utilizado durante a gestação ou se a mulher engravidar durante o tratamento, a paciente deve ser advertida quanto aos potenciais riscos, incluindo abortamento ou malformações fetais.

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

Carcinogenicidade:

Não foram realizados estudos em longo prazo para avaliação do potencial de carcinogenicidade da toxina botulínica A.

Lactação:

Não existem dados disponíveis sobre a excreção da toxina botulínica no leite humano. Como muitas drogas são excretadas pelo leite humano, devem ser tomadas as devidas precauções quando a toxina botulínica for administrada a mulheres durante a lactação.

Uso Pediátrico:

Ficou comprovado a segurança e eficácia em crianças com menos de 12 anos de idade que utilizaram **Prosigne®** em diversas patologias (espasticidade, paralisia cerebral e reabilitação muscular) através de ensaios clínicos controlados, multicêntricos internacionais e estudos clínicos (fases I, II e III).

Pacientes idosos:

Estudos apropriados relacionando a idade aos efeitos da toxina botulínica A não foram realizados na população geriátrica. Contudo, não foram documentados problemas geriátricos específicos.

Efeitos na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas:

Desconhecem-se, até o momento, os efeitos sobre o ato de dirigir ou operar máquinas.

O efeito da toxina botulínica pode ser potencializado por antibióticos aminoglicosídicos (amicacina, gentamicina, estreptomicina); ciclosporina; cloroquina; hidroxicloroquina; D-penicilamina ou quaisquer outras substâncias que interfiram com a transmissão neuromuscular. Os pacientes que fazem uso desses fármacos devem ser cuidadosamente observados quando utilizarem a toxina botulínica. Também devem ser tomadas precauções quando a toxina botulínica for utilizada no tratamento de pacientes com *miastenia gravis*, síndrome de Eaton Lambert, esclerose amiotrófica ou distúrbios que produzam disfunção neuromuscular periférica.

Pacientes que utilizam anticoagulantes orais; derivados do ácido acetilsalicílico; derivados de vitamina E ou ginkgo biloba podem apresentar risco de formação de hematomas e equimoses no local de aplicação.

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.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

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

Conservar o produto refrigerado em geladeira, em temperatura entre 2 e 8°C, protegido da luz. A solução reconstituída deve ser armazenada sob refrigeração, entre 2 e 8°C, e deve ser utilizada em até quatro horas após a reconstituição.

O prazo de validade do produto é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem. Não utilize medicamento vencido.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Após o preparo, manter este medicamento sob refrigeração, em temperatura entre 2° e 8°C, por até quatro horas. Após esse período ele não deve ser mais utilizado.

Anteriormente à reconstituição, Prosigne® apresenta-se como um grânulo branco liofilizado, isento de partículas estranhas. A solução reconstituída em solução salina é incolor ou amarelo transparente.

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?

A posologia e método de administração dependem do paciente, da localização e da extensão do comprometimento dos grupos musculares envolvidos. A injeção deve ser intramuscular ou intradérmica. O uso em pacientes idosos não requer adaptação da posologia, recomendando-se as mesmas doses do adulto. Em crianças a posologia deve ser calculada em função do peso corporal.

Espasticidade:

Espasticidade associada ao acidente vascular cerebral: a dose exata e o número dos locais de injeção devem ser titulados individualmente pelo seu médico. As doses não devem exceder a 360 U divididas entre os músculos selecionados.

Para tratamento da espasticidade relacionada à paralisia cerebral (pediátrica): Prosigne® é injetado por via intramuscular para o tratamento da marcha normal devida ao tônus muscular aumentado. As doses de 4 a 8 U/kg podem ser administradas em

duas injeções em intervalos de quatro semanas,. A repetição da dose deve ser feita quando o efeito clínico da injeção anterior diminui, mas a frequência não deve ser inferior a dois meses. A dose máxima recomendada em uma única sessão de tratamento é de 200 U.

Distonias:

Para tratamento das distonias: as doses variam conforme o caso e a extensão do processo.

Espasmo hemifacial:

Pacientes com espasmo hemifacial devem ser tratados do mesmo modo descrito para o blefaroespasmo unilateral. Injeções adicionais podem ser necessárias a critério do médico.

Para o tratamento da distonia cervical:

A dose deve ser titulada individualmente baseando-se na posição da cabeça e do pescoço do indivíduo, da localização da dor, da hipertrofia muscular, do peso do paciente, e da resposta do paciente em caso de repetição do procedimento. As doses de Prosigne® (toxina botulínica A) reconstituído variaram entre 95U e 360 U (com média aproximada de 240 U). Não se recomenda o uso de injeções de reforço. O intervalo entre as doses não deve ser menor do que dois meses. O número ideal de injeções depende do tamanho do músculo a ser desnervado quimicamente.

Hiperidrose:

Hiperidrose axilar

A área a ser injetada deve ser definida utilizando técnicas padrão de coloração.

O Prosigne® (toxina botulínica A) reconstituído é injetado por via intradérmica, em cada axila, na dose de 50 U distribuídas uniformemente em vários locais de aproximadamente 1 a 2 cm cada um.

A repetição das injeções para hiperidrose axilar deve ser feita quando os efeitos das injeções prévias diminuírem, mas usualmente não deve ser feita com frequência maior que a cada dois meses.

Hiperidrose palmar:

O Prosigne® reconstituído é injetado por via intradérmica nas palmas das mãos.

As doses podem variar de 50 a 150 unidades por palma, distribuídas uniformemente em vários locais de aproximadamente 1 a 2 cm cada um, na área hiperidrotica. A dose total por palma pode ser modificada com base no tamanho da mão.

A repetição das injeções para a hiperidrose palmar deve ser feita quando os efeitos clínicos das injeções prévias diminuírem, mas usualmente não são mais frequentes do que a cada dois meses.

Linhas hipercinéticas de expressão:

O Prosigne® reconstituído é administrado em cada um dos 5 locais: 2 em cada músculo corrugador e 1 no músculo piramidal, com dose total de 20 U.

Para reduzir a incidência de ptose (queda das pálpebras superiores) como complicação, evitar a injeção próxima do músculo elevador da pálpebra superior. A resposta clínica subótima ou a curta duração da ação podem ser resultados de subdose, aplicação em locais indevidos ou uso da toxina botulínica diluída por tempo prolongado. Além disso, é fundamental uma boa avaliação clínica das rugas hipercinéticas, excluindo-se outros fatores envolvidos com a formação das rugas e considerando as variações anatômicas individuais. Como em qualquer outro tratamento de rejuvenescimento facial, devem ser consideradas as expectativas irreais por parte do paciente.

Duração do tratamento: de 3 a 6 meses.

Espasmos musculares, Síndromes de compressão nervosa, Desordem do VII Par e TCE (trauma crânio encefálico):

Utilizar 10 U – 100 U divididos entre os principais pontos gatilhos musculares comprometidos. Sendo em média 10 U por ponto gatilho do músculo comprometido. É importante ressaltar que as doses podem sofrer variações dependendo do paciente, da intensidade dos sintomas e da experiência do médico respectivamente.

Duração do tratamento: 3 meses.

Doses:

As doses variam de acordo com a avaliação individual de cada paciente e, portanto, sugere-se:

1) Para blefaroespasmo e espasmo hemifacial: A dose inicial de cada ponto é 2,5 U/0,05 mL ou 2,5 U/0,1 mL. Se o tratamento inicial for considerado insuficiente uma semana após, uma injeção suplementar pode ser administrada.

Dose dupla de 5 U/0,5 mL pode ser dada para pacientes recrudescentes. Porém, a limitação da dose total em 55 U para uma injeção e 200 U para um mês não deve ser excedida.

2) Para estrabismo: para estrabismo muscular vertical horizontal e vertical de menos de 20 dioptrias, a dose inicial em cada músculo é de 1,25 a 2,5 U; para estrabismo horizontal de 20 a 40 dioptrias, a dose inicial em cada músculo é de 2,5 U; para estrabismo horizontal de 40 a 50 dioptrias, a dose inicial em cada músculo é de 2,5 U e pode ser aumentada (em 5,0 U cada vez) dependendo da resposta: para paralisia persistente do 6º nervo cranial durando mais de um mês, dose de 1,25 a 2,5 U pode ser injetada no músculo reto medial.

O volume de injeção em cada músculo não deve exceder 0,1 mL.

Podem ser administradas injeções complementares para pacientes tendo resposta insuficiente.

Para pacientes recrudescentes, a dose pode ser repetida ou aumentada irregularmente, porém para cada músculo a dose máxima deve ser menor que 5 U por injeção.

3) Em crianças a posologia deve ser calculada em função do peso corporal. Cada unidade U corresponde à dose intraperitoneal letal média (DL-50) de Prosigne® (toxina botulínica A), reconstituída, conforme cálculo em camundongos.

4) Nas linhas hipercinéticas (rugos de expressão) as doses por músculo sugeridas são: orbicular dos olhos (pés-de-galinha) – 2 U em cada ponto assinalado; ventre do músculo frontal – 4 U em cada ponto assinalado; corrugador – 5 U em cada ponto assinalado; prócero – 5 U no ponto assinalado.

Diluição do Prosigne®

A diluição do Prosigne® com solução salina estéril normal deve ser feita cuidadosamente com base nas necessidades reais. A seguir, uma tabela de referência é apresentada com as diluições recomendadas:

	U/frasco	
	50	100
U/0,1 mL	Volume do diluente (mL)	
10,0	0,5	1,0
5,0	1,0	2,0
4,0	1,25	2,5
2,5	2,0	4,0
1,25	4,0	8,0

Agitar o frasco suavemente após a adição da solução salina estéril normal para completar a dissolução.

A solução reconstituída deve ser usada imediatamente ou armazenada em refrigerador entre 2 e 8°C e usada dentro de 4 horas. O frasco e a seringa usados com o medicamento, assim como a solução residual de Prosigne® devem ser descartados após utilização.

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

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

A toxina botulínica A possui efeito temporário, sendo administrada em intervalos espaçados de tempo.

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?

Reações adversas que podem ocorrer em pacientes recebendo terapia com Prosigne® para blefaroespasm, espasmo hemifacial e no tratamento das rugas de expressão:

Comum (> 1% e ≤ 10%): fraqueza dos músculos faciais, ardência nos olhos, dor local, lacrimejamento, Ptose palpebral leve.

Rara (> 0,01% e ≤ 0,1%): astenia, diplopia, ptose temporária da pálpebra, redução da pálpebra inferior, redução dos movimentos de piscar os olhos, fechamento incompleto da pálpebra.

Contudo, todos os sintomas desaparecem sem qualquer terapia depois de 3 a 8 semanas.

Pacientes recebendo terapia com Prosigne® para estrabismo, podem apresentar:

Rara ($> 0,01\%$ e $\leq 0,1\%$): ptose palpebral temporária e de graus diferentes, desvios verticais, midríase relacionada com a difusão da toxina para os músculos adjacentes.

Os sintomas desaparecem sem qualquer terapia dentro de algumas semanas.

Foram relatados casos de erupção difusa na pele e casos de edema local na pálpebra logo após a aplicação e que se prolongaram durante vários dias.

Não foi encontrado nenhum efeito clínico adverso da toxina botulínica A em pacientes que receberam doses baixas da toxina botulínica, como < 20 U.

A análise por eletromiografia de fibra isolada mostrou que a injeção de quantidades relativamente altas de toxina botulínica (140 a 165 U) conduz a difusão da toxina, fraqueza de músculos distantes e efeitos subclínicos não caracterizados. Porém, isso pode ser resolvido com melhora na técnica de injeção e padronização consistente da atividade biológica do produto final.

Em indivíduos tratados com Prosigne® para o torcicolo espasmódico, podem ocorrer:

Comum ($> 1\%$ e $\leq 10\%$): dispneia, disfagia leve e transitória.

Vários pacientes apresentaram obstrução das vias aéreas superiores após tratamento com doses relativamente altas de toxina botulínica (> 150 U).

Desde a introdução da toxina botulínica A em uso clínico, a possibilidade de desenvolvimento de anticorpos neutralizantes é uma das mais temidas consequências de injeções repetidas. Isto parece ocorrer quando doses relativamente altas são empregadas, especificamente no tratamento de torcicolo e distonia de extremidade, e não foi encontrado no tratamento de blefaroespasma e espasmo hemifacial. Portanto, é recomendável que os médicos empreguem as menores doses possíveis ao tratar dessas condições.

Reações gerais:

Conforme esperado para qualquer injeção intramuscular, podem ocorrer as reações:

Comum ($> 1\%$ e $\leq 10\%$): hematomas, astenia, edema no local da injeção, equimoses, sensibilidade anormal à compressão e/ou ferimento no local.

Rara ($> 0,01\%$ e $\leq 0,1\%$): dor no local da injeção.

A flacidez local representa a ação farmacológica esperada da toxina botulínica.

Em $< 0,01\%$ foram relatados os seguintes eventos adversos desde que a droga foi introduzida no mercado e a relação causal com a toxina botulínica é desconhecida: erupção cutânea (incluindo eritema multiforme, urticária e erupção psoriásica), prurido e reação alérgica. Foram também relatados casos raros e eventos adversos envolvendo o sistema cardiovascular, incluindo arritmia e infarto do miocárdio, em alguns casos fatais. Alguns destes pacientes apresentavam fatores de risco, incluindo doença cardiovascular. A relação causal com a toxina botulínica é desconhecida.

Informe ao seu médico, cirurgião-cirurgião ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu Serviço de Atendimento.

Os pacientes sedentários devem ser advertidos no sentido de reassumirem suas atividades lenta e cuidadosamente após a administração da toxina botulínica.

Em caso de qualquer dificuldade para engolir, falar ou respirar, o médico deve ser contatado imediatamente.

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

Na rara possibilidade de superdosagem ou aplicação no músculo errado, pode ser considerada a administração de antitoxina botulínica, no mesmo local, assim que possível, e no máximo dentro de 21 horas, para reduzir ou bloquear o local afetado pela toxina botulínica. A antitoxina (antitoxina botulínica trivalente, equina, tipos A, B e E) é uma proteína estranha, com risco significativo de efeitos colaterais sistêmicos e capacidade imunizante. Os riscos de seu uso devem ser considerados em relação aos resultados adversos da toxina botulínica.

Os sinais ou sintomas de superdosagem não são evidentes imediatamente após a injeção. Se ocorrer a injeção ou ingestão oral acidental, o paciente deve ter supervisão médica por vários dias para sinais ou sintomas de fraqueza sistêmica ou paralisia muscular.

Pode ser necessário suporte respiratório se houver aplicação de doses excessivas que provoquem paralisia dos músculos respiratórios.

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

DIZERES LEGAIS

Nº lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho/rótulo.

MS nº 1.0298.0317

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo – CRF/SP nº 10.446

Fabricado por:

Lanzhou Institute of Biological Products
888#, Yanchang Road, Lanzhou, Gansu, República Popular da China

Registrado e Importado por:

Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira – SP
CNPJ nº 44.734.671/0001-51
Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Número de expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
-----	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	21/10/2013	21/10/2013	Todos os itens foram alterados para adequação ao disposto na RDC 47/09 e em cumprimento à notificação recebida da Anvisa em agosto/2013 (Ofício nº. 125/2012/CPBIH/GESEF/GGMED/ANVISA)