

PROSIGNE® (toxina botulínica A)

Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Pó liófilo injetável 50U e 100U

**MODELO DE BULA PARA O
PROFISSIONAL DE SAÚDE**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Prosигне® 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 Prosigне® 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 hematoglutinina 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 Prosigне® 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 Prosigне® corresponde a 1 DL₅₀ da toxina botulínica A quando injetada intraperitonealmente no camundongo.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O Prosigне® é indicado no tratamento da sintomatologia de doenças tais como: estrabismo, blefaroespasmo, espasmo hemifacial, torcicolo espasmódico, distonia cervical, espasticidade, paralisia cerebral, reabilitação muscular, linhas faciais hipercinéticas (rugas de expressão da testa, glabella, ao redor dos olhos, boca e platisma) e hiperidrose em adultos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estrabismo:

O estrabismo é a primeira síndrome para a qual a toxina botulínica A foi amplamente estudada. Quando injetada nos músculos oculares retos, uma desnervação temporária resulta em um enfraquecimento do músculo seguido por uma alteração da posição do globo.

Em 1993, foi relatado que um paciente havia sofrido quatro operações anteriores para o estrabismo, contudo, permaneceu de 45 a 55 dioptrias exotrópicas. Após a injeção de 5 U de toxina botulínica A no músculo reto lateral esquerdo, o desvio foi reduzido a 15 dioptrias após 2 semanas.

Observou-se que em crianças, houve progresso no desvio esotrópico em média de 68% e 50% no desvio exotrópico, baseado no estudo de 356 pacientes. Em adultos, 65% da melhora foi observada em esotropia e 61% de melhora no desvio com exotropia baseado em dados acumulados pela observação de 677 pacientes em uma média de 17 meses. Injeções repetidas são comuns em todas as categorias (45%).¹

Em 1991, foi relatado que estudos de 5 anos, após a injeção, mostram que 85% dos pacientes com estrabismo, disponíveis para reavaliação, tiveram melhora satisfatória.²

¹ Gary E. Borodic, L. Bruce Pearce, Eric Johnson, and Edward Scantz, Clinical and Scientific Aspects of Botulinum A Toxin. Ophthalmology Clinics of North America. 1991; 4(3):491-503.

² Joseph Jankovic et al. Therapeutic Uses of Botulinum Toxin. Review Article. The New England Journal of Medicine. 1991; 324(17):1186-1194.

Blefaroespasma:

O blefaroespasma essencial é uma síndrome na qual existe fechamento involuntário da pálpebra e, para cujo tratamento, a toxina botulínica A é aprovada. Movimentos involuntários dos músculos da cabeça e do pescoço frequentemente acompanham o blefaroespasma, uma condição conhecida como Síndrome de Meige.

Em 1992, foi relatado que a idade para o início do blefaroespasma é frequentemente entre 50 e 70 anos, e a síndrome pode progredir para outras regiões musculares. As injeções da toxina botulínica A nos músculos orbiculares dos olhos mostraram benefícios clinicamente significativos em 70% a 90% em mais de 8.000 tratamentos.³

Em 1991, os efeitos benéficos das injeções da toxina botulínica no tratamento do blefaroespasma foram demonstrados em um ensaio controlado e em vários ensaios abertos. Os variados benefícios relatados dependem dos métodos de avaliação e das definições de melhora. Na maioria dos estudos, houve melhora sintomática de moderada a expressiva e melhora funcional em 70 a 90% dos pacientes tratados. O tempo entre a injeção e o início de melhora foi de cerca de 2 a 5 dias, e os benefícios duraram em média 3 meses. Houve um declínio não demonstrável na eficácia após injeções repetidas. Devido a sua eficácia e segurança comprovadas, a toxina botulínica é considerada hoje um início da terapia para o blefaroespasma.⁴

³ Edward J. Schantz and Eric A. Johnson. Properties and Use of Botulinum Toxin and Other microbial Neurotoxins in Medicine. Microbiological Reviews. 1992; 56(1):80-89.

⁴ Joseph Jankovic et al. Therapeutic Uses of Botulinum Toxin. Review Article. The New England Journal of Medicine. 1991; 324(17):1186-1194.

No tratamento do blefaroespasma, os resultados no estudo controlado com placebo e nos ensaios abertos amplos, são notavelmente uniformes, indiferentemente da técnica ou da fonte da toxina botulínica, com melhora significativa (moderada ou expressiva). Em cerca de um terço dos pacientes, o blefaroespasma é completamente, ainda que temporariamente, abolido. A duração média do efeito máximo é de 8 a 10 semanas. A duração do benefício é longa (14 semanas), após a neurectomia facial anterior, 30% dos pacientes relatam progresso paralelo nos movimentos distônicos da face inferior.

Estudo duplo-cego, randomizado e cruzado com a toxina mais antiga do mercado, estudou Prosigne® em ensaio com 26 pacientes portadores de blefaroespasma. Eficácia, eventos adversos e tempo médio de tratamento foram semelhantes em ambos os grupos e consistentes com os dados de literatura. Além disso, para o tratamento desta condição, comprovou-se que a equivalência de dose entre as duas toxinas realmente é de 1:1. Não houve evidência clínica de efeito sistêmico após aplicação da toxina.⁵

⁵ Quagliati EMAB, Carelli EF, Viana MA. Prospective, Randomized, Double-Blind Study, Comparing Botulinum Toxins Type A Botox and Prosigne for Blepharospasm and Hemifacial Spasm Treatment. Clin Neuropharm 2010;33: 27-31.

Espasmo hemifacial:

O espasmo hemifacial é caracterizado clinicamente por espasmos espontâneos musculares clônicos e tónicos em um lado da face com graus variáveis de sincinese. A Tailândia começou a adotar a injeção da toxina botulínica A para o tratamento de pacientes com várias desordens de movimento desde 1989. Foi relatado que, entre os 900 pacientes consecutivos tratados com injeção da toxina botulínica A, o espasmo hemifacial como a condição mais comum (65,87%), com resultado excelente em 486 pacientes (82,09%), progresso médio em 60 pacientes (10,14%), progresso moderado em 39 pacientes (6,59%) e nenhum progresso ou piora em 7 pacientes (1,18%).

Houve complicações da injeção da toxina botulínica A para o espasmo hemifacial em 8,45% (50 pacientes), como fraqueza facial transitória média e 2,02% (12 pacientes) como ptose média, a qual foi recuperada em poucas semanas.⁶

⁶ Niphon Poungvarin, Vorapun Devahastin, Adulya Viriyavejakul. Treatment of Various Movement Disorders with Botulinum A Toxin Injection: An Experience of 900 Patients. J. Med Assoc Thai. 1995; 78(6): 281-288.

Foi relatado que, no tratamento do espasmo hemifacial, houve em média de 75% de melhora em mais de 90% dos pacientes tratados, com início do benefício dentro de poucos dias e a duração de aproximadamente 4 meses.⁷

⁷ Tim Anderson and C. David Marsden. Botulinum Toxin for the Treatment of Spasmodic Torticollis and Other Movement Disorders. Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery 1st ed. 1998; Chapter 109: 1059-1069.

Foi relatado que a injeção local da toxina botulínica no músculo facial envolvido oferece uma alternativa útil para a terapia cirúrgica. Os espasmos progridem em quase todos os pacientes; as complicações foram mínimas e transitórias. Em um estudo de 21 pacientes, a melhora no espasmo hemifacial durou uma média de 5 meses mais que a melhora em casos de desordem espasmódica.⁸

⁸ Joseph Jankovic et al. Review Article. Therapeutic Uses of Botulinum Toxin. The New England Journal of Medicine. 1991; 324(17):1186-1194.

Estudo aleatorizado, duplo-cego e controlado com a toxina mais antiga do mercado, estudou Prosigne® em ensaio com 26 portadores de espasmo hemifacial. Eficácia, eventos adversos e tempo médio de duração do efeito foram semelhantes em ambos os grupos e consistentes com os dados de literatura. Também para o tratamento desta condição, a equivalência de dose entre as duas toxinas revelou-se de 1:1. Não houve evidência clínica de efeito sistêmico após aplicação da toxina.⁹

⁹ Quagliato EMAB, Carelli EF, Viana MA. Prospective, Randomized, Double-Blind Study, Comparing Botulinum Toxins Type A Botox and Prosigne for Blepharospasm and Hemifacial Spasm Treatment. Clin Neuropharm 2010;33: 27-31.

Torcicolo espasmódico:

O torcicolo espasmódico geralmente se apresenta na vida adulta, é a distonia focal mais comum, sendo caracterizado por postura involuntária da cabeça, distante da posição central e pode ser caracterizado por postura, espasmos, tiques ou tremor, mas frequentemente se manifesta como uma combinação destes fenômenos.

A eficácia e segurança da toxina botulínica A no tratamento da distonia cervical foram demonstradas em vários estudos controlados e abertos. Em estudo duplo cego e placebo controlado de 55 pacientes com distonia cervical, 61% melhoraram após a injeção da toxina botulínica. Em um estudo longitudinal aberto de 303 pacientes com distonia cervical medicamente intratável, as injeções da toxina botulínica nos 1818 músculos em 844 seções de tratamento, resultaram em uma melhora substancial na função e controle do movimento da cabeça e do pescoço em 92% dos pacientes. Além disso, 93% aliviaram expressivamente a dor no pescoço. A média de latência entre a injeção e o início da melhora (e relaxamento muscular) foi de 1 semana, e a duração média de melhora máxima foi de 3 meses. A duração total da melhora, entretanto, foi de cerca de 6 semanas. Neste estudo, 14% dos pacientes não melhoraram após um ou mais tratamentos, e 6% não tiveram resposta a tratamentos repetidos. Resultados similares têm sido relatados em outros estudos de injeções da toxina botulínica em pacientes com distonia cervical.¹⁰

¹⁰ Joseph Jankovic et al, Review Article. Therapeutic Uses of Botulinum Toxin. The New England Journal of Medicine. 1991; 324(17):1186-1194.

Um grande número de pacientes que receberam injeção repetida no músculo do pescoço por um período de mais de 4 anos com toxina botulínica A tiveram benefícios e efeitos colaterais esclarecidos. Raramente um paciente não obterá benefício de todas as injeções repetidas, enquanto cerca de 75 % das injeções são seguidas por benefícios significativos e mais de 90% por pelo menos alguma melhora. A dor responde tão efetivamente quanto anormalidades motoras e na experiência dos autores, é frequentemente abolida com a primeira injeção.¹¹

¹¹ Tim Anderson and C. David Marsden. Botulinum Toxin for the Treatment of Spasmodic Torticollis and Other Movement Disorders. Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery. 1st ed. 1998; Chapter 109: 1059-1069.

Estudo aleatorizado, duplo-cego e controlado com a toxina mais antiga do mercado, estudou Prosigne® em ensaio com 24 portadores de distonia cervical em relação a eficácia, segurança e equivalência de doses. Quanto à eficácia, 83,3% no grupo Prosigne® e 75% no grupo Botox consideraram o resultado como bom ou excelente. A duração média do tratamento foi semelhante nos dois grupos e consistente com a literatura. Onze pacientes apresentaram eventos adversos leves e 3 de intensidade moderada. Não houve diferença entre os grupos. A equivalência de doses mostrou ser, para esta condição, de 1:1 entre as duas toxinas. Não houve evidência clínica de efeito sistêmico após aplicação da toxina.¹²

¹² Quagliato EMAB, Carelli EF, Viana MA. A Prospective, Randomized, Double-Blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Type A Botulinum Toxins Botox and Prosigne in the Treatment of Cervical Dystonia. Clin Neuropharm 2010;33: 22-26.

Outras distonias:

O alcance terapêutico da toxina botulínica continua a se expandir, e agora inclui uma variedade de desordens neurológicas, associadas a contrações musculares inapropriadas ou espasmos.

A injeção de toxina botulínica A é hoje aceita como o tratamento de escolha para a distonia facial oromandibular, distonia específica de trabalho e distonia espasmódica. Recentemente a sua utilidade foi documentada por várias desordens do movimento. Tem valor crescente no tratamento de grafoespasmo (câibra do escritor), distonia oromandibular, distonia de extremidade focal e espasticidade de extremitade. Em um estudo com 19 pacientes com distonia na mão, 84% obtiveram algum benefício com o tratamento. A relação de indicações vigentes e possíveis aumenta constantemente e virtualmente engloba qualquer condição onde não se deseja uma contração voluntária do músculo. O único fator limitante para que o uso seja mais difundido é o seu custo relativamente alto.^{13,14,15}

¹³ Joseph Jankovic et al. Review Article. Therapeutic Uses of Botulinum Toxin. The New England Journal of Medicine. 1991; 324(17) :1186-1194.

¹⁴ Tim Anderson and C. David Marsden. Botulinum Toxin for the Treatment of Spasmodic Torticollis and Other Movement Disorders. Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery 1st ed. 1998, Chapter 109: 1059-1069.

¹⁵ Niphon Poungvarin, Vorapun Devahastin, Adulya Viriyavejakul. Treatment of Various Movement Disorders with Botulinum A Toxin Injection: An Experience of 900 Patients. J. Med. Assoc. Thai. 1995; 78(6):281-288.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica:

A toxina botulínica é classificada terapeuticamente como agente paralisante neuromuscular. Pode bloquear a condução neuromuscular por inibir a liberação de acetilcolina e consequentemente causar paralisia local e flacidez no músculo. A toxina botulínica A bloqueia a condução neuromuscular devido à ligação com os receptores terminais dos nervos motores, inibindo a liberação de acetilcolina. Quando injetado por via intramuscular em doses terapêuticas, provoca uma paralisia muscular por desnervação química localizada. Quando um músculo é desnervado quimicamente, se atrofia e pode desenvolver receptores de acetilcolina extrajuncionais. Há evidências de que o nervo pode voltar a crescer e reinervar o músculo, o que faz com que a debilidade seja reversível. O efeito paralisante da toxina botulínica A injetada nos músculos reduz as contrações excessivas e anormais associadas com blefaroespasmo. No tratamento do estrabismo, a administração da toxina botulínica A afeta pares de músculos, induzindo o alongamento atrófico do músculo injetado e um encurtamento do músculo antagonista correspondente. Após a injeção periocular da toxina botulínica A, os músculos distantes demonstram alterações eletrofisiológicas, mas não apresentam fraqueza ou outras alterações clínicas por um período de várias semanas ou meses, correspondendo à duração da paralisia clínica local.

Farmacocinética:

Não é esperada a presença da toxina botulínica no sangue periférico em quantidades mensuráveis após a injeção intramuscular nas doses recomendadas. Não se espera 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.

Início da ação:

No tratamento do blefaroespasmo, 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 blefaroespasmo, 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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.

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

Atenção diabéticos: contém açúcar.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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 sistemática 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.

O efeito da toxina botulínica pode ser potencializado por antibióticos aminoglicosídicos ou qualquer outra droga que interfira com a transmissão neuromuscular. Devem ser tomadas as devidas precauções quando a toxina botulínica for administrada em pacientes utilizando drogas dessa natureza. 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 aumentar o risco de formação de hematomas e equimoses no local de aplicação.

Gerais

A eficácia e segurança da toxina botulínica dependem do armazenamento adequado do produto, da seleção correta da dose e de técnicas apropriadas de reconstituição e administração. A toxina botulínica deve ser administrada em pacientes somente para as indicações descritas. Os médicos que fizerem uso da toxina botulínica em seus pacientes, especialmente durante o tratamento de estrabismo, devem entender profundamente de anatomia neuromuscular e orbital, 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.

Os procedimentos de injeção devem ser adiados em pacientes que apresentarem febre e doenças infecciosas agudas. Para pacientes que apresentam doenças cardíacas, hepáticas e pulmonares, tuberculose ativa, mulheres grávidas e crianças menores de 12 anos de idade, os procedimentos de injeção devem ser realizados com cautela.

Como qualquer outro produto de origem biológica, a aplicação da toxina botulínica pode provocar reações anafiláticas, por isso devem estar disponíveis as medicações para combatê-las.

Em caso de acidente ocasional, deve ser preparada uma solução de epinefrina 1:1000. É recomendado um curto período de observação para os pacientes que acabaram de receber a injeção de toxina botulínica.

Durante a administração da toxina botulínica para o tratamento do estrabismo, tem ocorrido hemorragia retrobulbar suficiente para comprometer a circulação retinal, devido à penetração da agulha na órbita. Recomenda-se deixar em lugar acessível os instrumentos apropriados para descompressão da órbita. Também tem ocorrido a penetração de agulhas no globo ocular. Um oftalmoscópio deve estar disponível para diagnosticar essa ocorrência.

A redução do ato de piscar, devido à aplicação da toxina botulínica no músculo orbicular pode conduzir à exposição da córnea, a defeito epitelial persistente e ulceração da córnea, especialmente em pacientes com distúrbios do 7º nervo. Devem ser realizados exames cuidadosos de sensação corneal em olhos que foram anteriormente operados, bem como deve evitar aplicações na área da pálpebra inferior, para evitar a ocorrência de ectrópio e deve-se tratar cuidadosamente qualquer distúrbio epitelial. Isto pode requerer o uso de gotas protetoras, pomadas, lentes de contato gelatinosas terapêuticas ou a oclusão do olho.

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

A toxina botulínica tem pouco ou nenhum efeito para pacientes nas seguintes situações: estrabismo acima de 50 dioptrias, estrabismo fixo, síndrome de Duane devido ao músculo reto lateral enfraquecido, estrabismo causado por operações corretivas em demasia, paralisia crônica do 3º ou 6º nervo craniano, contratura grave da fibra muscular.

Nos casos de hiperidrose deve-se excluir causas secundárias antes de iniciar o tratamento.

Na possibilidade de 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.

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 pre ditivos 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.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O efeito da toxina botulínica pode ser potencializado por antibióticos aminoglicosídicos (amicacina, gentamicina, estreptomicina); ciclosporina; cloroquina e 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.

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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO 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.

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

Não use medicamento com prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Após o preparo, manter este medicamento sob refrigeração, em temperatura entre 2 e 8°C, por até quatro horas.

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.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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 com base no tamanho, número e localização dos músculos envolvidos, da gravidade da espasticidade, da presença de fraqueza muscular local e da resposta do paciente aos tratamentos anteriores. As doses não devem exceder a 360 U divididas entre os músculos selecionados (tipicamente nos músculos flexores do cotovelo, punho e dedos). Na tabela abaixo, é apresentada uma sugestão de doses para a injeção de **Prosigne®** (toxina botulínica A) no tratamento da espasticidade dos membros superiores associada ao acidente vascular cerebral:

Músculo	Dose total; Número de locais
Bíceps do braço	100 - 200 U; até 4 locais
Flexor profundo dos dedos	15 - 50 U; 1 - 2 locais
Flexor superficial dos dedos	15 - 50 U; 1 - 2 locais
Flexor radial do carpo	15 - 60 U; 1 - 2 locais
Flexor ulnar do carpo	10 - 50 U; 1 - 2 locais
Adutor do polegar	20 U; 1 - 2 locais
Flexor longo do polegar	20 U; 1 - 2 locais

Pode-se utilizar agulhas calibre 25, 27 ou 30 para os músculos superficiais, e agulha calibre 22 para os músculos mais profundos.

Para tratamento da espasticidade relacionada à paralisia cerebral (pediátrica) Prosigne® (toxina botulínica A) reconstituído 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, nas extremidades medial e lateral do músculo gastrocnêmio do(s) membro(s) afetado(s). A repetição da dose deve ser feita quando o efeito clínico da injeção anterior diminui, mas a frequência não deve ser inferior a cada dois meses. A dose máxima recomendada em uma única sessão de tratamento é de 200 U.

Distônias:

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

Para o espasmo hemifacial são recomendados os seguintes procedimentos:

Pacientes com espasmo hemifacial ou distúrbio do VII nervo devem ser tratados do mesmo modo descrito para o blefarospasmo unilateral. Injeções adicionais podem ser necessárias no corrugador, zigomático principal, orbicular da boca e/ou outros músculos conforme a extensão do espasmo. O controle eletromiográfico pode ser útil para identificar pequenos músculos periorais.

Para o tratamento da distonia cervical tem sido utilizados vários esquemas posológicos, sendo que 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. O tratamento da distonia cervical pode incluir injeções de Prosigne® (toxina botulínica A) nos músculos esternocleidomastóideo, elevador da escápula, escaleno, esplênia da cabeça e/ou trapézio.

As doses de Prosigne® (toxina botulínica A) reconstituído variaram entre 95 U e 360 U (com média aproximada de 240 U). Assim como para qualquer medicamento, a dose inicial em um paciente comum deve corresponder à dose eficaz mais baixa possível. Em geral, a dose total de 6 U/kg a cada dois meses não deve ser ultrapassada para o tratamento da distonia cervical. 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.

Pode-se utilizar agulhas de calibre 25, 27 ou 30 para os músculos superficiais, e calibre 22 para os músculos profundos.

Hiperidrose:

Hiperidrose axilar

A área a ser injetada deve ser definida utilizando técnicas padrão de coloração, como, por exemplo, o teste de iodo-amido de Minor.

O Prosigne® (toxina botulínica A) é reconstituído com solução salina estéril sem conservante a 0,9% (100 U / 4 mL). Utilizando uma agulha de calibre 30, são injetadas por via intradérmica, em cada axila, 50 U de Prosigne® (toxina botulínica A) 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® (toxina botulínica A) é reconstituído com solução salina estéril sem conservante a 0,9% (100 U / 5 mL). Utilizando uma agulha calibre 30, são injetadas por via intradérmica, em cada local da palma, 2 U de Prosigne® (toxina botulínica A) distribuídas uniformemente em vários locais de aproximadamente 1 a 2 cm cada um, na área hiperidrótica. As doses podem variar de 50 a 150 unidades por palma. A dose total por palma pode ser modificada com base no tamanho da mão.

São recomendadas injeções intradérmicas. As injeções mais profundas, além das camadas subdérmicas, podem aumentar o risco de fraqueza muscular. 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.

Linhos hipercinéticas de expressão:

O Prosigne® (toxina botulínica A) é reconstituído com solução salina estéril sem conservante a 0,9% (100 unidades em 2,5 mL ou injetado como 4 U / 0,1 mL) e 0,1 mL é administrado utilizando agulha calibre 30 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 como complicaçāo, evitar a injeção próxima do 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.

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.

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.

Posição para injeção:

- 1) Para blefaroespasmus: A injeção deve ser administrada por via intramuscular, em vários pontos das pálpebras superior e inferior, por exemplo, tomando 4 a 5 pontos no músculo medial e lateral orbicular ou no canto lateral temporal.
- 2) Para espasmo hemifacial: Além dos pontos mencionados acima, outros pontos na face central, inferior e na bochecha devem receber a injeção intramuscular. O Prosigne® pode ser administrado nos pontos dos dois lados do supercílio, lábio superior ou mandíbula inferior, de acordo com a doença.
- 3) Para estrabismo: O Prosigne® é injetado usando uma agulha eletrodo coaxial com orientador ou amplificador eletromiográfico, sob anestesia tópica. As injeções nos músculos extra-oculares são selecionadas de acordo com o tipo e posição do estrabismo.

Doses

Conforme previamente citado, as doses variam de acordo com a avaliação individual de cada paciente, e, portanto sugere-se:

- 1) Para blefaroespasmus e espasmo hemifacial: A injeção deve ser administrada de acordo com as instruções acima. 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 (DL₅₀) de Prosige® (toxina botulínica A), reconstituída, conforme cálculo em camundongos.

4) Nas linhas hipercinéticas (rugas de expressão) as doses por músculo sugeridas são: orbicular dos olhos (pé-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; prócer – 5 U no ponto assinalado.

Diluição do Prosige®

A diluição do Prosige® 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/0,1 mL	Ultragel	
	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 Prosige® devem ser descartados após utilização.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas que podem ocorrer em pacientes recebendo terapia com Prosige® para blefaroespasmo, 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 Prosige® para estrabismo, podem apresentar:

Rara (> 0,01% e ≤ 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 Prosige® para o torcicolo espasmódico, podem ocorrer:

Comum (> 1% e ≤ 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 blefaroespasmus 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.

Referência Bibliográfica:

Quagliato EMAB, Carelli EF, Viana MA. A Prospective, Randomized, Double-Blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Type A Botulinum Toxins Botox and Prosigne in the Treatment of Cervical Dystonia. Clin Neuropharm 2010;33: 22-26.

Quagliato EMAB, Carelli EF, Viana MA. Prospective, Randomized, Double-Blind Study, Comparing Botulinum Toxins Type A Botox and Prosigne for Blepharospasm and Hemifacial Spasm Treatment. Clin Neuropharm 2010;33: 27-31.

Rieder CRM, Schestatsky P, Socal MP, Monte TL, Fricke D, Costa J, Picon PD. Estudo duplo cego, randomizado e cruzado comparando prosigne e botox em pacientes com blefaroespasmus e espasmo hemifacial. Clin Neuropharmacol 2007; 30; 39-42.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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 intoxicação 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

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

- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 31,5 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
 Unidade II – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
 Unidade III – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
 Edifício Valério – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

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

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)