

na dose) a 0,15 mL (50% a mais na dose).

Técnica de manuseio

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

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

Para a espasticidade focal, pode ser útil a localização dos músculos envolvidos por eletromiografia ou por técnicas de estimulação elétrica dos nervos. Múltiplos locais de injeção permitem que LETYBO® tenha um contato mais uniforme com as áreas de inervação do músculo e são especialmente úteis em grandes músculos.

Cuidados no descarte

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas detalhadas a seguir ocorrem dentro dos primeiros dias após a injeção e, geralmente, são leves e transitórias. As reações adversas consideradas sérias são graduadas de acordo com o Guia para Notificação de Reações Adversas em Oncologia / Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia (Guia SOBRAFO graus 3 ou 4; Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, 2ª Edição, 2011).

1. Geral

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

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

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

2. Blefaroespasmos

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

Locais	Eventos Adversos (Incidência)
Olhos	Ptoeses (6,61%) lagofthalmia (6,61%), olho seco (6,61%), lacrimejamento (4,13%), blefarooedema (1,65%), fotofobia (2,48%), conjuntivite (2,48%), miodesopsia (1,65%), calasia (0,83%), calázio (0,83%), sensação extracorpórea (0,83%)
Sistema linfático	Edema (4,96%)
Pele	Reações no local da injeção (4,13%), rubor (0,83%)
Dor	Dor de cabeça (2,48%), mialgia (1,65%)
Trato gastrointestinal	Hérnia (0,83%), úlcera (0,83%), estomatite (0,83%)
Sistema sanguíneo	Hematoma (0,83%)
Metabolismo	Hiperlipidemia (0,83%)
Sistema nervoso	Ansiedade (0,83%), depressão, tontura, rosto mascarado (0,83%)
Sistema respiratório	Infecção respiratória superior (0,83%)
Coração	Arritmias cardíacas (0,83%)

Resultados pós-comercialização na Coreia

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

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

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

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

A incidência de eventos adversos inesperados (relação de causalidade duvidosa segundo o algoritmo de causalidade de reações adversas aos medicamentos, proposta por Naranjo e colaboradores em 1981) foi de 13,1% (91/695, 127 casos), os quais incluem 2,6% (18/695, 18 casos) de resfriado, 1,9% (13/695, 13 casos) de oftalmalgia, 0,9% (6/695, 6 casos) de visão borrada, 0,7% (5/695, 5 casos) de diplopia, 0,6% (4/695, 4 casos) de disestesia ocular, 0,4% (3/695, 3 casos) de gastrite, 0,3% (2/695, 2 casos) de tensão ocular, osteoartrite, artralgia, fratura espinal, erosão na pele, dislipidemia, contusões, edema facial, dor nas costas e insônia. Reações adversas inesperadas foram relatadas em 0,1% conforme segue:

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

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

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

3. Linhas glabellares

Na Coreia estudos clínicos em indivíduos com linhas glabellares moderadas a severas e na idade de ≥ 18 anos e < 65 anos, ocorreram eventos adversos em 28,4% dos indivíduos que receberam esse produto. A maioria dos eventos adversos foi leve a moderada e nenhum evento adverso grave foi relatado durante os estudos clínicos. Os eventos adversos mais frequentemente

relatados incluem infecções e infestações em 10 indivíduos (7,5%), distúrbios oculares em 10 (7,5%), transtornos gerais e condição do local de administração em 6 (4,5%) e pele e subcutânea distúrbios teciduais em 6 (4,5%).

Eventos adversos por sistema de órgãos	Eventos adversos (incidência)
Infecções e infestações (7,5%)	Gripe (1,5%), bronquite (0,7%), sinusite crônica (0,7%), cistite (1,5%), acarodermatite (0,7%), celulite (0,7%), foliculite (0,7%), herpes genital (0,7%), faringotonsilite (0,7%), pulpite dental (0,7%), trato respiratório (0,7%)
Distúrbios gerais e local de administração (4,5%)	Reação no local da injeção (3,0%), dor no peito (0,7%), inchaço no local da injeção (0,7%)
Distúrbio dos olhos (7,5%)	Ptose da pálpebra (4,5%), conjuntivite (1,5%), edema da pálpebra (0,7%), blefaroespasmos (0,7%), distúrbio sensitivo da pálpebra (0,7%), ceratoconjuntivite (0,7%)
Distúrbio do sistema nervoso (1,5%)	Dor de cabeça (0,7%), contração involuntária muscular (0,7%)
Distúrbio respiratório, torácico e mediastinal (1,5%)	Tosse (0,7%), dor orofaríngea (0,7%)
Distúrbio da pele e tecido subcutâneo (4,5%)	Dermatite de contato (1,5%), acne (0,7%), pele seca (0,7%), hiperqueratose (0,7%), prurido (0,7%), hiperplasia sebácea (0,7%)
Lesões, envenenamento e complicações processuais (3,7%)	Entorse conjunta (1,5%), contusão (0,7%), lesão facial (0,7%), tensão muscular (0,7%), hematoma periorbital (0,7%)
Distúrbios do tecido conectivo e musculoesqueletal (1,5%)	Dor nas costas (1,5%)
Distúrbios do trato gastrointestinal (1,5%)	Diarreia (0,7%), refluxo gastroesofágico (0,7%)
Distúrbios de nutrição e metabolismo (0,7%)	Hiperlipidemia (0,7%)
Distúrbio do ouvido e labirinto (0,7%)	Doença de Ménière (0,7%)
Distúrbio urinário e renal (0,7%)	Nefropatia (0,7%)
Distúrbio vascular (0,7%)	Doença vascular periférica (0,7%)
Doença cardíaca (0,7%)	Hipertensão (0,7%)
Distúrbio hepatobiliar (0,7%)	Esteatose hepática (0,7%)
Investigações (0,7%)	Aumento da enzima hepática (0,7%)
Neoplasmas benignos, malignos e não especificados (incluindo cisto e pólipos) (0,7%)	Papiloma de pele (0,7%)
Doenças psiquiátricas (0,7%)	Depressão (0,7%)
Sistema reprodutivo e transtornos mamários (0,7%)	Doença mamária (0,7%)

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

Reação adversa ao medicamento pelo sistema de órgãos	Reação adversa ao medicamento
Transtornos gerais e condições do local de administração (3,7%)	Reação do local de injeção (3,0%), inchaço no local da injeção (0,7%)
Doenças oculares (5,2%)	Ptose da pálpebra (4,5%), conjuntivite (0,7%), blefaroespasmos (0,7%), distúrbio sensitivo das pálpebras (0,7%)
Distúrbios do sistema nervoso (0,7%)	Dor de cabeça (0,7%)
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo (0,7%)	Dermatite de contato (0,7%)

4. Espasticidade muscular

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

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

Eventos adversos pelo sistema de órgãos	Eventos adversos (incidência)
Infecções e infestações (4,21%)	Nasofaringite (3,16%)
Lesões, envenenamento e complicações processuais (3,16%)	Confusão (1,05%), fratura de humerus (1,05%), laceração (1,05%)
Distúrbios renais e urinários (3,16%)	Cálculo da bexiga (1,05%), disúria (1,05%), polaquíúria (1,05%)
Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo (2,11%)	Dor nas costas (1,05%) síndrome do manguito rotador (1,05%)
Doenças gastrointestinais (2,11%)	Dispepsia (1,05%), gastrite (1,05%)
Distúrbios do sistema nervoso (2,11%)	Dor de cabeça (1,05%), tremor (1,05%)
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino (2,11%)	Tosse (1,05%), disfonia (1,05%)
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos (1,05%)	Urticária (1,05%)
Perturbações gerais e condições do local de administração (1,05%)	Edema periférico (1,05%)
Doenças congênitas, familiares e genéticas (1,05%)	Cisto branquial (1,05%)
Doenças do metabolismo e da nutrição (1,05%)	Hipercolesterolemia (1,05%)

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

Reações adversas por sistema de órgãos	Reações adversas (incidência)
Infecções e infestações (1,05%)	Nasofaringite (1,05%)
Distúrbios renais e urinários (1,05%)	Polaquíúria (1,05%)

Houve 18 eventos adversos leves, 5 eventos adversos moderados e 3 eventos adversos graves (cisto branquial, edema periférico e dor nas costas).

5. Paralisia cerebral pediátrica

A segurança deste produto, foi avaliado o tratamento para pacientes com paralisia cerebral pediátrica com idades entre 2 e 10 com deformidade dinâmica do pé equino por espasticidade.

Um total de 152 eventos adversos ocorreram em 54 indivíduos (73,97%, 54/73 indivíduos) de 73 indivíduos que receberam esta injeção de produto. Houve 93 eventos adversos leves, 58 eventos adversos moderados e ocorreu 1 evento adverso grave (grau 3) cuja relação causal com o medicamento foi considerada como provavelmente não relacionada e a recuperação do sujeito da pesquisa foi total e sem sequelas. Os eventos adversos comumente relatados foram “Nasofaringite” ocorridos em 32 indivíduos (43,84%, 32/73 indivíduos) e “Bronquite”, que foi o segundo evento comum ocorrido em 11 indivíduos (15,07%, 11/73 indivíduos). Além disso, não houve reação adversa ao fármaco que sua causalidade não era negligenciável.

Eventos adversos pelo sistema de órgãos	Eventos adversos (incidência)
Infecções e infestações (64,38%)	Nasofaringite (43,84%), bronquite (15,07%), faringotonsilite (1,37%), amigdalite aguda (1,37%), sinusite crônica (2,74%), terçol (2,74%), laringite (1,37%), otite média (2,74%), faringite (2,74%), amigdalite (1,37%), otite média aguda (1,37%), celulite infecciosa (1,37%), gengivite (1,37%), herpes zoster (1,37%), herpes oral (1,37%), sinusite (1,37%)
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino (10,96%)	Rinite alérgica (6,85%), asma (2,74%), hipertrofia tonsilar (1,37%)
Distúrbios gastrointestinais (10,96%)	Constipação (4,11%), cárie dentária (2,74%), enterite (1,37%), gastrite (1,37%), diarreia (1,37%), intussuscepção (1,37%), vômito (1,37%)
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos (4,11%)	Dermatite (2,74%), dermatite atópica (1,37%), eritema (1,37%)
Lesões, envenenamento e complicações de procedimentos (2,74%)	Entorse (1,37%), queimadura (1,37%)
Distúrbios gerais e condições do local de administração (1,37%)	Febre (1,37%)
Distúrbios do sistema nervoso (2,74%)	Convulsão (1,37%), dor de cabeça (1,37%), hipertonia (1,37%)
Distúrbios dos olhos (4,11%)	Conjuntivite alérgica (2,74%), ceratite (2,74%)
Distúrbios músculo-esqueléticos e dos tecidos conjuntivos (2,74%)	Mialgia (1,37%), dor na extremidade (1,37%)
Distúrbios reprodutivos e mamários (1,37%)	Balanite (1,37%)

Distúrbios do ouvido e labirinto (1,37%)	Vertigem (1,37%)
Investigações (1,37%)	Fosfatase alcalina no sangue aumentada (1,37%)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos) (1,37%)	Papilomas na pele (1,37%)

6. Linhas cantais laterais (linhas de pés de galinha)

A segurança do LETYBO® para uso na melhora temporária da aparência das linhas cantais laterais moderadas a graves foi avaliada em 240 pacientes adultos com idades entre 19 e 65 anos. (Informações de avaliação: estudo clínico fase I / III, randomizado, duplo cego, controle ativo, multicêntrico, Número de indivíduos: Grupo de tratamento com LETYBO® 119, grupo controle 121). Eventos adversos sem relação causal foram observados em 13,45% (16/119 indivíduos, 27 casos) dos indivíduos tratados com LETYBO® e 18,18% (22/121 indivíduos, 25 casos) dos indivíduos do grupo controle. Os eventos adversos avaliados como tendo uma relação causal com o tratamento foram observados em 1,68% (2/119 indivíduos, 2 casos) dos indivíduos tratados com LETYBO® e foram dor no local da injeção 0,84% (1 caso) e desconforto no local da injeção, 0,84% (1 caso) e todos foram classificados como leves em gravidade.

Evento adverso		Grupo que recebeu tratamento com LETYBO®	Grupo controle
		119 pacientes	121 pacientes
Sistema de órgãos	Termo preferencial	Incidência (casos)	Incidência (casos)
Desordens gerais e condições do local da administração	Desconforto no local da injeção	0,84% (1 caso)	-
	Dor no local da injeção	0,84% (1 caso)	-

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

10. SUPERDOSE

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

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

Doses excessivas podem produzir paralisia neuromuscular local, ou à distância, generalizada e profunda, além de ptose, diplopia, disfagia, disartria, fraqueza generalizada ou falência respiratória. Estes pacientes devem ser considerados para avaliação médica adicional e a terapia médica apropriada imediatamente instituída, a qual pode incluir hospitalização.

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

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.7678.002

Importado e Registrado por:
Global Regulatory Partners Brasil Ltda.
Av. Frei Caneca, n. 486 - Uberlândia - MG
CNPJ. 29.190.430/0001-03

SAC: 0800 940 9444

Produzido por:
Hugel, Inc.
Chuncheon - Coreia do Sul

Uso restrito a estabelecimentos de saúde

Venda sob prescrição



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 10/02/2025.