

BOTOX® Onabotulinumtoxina

APRESENTAÇÕES

Pó congelado a vácuo estéril.

Frasco-ampola contendo 100 ou 200 Unidades de Onabotulinumtoxina.

VIA INTRAMUSCULAR ou INTRADÉRMICA conforme indicação de tratamento.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

BOTOX® 100U - 100 Unidades (*) de Onabotulinumtoxina - toxina botulínica tipo A; albumina humana e cloreto de sódio.

BOTOX® 200U - 200 Unidades (*) de Onabotulinumtoxina - toxina botulínica tipo A; albumina humana e cloreto de sódio

(*) Cada unidade (U) corresponde à dose intraperitoneal letal média (DL-50) de BOTOX®, reconstituído, calculada em camundongos. O método utilizado para realizar a determinação da atividade biológica é específico do produto da Allergan, BOTOX®.

Devido aos detalhes desta determinação, tais como veículo, esquema de diluição e protocolos laboratoriais para as várias determinações da DL₅₀ em camundongos, as unidades da atividade biológica de BOTOX® - Onabotulinumtoxina não podem ser comparadas ou convertidas em unidades de quaisquer outras toxinas botulínicas avaliadas através de quaisquer outros métodos específicos. Portanto, diferenças nas sensibilidades das espécies a diferentes sorotipos de neurotoxina botulínica impedem a extrapolação da relação da atividade da dose em animais para a dose estimada para humanos. A atividade específica de BOTOX® 100U é de aproximadamente 20 unidades/nanograma do complexo proteico de neurotoxina. BOTOX® 200U é de aproximadamente 40 unidades/nanograma do complexo proteico de neurotoxina. Uma unidade de BOTOX® corresponde a 0,048 ng de proteína ativa.

Como estas unidades são exclusivas para BOTOX® - Onabotulinumtoxina e não são intercambiáveis com outras preparações/ marcas comerciais de toxina botulínica, recomenda-se a anotação da marca do produto, com identificação de lote na ficha dos pacientes.

1. INDICAÇÕES

BOTOX® é indicado para:

- Tratamento de estrabismo e blefarospasmo associado com distonia, incluindo blefarospasmo essencial benigno ou distúrbios do VII par craniano em pacientes com idade acima de 12 anos
- Tratamento de distonia cervical
- Tratamento de espasmo hemifacial
- Tratamento de espasticidade muscular (vide Item 8. Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco.)
- Tratamento de linhas faciais hiperinélicas.
- Tratamento de hiperidrose focal palmar e axilar
- Tratamento de incontinência urinária causada por hiperatividade neurogênica do músculo detrusor da bexiga, não tratada adequadamente por anticolinérgicos.
- **Profilaxia em adultos de migrânea crônica* - enxaquecas crônicas e refratárias com comprometimento importante da qualidade de vida e das atividades diárias (laborativas, sociais, familiares e de lazer)**

* o termo "enxaqueca" e "migrânea" são sinônimos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Todas as indicações de BOTOX® foram avaliadas em estudos clínicos controlados, randomizados, duplo-cegos comparativos com placebo ou abertos. A documentação é extensa e fornece resultados de eficácia diferenciados conforme a indicação, de modo que são mencionados apenas alguns desses resultados:

Estrabismo: em um estudo, 677 pacientes com estrabismo foram tratados com uma ou mais injeções e 55% desses pacientes melhoram o alinhamento ocular em 10 dioptrias ou menos quando avaliados 6 meses ou mais após as injeções. (Scott AB, Magoon EH, McNeer KW, Stager DR. Botulinum treatment of childhood strabismus. *Ophthalmology* 1990 Nov;97(11):1434-8)

Blefarospasmo: foi observado benefício em 72,1% de pacientes submetidos a tratamento de longo prazo durante 11 anos. (Bogucki A. Serial SFEMG studies of orbicularis oculi muscle after the first administration of botulinum toxin. *Eur J Neurol* 1999; 6(4):461-467; Mauriello Jr. The role of botulinum toxin type A (BOTOX®). In: Brin MF, editors. *Scientific and Therapeutic Aspects of Botulinum Toxin Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:pp. 197-205*

Espasmo hemifacial: foram observados resultados favoráveis em 92,23% de 592 pacientes tratados - excelentes em 82,09% (486/592) e melhora moderada em 10,4% (60/592). (Poungyarin N *J Med Assoc Thai* 78(6):281-288,1995).

Distonia cervical: os estudos relatam melhora substancial da dor, da deformidade, dos espasmos involuntários e do arco de movimento em 70% a 94% dos casos. Estudos duplo-cegos (Kessler KR., Benecke R., Botulinum toxin: From poison to remedy. *NeuroToxicology* 1997; 18(3):761-770; Brasher A. *Mov Disord*, 13(suppl2):276,1998) e abertos (Jankovic J. *Curr Opin Neurol*. 7:358-366,1994; Oztekin N. and Oztekin MF., Spasmodic torticollis in patients with multiple sclerosis: Report of four cases. *Mov Disord* 1998; 13(Suppl 2):31), abrangendo mais de 1000 pacientes com distonia cervical demonstraram a eficácia e segurança das injeções locais de toxina botulínica nesta indicação.

Espasticidade: os estudos em adultos com espasticidade pós-acidente vascular cerebral [Das TK, Park DM, Botulinum toxin in treating spasticity. *Br J Clin Pract* 1989; 43(11):401-403; Martin KC., A multicenter, double-blind, placebo-controlled dose response trial of botulinum toxin type A (Botox(R)) In: upper limb spasticity post-stroke. *Neurology* 1999; 52(6,Suppl.2):A295, S46.008; O'Brien CF. *Neurology* 45(suppl 4): A 329, 1995; Simpson DM et al. Botulinum toxin type A in the treatment

of upper extremity spasticity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*, 1996; 46(5):1306-1310] ou pós-traumática [Pavesi G et al. Botulinum toxin type A in muscular tone disorders secondary to severe brain injury. *Mov Disord*, 1996; 11(Suppl- Abstract P897):237] e em crianças com paralisia cerebral [Awaad Y. et al, Change in quality of life in CP children after Botox injection. *Mov Disord*, 1996; 11(Suppl-Abstract P899):238; Boyd R. Graham HK. Botulinum toxin A in the management of children with cerebral palsy: Indications and outcome. *Eur J Neurol* 1997; 4(Suppl 2):S15-S22; Calderon-Gonzalez R. *Pediatric Neurology* 10(4):284-288,1994; Cosgrove AP. *Developmental Med and Child Neurol*. 1994; 36:386-396. Gormley ME JR et al. The use of botulinum toxin in children: A retrospective study of adverse reactions and treatment of idiopathic toe-walking. *European Journal of neurology*, 1997; 4(suppl.2):S27-30. Krebs M. et al, Gait Posture, Complications in treatment with botulinum toxin A in children with cerebral palsy. 1997; 6(3):275] mostraram resultados favoráveis que variaram de 30% a 90% de melhora da espasticidade nos grupos musculares injetados, ou melhora global das condições do paciente de acordo com critérios de escalas de avaliação aceitas internacionalmente, e, que BOTOX® é uma alternativa considerada eficaz e segura nestas indicações.

Linhas faciais hiperinélicas: os estudos clínicos envolveram cerca de 900 pacientes. Em estudos duplos-cegos comparativos com placebo em 535 pacientes com linhas glabellares, os índices de resposta atingiram 70% a 90% para todas as variáveis de eficácia. [Carruthers A., Carruthers J. *Scientific and Therapeutic Aspects of Botulinum Toxin*. 2002, pp 287-294; Binder WJ. *Dermatol Surg*, 24(11):1198-1205,1998. Hanks CL., *Dermatol Surg*. 24:1181-1183,1998. Keen M. *Facial Plastic Surgery*, 10(2):141-146,1994. Letessier S. Treatment of wrinkles with botulinum toxin. *J Dermatol Treat*, 10(1):31-36,1999. Matsudo PKR. *Aesth Plast Surg*, 20:439-441,1996.]

Hiperidrose palmar e axilar: entre os resultados de estudos abrangendo cerca de 800 pacientes, foi observada resposta favorável em 93,8% com a toxina botulínica tipo A em comparação com placebo (35,9%) em estudo envolvendo 328 pacientes. [Naumann M. *Scientific and Therapeutic Aspects of Botulinum Toxin*. 2002]. Pacientes tratados com BOTOX® apresentaram 95% de índice de resposta ao tratamento na primeira semana, e 82% na 16ª semana, conforme avaliação gravimétrica. Aproximadamente 40% dos pacientes receberam apenas um tratamento com BOTOX® cuja duração de efeito foi de mais de um ano (tempo médio de 68 semanas). Quando os pacientes receberam pelo menos 2 tratamentos consecutivos com BOTOX® o tempo médio de repetição do tratamento, após o primeiro, foi de 33 semanas (variação entre 15 e 51 semanas). [Glogau RG. *Dermatol Surg* 24:817-819, 1998; Naumann M. *Arch Dermatol* 134:301-304,1998 a; Naver H. *Eur J Neurol* 4(suppl 2):SS75-S79,1997; Schnider P. *Br J Dermatol*, 136:548-552,1997; Shelley WB. *J Am Acad Dermatol* 38:227-229,1998]

Bexiga hiperativa neurogênica: foi realizado um estudo duplo-cego, multicêntrico de fase II, em pacientes com incontinência urinária causada por hiperreflexia do músculo detrusor devida a dano medular ou a esclerose múltipla, e que apresentavam resposta inadequada aos anticolinérgicos orais ou cuja dose foi limitada pelo aparecimento de reações adversas intoleráveis, e, que usavam regularmente cateterização intermitente para esvaziar a bexiga e controlar a incontinência urinária. Foram randomizados 59 pacientes para serem tratados com BOTOX® 200 unidades (n=19), 300 unidades (n=19) ou placebo (n=21). Os resultados mostraram que houve uma redução da frequência média diária das perdas involuntárias de urina em relação à avaliação basal, em todas as consultas no grupo de pacientes tratados com 300U de BOTOX®, e nas consultas das semanas 2, 3 e 24 no grupo de pacientes tratados com 200U; no grupo tratado com placebo não houve diferenças significativas. A melhora em relação à avaliação basal nos episódios de incontinência urinária foi maior nos grupos de pacientes tratados com BOTOX® em comparação com o grupo tratado com placebo. Estes achados corresponderam a alterações percentuais médias em relação à avaliação basal, com melhora de aproximadamente 50% na maioria das consultas nos grupos de pacientes tratados com BOTOX®. [Schurch B, de Séze M, Denys P, Chartier-Kastler E, et al. On behalf of the BOTOX® Destrusor Hyperreflexia Study Team. Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol* 2005;174(1):196-200].

Migrânea crônica: BOTOX® foi avaliado em dois estudos clínicos de Fase 3, multicêntricos, multinacionais, de 56 semanas, que incluíram uma fase duplamente cega de 24 semanas, com dois ciclos de injeção, comparativa entre BOTOX® e placebo, seguida por uma fase aberta de 32 semanas, com três ciclos de injeção. Ao todo foram estudados 1.384 adultos portadores de migrânea crônica [688 nos grupos tratados com BOTOX® e 696 nos grupos tratados com placebo], que nunca haviam recebido ou que não estavam recebendo qualquer profilaxia para cefaleia concomitantemente durante o período basal de 28 dias, apresentavam crises de cefaleia por ≥15 dias, 50% deles portadores de enxaqueca/enxaqueca provável, e ≥ 4 episódios de cefaleia. Esses pacientes foram randomizados para receberem injeções de placebo ou de BOTOX® nas doses de 155 unidades até 195 unidades a cada 12 semanas, com o máximo de 5 ciclos de injeção. Foi permitido o uso de tratamentos agudos para cefaleia (65,5% dos pacientes fez uso agudo abusivo desses tratamentos no período basal). Foi demonstrado que o tratamento com BOTOX® proporcionou melhora estatisticamente significativa (p<0,001) e melhora clinicamente relevante em relação à avaliação basal em comparação com o placebo para as variáveis principais de eficácia (frequência de dias com cefaleia, frequência de dias com enxaqueca provável, número de dias com enxaqueca moderada/grave, frequência de episódios de enxaqueca). [Aurora SK, et al. A multicenter study evaluating the efficacy and safety of BOTOX® (botulinum toxin type A) purified neurotoxin complex as headache prophylaxis in migraine patients with 15 or more headache days per 4-week period in a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group phase followed by 32-week open-label extension phase. Study Number 191622-079, Dated 27 May 2009; Dodick DW, et al. A multicenter study evaluating the efficacy and safety of BOTOX® (botulinum toxin type A) purified neurotoxin complex as headache prophylaxis in migraine patients with 15 or more headache days per 4-week period in a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group phase followed by 32-week open-label extension phase. Study Number 191622-080, Dated 27 May 2009.]

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

BOTOX® é uma forma congelada a vácuo e estéril da OnabotulinumtoxinA, produzida a partir da cultura da cepa Hall de clostridium botulinum tipo A, desenvolvida em meio contendo hidrolisado de caseína, glicose e extrato de levedura.

A purificação da solução da cultura é feita através de uma série de precipitações em meio ácido até a obtenção de um complexo cristalino constituído por uma proteína ativa de alto peso molecular e uma proteína hemaglutina associada. O complexo cristalino é redissolvido em uma solução contendo solução salina e albumina e a seguir filtrado esterilmente (0,2 micra) antes do enchimento e congelamento a vácuo.

Farmacologia Clínica

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

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

Farmacodinâmica

O princípio ativo de BOTOX® - OnabotulinumtoxinA é um complexo protéico derivado do clostridium botulinum. Este complexo protéico consiste de uma neurotoxina do tipo A (150 kDa) e proteínas acessórias não tóxicas resultando em um peso molecular final de 900 kDa. Em condições fisiológicas espera-se que o complexo sofra dissociação e libere a neurotoxina pura.

A OnabotulinumtoxinA, quando injetada no músculo, inibe temporariamente a junção neuromuscular, através da inibição da liberação de acetilcolina em resposta a um impulso nervoso. As terminações nervosas da junção neuromuscular não mais respondem aos impulsos nervosos e a liberação de quimiotransmissores é impedida (desnervação química). A transmissão do impulso é restabelecida em duas etapas: (1) a proliferação nervosa dos neurônios afetados estabelece uma conexão temporária e (2) a placa motora terminal original é reativada.

Quando injetado por via intradérmica, BOTOX® produz desnervação química temporária da glândula sudorípara resultando em redução local do suor.

BOTOX® também bloqueia a liberação de neurotransmissores associados com a origem da dor. O mecanismo presumido para profilaxia de migrânea é o bloqueio de sinais periféricos para o sistema nervoso central, que inibe a sensibilização central, conforme confirmado em estudos pré-clínicos e clínicos.

Farmacocinética

A aplicação local intramuscular da dose através da diluição selecionada de OnabotulinumtoxinA, com finalidade terapêutica, é seguida de uma difusão rápida através do espaço intersticial depositando-se especificamente nas terminações nervosas motoras dos músculos esqueléticos (placa neuromuscular). Penetra na terminação nervosa, fixando-se na membrana das vesículas que contém o neurotransmissor químico (acetilcolina), impedindo a liberação da acetilcolina, com o que é produzida uma paralisia flácida nas fibras musculares atingidas.

Supõe-se que a biodisponibilidade do medicamento é absoluta com uma cinética de primeira ordem. Observou-se que a toxina botulínica administrada localmente pode se difundir em uma área de 1,5 a 3 cm ao redor do local de aplicação. O efeito de paralisia muscular se manifesta entre 3 a 5 dias após a injeção com um tempo de duração de eficácia média entre 4 a 6 meses, dependendo do metabolismo individual de cada paciente, dosagem de tratamento e plano de aplicação, ocasião em que se pode recomendar uma reaplicação. A via metabólica da toxina não está devidamente documentada, porém pode ser explicada pela presença de proteases que levam a uma proteólise e degradação das cadeias polipeptídicas presentes na molécula.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A eficácia e segurança de BOTOX® dependem do armazenamento adequado do produto, seleção correta da dose e técnicas apropriadas de reconstituição e administração. Os médicos que fizerem uso de BOTOX® em seus pacientes devem entender profundamente de anatomia neuromuscular topográfica e funcional das regiões a serem tratadas, bem como estar a par de quaisquer alterações anatômicas que tenham ocorrido com o paciente devido a procedimentos cirúrgicos anteriores. Devem conhecer também técnicas-padrão de eletromiografia ou de eletroestimulação.

Reações de Hipersensibilidade

Reações sérias e ou imediatas de hipersensibilidade como anafilaxia e doença do soro foram raramente reportadas, assim como outras formas de manifestação de hipersensibilidade como urticária, edema de partes moles e dispnéia. Algumas destas reações foram reportadas após a administração de BOTOX®, isoladas ou em conjunto com a associação a outros produtos que apresentam reações similares. Se uma destas reações ocorrer, a aplicação deste produto deve ser descontinuada e uma terapia apropriada deve ser instalada imediatamente. Um caso fatal de anafilaxia foi reportado, no qual o paciente morreu após receber uma injeção de BOTOX® inapropriadamente diluído com 5ml de lidocaína a 1%. O envolvimento de BOTOX®, da lidocaína ou ambos neste caso não pode ser determinado com segurança.

Doenças neurológicas pré-existentes.

Extrema precaução deve ser tomada quando da administração de BOTOX® em indivíduos portadores de doenças neurológicas envolvendo o neurônio motor periférico (ex.: esclerose lateral amiotrófica ou neuropatia) ou em patologias da junção neuromuscular (ex.: miastenia gravis, Síndrome de Lambert-Eaton). Pacientes com desordens na junção neuromuscular, podem aumentar o risco de efeitos clínicos adversos sistêmicos, incluindo disfagia severa e comprometimento respiratório com doses habituais de BOTOX®. Já houveram raros casos de administração de toxina botulínica em pacientes com patologia da junção neuromuscular desconhecida ou não reconhecida onde os mesmos mostraram uma extrema sensibilidade com efeitos

indesejáveis sistêmicos em doses habituais. Em alguns casos, a disfagia perdeu por vários meses e foi necessária a introdução de alimentação parenteral. Quando expostos a doses muito altas, pacientes com doenças neurológicas como paralisia cerebral pediátrica ou adultos com espasticidade, também podem aumentar o risco de efeitos clínicos sistêmicos significativos.

Efeitos adversos a distância do ponto de injeção.

Dados de segurança pós comercialização de BOTOX® e de outras toxinas botulínica aprovadas sugerem que os efeitos da toxina botulínica pode em alguns casos, serem observados a distância do ponto de injeção. Os sintomas são consistentes com o mecanismo de ação descrito para a toxina botulínica e aparecem de horas a semanas após a injeção, e podem incluir fraqueza muscular, ptose, diplopia, visão borrada, flacidez facial, desordens de deglutição e fala, constipação, aspiração, pneumonia, dificuldade respiratória e depressão respiratória. Os riscos destes sintomas é provavelmente aumentado em crianças tratadas por espasticidade, mas os sintomas podem também aparecer em outros pacientes tratados por outras condições ou com comorbidades que poderiam os predispor a estes sintomas, incluindo adultos tratados por espasticidade ou outras condições com altas doses. Dificuldades de deglutição e respiração podem levar a risco de vida e morte já foi reportada apesar de não se conseguir estabelecer uma relação de causa-efeito definitivamente associada a BOTOX®. Pacientes necessitam ser advertidos para procurar auxílio médico imediato na vigência de dificuldade de deglutição, fala ou dificuldade respiratória

Sistema cardiovascular

Houveram raros casos reportados de após a administração de toxina botulínica, de efeitos adversos envolvendo o sistema cardiovascular, incluindo arritmia, infarto do miocárdio, com alguns desfechos fatais. Alguns destes pacientes possuem risco cardíaco incluindo doença cardiovascular pré-existente. A exata relação destes eventos com BOTOX® continua desconhecida.

Convulsões

Novas ocorrências e recorrências de convulsões tem sido reportadas, tipicamente em pacientes predispostos a este tipo de evento. A exata relação deste evento com a injeção de toxina botulínica não foi estabelecida. Os casos reportados foram predominantemente em crianças com paralisia cerebral tratados devido a espasticidade.

Imunogenicidade

A formação de anticorpos neutralizantes para a toxina botulínica pode reduzir a efetividade do tratamento com BOTOX® pela inativação da atividade biológica da toxina. O fator crítico para a formação de anticorpos neutralizantes não foi ainda bem caracterizado. O potencial de formação de anticorpos neutralizantes pode ser minimizado pela injeção da menor dose efetiva com o intervalo mas longo possível entre as injeções.

Albumina Humana

Este produto contém albumina, um derivado do sangue humano. Graças a uma triagem efetiva dos doadores e dos processos de fabricação do produto, é extremamente remota a possibilidade de transmissão de alguma doença viral. O risco teórico da transmissão da doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD) também é considerado extremamente remoto. Nenhum caso de transmissão de doença viral ou de CJD foi identificada como tendo sido transmitida através da albumina na formulação utilizada em BOTOX®.

Precauções e advertências gerais por indicação

Blefaroespasm / espasmo hemifacial: redução do ato de piscar após a injeção de BOTOX® no músculo orbicular dos olhos pode levar a uma exposição da córnea, defeito epitelial permanente e ulceração da córnea especialmente em pacientes com desordens do VII par craniano. Um caso de perfuração da córnea em um olho nesta circunstância, exigiu a enxertia de córnea. Um teste cuidadoso da sensibilidade corneal nos olhos antes do procedimento é recomendado, assim como evitar-se a injeção na porção média da linha ciliar para se evitar o ectrópio, e aplicar tratamento vigoroso para qualquer efeito epitelial da aplicação. Isto pode requerer curativos protetores, lentes de contato ou curativos oclusivos do olho. Devido a atividade anticolinérgica da toxina botulínica, cuidado extra deve ser tomado quando pacientes com risco de glaucoma forem tratados, incluindo pacientes com ângulos anatômicos estreitos.

Incontinência urinária: Na utilização de BOTOX® para tratamento da incontinência urinária causada por bexiga hiperativa neurogênica a parede da bexiga pode ser punccionada inadvertidamente durante o procedimento, o que poderia resultar na introdução de BOTOX® na cavidade abdominal ou nas estruturas anatômicas adjacentes. Recomenda-se cautela ao tratar os pacientes. O enchimento da bexiga em pacientes com bexiga hiperativa neurogênica resultante de dano medular pode resultar em disreflexia autonômica que pode requerer tratamento clínico imediato. Foram relatadas reações alérgicas, tais como anafilaxia (<0,1%) e outros eventos adversos tais como tontura, nervosismo, convulsões, hipotensão ou parada cardiorrespiratória com o uso de agentes anestésicos locais do tipo amida. A cistoscopia requerida para administração do BOTOX® pode resultar em perfuração ou dilaceração de qualquer tecido ao longo do trato urinário (uretra, bexiga ou ureter), em obstrução urinária devida a edema temporário da uretra, em retenção urinária, em fraqueza temporária do detrusor pela distensão da bexiga, em sangramento e em infecção.

Estrabismo: BOTOX® não é efetivo no estrabismo paralítico crônico, exceto para reduzir a contratura ao antagonista em conjunto com a correção cirúrgica. A eficácia de BOTOX® em desvios de mais de 50 dioptrias, no estrabismo restritivo, na Síndrome de Duane com fraqueza do reto lateral, a no estrabismo secundário causado por cirurgia pregressa com excesso de redução do antagonista é duvidosa. De modo a comprovar a eficiência, múltiplas injeções ao longo do tempo podem ser requeridas. Durante a administração de BOTOX® para o tratamento do estrabismo, podem ocorrer hemorragias retro-bulbares suficientes para comprometer a circulação da retina e que ocorreram pela penetração da agulha da órbita. É recomendado que um correto instrumental esteja disponível e seja utilizado para o exame e descompressão da órbita. A penetração do globo ocular pelas agulhas também pode ocorrer. Um oftalmoscópio para o diagnóstico desta ocorrência deve estar disponível

Induzir a paralisia em um ou mais músculos extra-oculares pode provocar uma desorientação espacial, visão dupla, ou dificuldade de localização de distâncias. Cobrir o olho afetado pode aliviar estes sintomas.

Distonia cervical: Disfagia é o efeito adverso para comumente relatado após o trata-

mento em pacientes com distonia cervical com todos os tipos de toxinas botulínicas. Pacientes com distonia cervical devem ser informados da possibilidade de experimentarem disfagia que pode ser leve ou grave. A disfagia pode persistir por duas ou três semanas após a injeção, mas tem sido relatado até cinco meses após a injeção. Conseqüente à disfagia pode ocorrer potencialmente aspiração, disfonía e ocasionalmente a necessidade de se instalar alimentação parenteral por sonda nasogástrica. Em casos raros, já foi descrito que a disfagia foi seguida de aspiração, pneumonia e morte. Injeções no músculo elevador da escápula podem estar associadas com o aumento do risco de infecção respiratória alta e disfagia.

A disfagia tem contribuído para o decréscimo da ingestão de água e comida, resultando em perda de peso e desidratação. Pacientes com disfagia sub-clínica podem ter um risco aumentado de experimentar uma disfagia mais grave após uma nova injeção de BOTOX®.

Limitar a dose injetado no músculo esternocleidomastoideo para menos de 100U pode diminuir a ocorrência de disfagia. Pacientes com pequena massa muscular cervical ou pacientes que recebem tratamento bilateralmente sobre os músculos esternocleidomastoideos, tem sido reportados como tendo maior risco de desenvolver quadros de disfagia. A disfagia é atribuída a uma difusão local da toxina em direção a musculatura esofageal.

Pacientes e assistentes devem ser advertidos para procurar cuidados médicos imediatos aos sintomas de dificuldade de deglutição, fala ou respiração.

Espasticidade: BOTOX® é indicado para o tratamento da espasticidade focal e, neste caso, apenas foi estudado em associação com os esquemas padrão de cuidados. BOTOX® não é eficaz para melhorar a amplitude de movimento em articulação afetada por uma contratura sabidamente fixa.

Já houveram raros relatos espontâneos de morte algumas vezes associados a pneumonia aspirativa em crianças com paralisia cerebral grave após o tratamento com BOTOX®. Alguns destes pacientes apresentavam fatores de risco incluindo excessiva debilidade neuromuscular, disfagia, pneumonia aspirativa, convulsões e doenças cardiovasculares. Cuidado deve ser tomado quando tratamos pacientes com significativa debilidade neuromuscular ou com história de pneumonia aspirativa ou doença pulmonar.

Migrânea Crônica: BOTOX® é indicado para a profilaxia das enxaqueças crônicas e refratárias com comprometimento importante da qualidade de vida e das atividades diárias (laborativas, sociais, familiares e de lazer). BOTOX® não está indicado na enxaqueça e outros tipos de cefaléias crônicas e diárias como: cefaléias do tipo tensional crônica, cefaléia cervicogênica, hemcraniana contínua e cefaléia persistente e diária.

Hiperidrose: Causas secundárias de hiperidrose (por exemplo, hipertireoidismo e feocromocitoma), devem ser consideradas para evitar o tratamento da hiperidrose sem o diagnóstico e/ou tratamento da doença de base. A segurança e efetividade de BOTOX® em hiperidrose em outras áreas do corpo não foi estabelecida. Fraqueza dos músculos das mãos e blefaroptose pode ocorrer em pacientes que recebem BOTOX® para o tratamento da hiperidrose palmar e facial respectivamente.

Linhas faciais hipericnéticas: Redução do ato de piscar após a injeção de BOTOX® no músculo orbicular dos olhos pode levar a uma exposição da córnea, defeito epitelial persistente e ulceração de córnea especialmente em pacientes com lesão do VII par craniano. Cuidado deve ser tomado quando se utilizar BOTOX® em pacientes com inflamação no local da injeção, marcada assimetria facial, pose, dermatocalosio excessivo, cicatrizes dérmica profundas, pele sebácea espessa ou substancial inabilidade de diminuição da linhas glabellares devido ao distanciamento físico entre elas.

Precauções e advertências para populações especiais

Uso em Idosos

Estudos clínicos de BOTOX® não incluíram número suficiente de indivíduos com idade acima de 65 anos para determinar se eles respondem diferentemente dos indivíduos mais jovens. Outras experiências clínicas não identificaram diferenças nas respostas entre pacientes idosos e jovens. De modo geral, a escolha da dose para pacientes idosos requer cuidado, recomendando-se iniciar com a dose mais baixa.

Uso Pediátrico

BOTOX® pode ser utilizado em crianças com paralisia cerebral sendo que a posologia deve ser adaptada ao peso corporal (ver Posologia). Não foram relatados eventos adversos graves relacionados ao tratamento na parte de segurança de um estudo aberto (207 pacientes pediátricos com paralisia cerebral, com 2 anos de idade ou mais, tratados com 4U/kg de BOTOX® injetado no(s) músculo(s) gastrocnêmio(s) aproximadamente a cada três meses, durante o período de 1 a 2 anos. A segurança e eficácia em crianças abaixo de 2 anos de idade portadoras de paralisia cerebral não foram estabelecidas.

A segurança e eficácia de BOTOX® não foram estabelecidas no tratamento da hiperidrose em crianças. A segurança e eficácia de BOTOX® no tratamento da hiperatividade neurogênica do detrusor, e, na profilaxia de migrânea crônica, não foram pesquisadas em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Uso durante a Gestação

Gravidez categoria C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista. Gravidez: gravidez categoria C.

Quando BOTOX® foi administrado por via intramuscular durante o período de organogênese em ratos e camundongos o NOEL (no observed effect level) de desenvolvimento foi de 4U/kg. Doses maiores (8 ou 16U/kg) foram associadas com redução no peso corporal e/ou com atraso na ossificação, reversíveis.

Em um estudo sobre variação de doses em coelhos, a injeção diária de 0,125U/kg/dia (6 a 18 dias de gestação) e de 2U/kg (6 e 13 dias de gestação) produziu toxicidade materna grave, abortos e/ou malformações fetais. Doses mais elevadas resultaram em óbito das crias.

Não há estudos adequados bem controlados sobre a administração de BOTOX® em mulheres durante a gravidez. Considerando que os estudos em animais nem sempre são preditivos de resposta humana, BOTOX® somente deve ser administrado durante a gravidez se os potenciais benefícios justificarem o potencial risco 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 que foram observadas em coelhos.

Uso durante a Amamentação

Não existem dados disponíveis sobre a excreção desta droga pelo leite humano. O uso de BOTOX® durante o aleitamento não é recomendado.

Carcinogênese, Mutagênese, Diminuição da Fertilidade

Não foram realizados estudos prolongados em animais a fim de se avaliar o potencial carcinogênico de BOTOX®. Os testes de Ames sobre mutagenicidade microbiana *in vitro*, com ou sem ativação metabólica, em doses tão elevadas quanto 42,9U/placa, utilizando cepas de *Salmonella typhimurium* e de *Escherichia coli*, mostraram que BOTOX® não foi mutagênico. Não foram observados aumentos na média de frequência de mutação nas avaliações *in vitro* de BOTOX® em doses tão elevadas quanto 43,0U/ml (aproximadamente 10 mil vezes maior que a dose máxima prevista para uso clínico, baseada na dose de 360U em indivíduo de 60 kg) com e sem ativação metabólica S9 em células AS52/XPR1 de mamíferos. Não foram produzidas aberrações cromossômicas nos estudos *in vitro* em células de hamster chinês, nas doses elevadas de 43,0U/ml com e sem ativação metabólica. Não foram observados efeitos clastogênicos nos testes micronucleares *in vivo* em camundongos, nas doses de 0,375 e 0,750U/camundongo (aproximadamente 2,4 a 24U/kg).

Efeitos sobre a habilidade de dirigir automóvel e utilizar máquinas

Astenia, fraqueza muscular, tontura, distúrbios visuais já foram reportados após o tratamento com BOTOX®.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O efeito da toxina botulínica pode ser potencializado por antibióticos aminoglicosídicos ou quaisquer outras drogas que interfiram com a transmissão neuromuscular. Os pacientes que fazem uso dessas drogas devem ser cuidadosamente observados quando forem tratados com BOTOX®. Recomenda-se cautela em pacientes tratados com polimixinas, tetraciclina e lincomicina. O uso de relaxantes musculares deve ser feito com cautela, recomendando-se redução da dose inicial do relaxante, ou utilização de drogas de ação intermediária como o vecurônio, em vez dos relaxantes musculares de ação mais prolongada.

O efeito da administração de diferentes sorotipos de neurotoxina botulínica ao mesmo tempo ou com muitos meses de intervalo entre elas é desconhecido. A fraqueza excessiva pode ser piorada com a administração de uma outra toxina botulínica antes da resolução dos efeitos da toxina botulínica administrada previamente.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Em sua embalagem intacta, BOTOX® pode ser conservado tanto em freezer em temperatura de - 5°C ou inferior, ou em geladeira entre 2° e 8° C.

O prazo de validade de BOTOX® encontra-se impresso na embalagem do produto.

Número de lote, data de fabricação e validade: vide embalagem.

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

Após preparo, manter sob refrigeração (2°C a 8°C) por até 3 dias.

BOTOX® é um pó seco congelado a vácuo. Após reconstituição, a solução deve ser livre de partículas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

DEVE SER APLICADO SOMENTE POR MÉDICO PREVIAMENTE TREINADO PARA USO CORRETO DO PRODUTO.

Antes de utilizar o medicamento, confira o nome no rótulo, para não haver enganos. Não utilize BOTOX® caso haja sinais de violação e/ou danificações no laque do frasco-ampola.

Técnica de Diluição

Para reconstituir BOTOX® congelado a vácuo estéril, utilizar solução salina, **sem conservantes**, estéril, injetável.

Aspirar a quantidade necessária de diluente com a seringa apropriada. Injetar o diluente no frasco lentamente, misturando delicadamente (ver tabelas de diluição). Rejeitar o frasco se não houver vácuo, ou seja, quando o vácuo não aspirar o diluente para dentro do frasco - comunique o fabricante. Anotar a data e a hora de reconstituição no espaço reservado no rótulo do frasco.

BOTOX® deve ser administrado dentro de 3 dias (72 horas) após a reconstituição. O BOTOX® reconstituído deve ser uma solução clara, incolor e livre de partículas. Produtos parenterais devem ser inspecionados visualmente para detecção de partículas e alterações de coloração antes da administração, sempre que a solução e o frasco permitirem. **Somente utilizar seringas e agulhas estéreis cada vez que fizer necessária a diluição ou retirada de BOTOX® do frasco.**

Tabela de Diluição para frascos 100 Unidades, e 200 Unidades

Diluente adicionado (cloreto de sódio a 0.9%)	Frasco de 100U Dose Resultante Unidades por 0.1 mL	Frasco de 200U Dose Resultante Unidades por 0.1 mL
0.5 mL	20	40
1 mL	10	20
2 mL	5	10
2,5 mL	4	8
4 mL	2.5	5
8 mL	1.25	2.5
10 mL	1	2

Nota: Essas diluições são calculadas para uma aplicação com volume de 0,1ml. Um au-

LEAVE
BLANK

mento ou diminuição na dose de BOTOX® é também possível com a administração de um volume maior ou menor, de 0,05 ml (50% a menos em uma dose) a 0,15 ml (50% a mais em uma dose).

Reconstituição de BOTOX® para bexiga hiperativa neurogênica

Reconstituir dois frascos de BOTOX® 100 unidades (ou 1 frasco de BOTOX® 200 unidades), cada um com 8mL de solução salina a 0.09% sem conservantes, utilizando uma seringa de 10ml e misturando gentilmente. Passar o conteúdo total das seringas reconstituídas para uma outra seringa de 35ml. Completar nesta seringa com mais 14ml de solução salina a 0.09% sem conservantes, e misturar gentilmente. O volume total obtido será de 30ml contendo 200U de BOTOX®, que poderá ser injetado utilizando esta mesma seringa de 35ml, ou ser transferido para seringas menores, sob técnica asséptica, de acordo com a preferência do médico injetor.

Técnica de Manuseio

A injeção de BOTOX® 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 injetar no paciente podem-se utilizar agulhas calibre 25, 27 ou 30 para os músculos superficiais, e agulha calibre 22 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 BOTOX® tenha um contato mais uniforme com as áreas de inervação do músculo e são especialmente úteis em grandes músculos.

Via de Administração

Para redução da sudorese na hiperidrose, a via é intradérmica e para obtenção de relaxamento muscular nas demais indicações a via é intramuscular. Em determinadas situações o uso da eletromiografia ou técnica da eletroestimulação dos músculos, pode auxiliar na localização apropriada do músculo a ser injetado.

Para tratamento da incontinência urinária causada por bexiga hiperativa neurogênica, a via de administração é intramuscular, no músculo detrusor da bexiga com auxílio de cistoscopia.

Orientação para Descarte

Todos os frascos usados e os equipamentos utilizados devem ser cuidadosamente descartados, conforme é normalmente realizado com todos os detritos de origem médica.

Posologia

As doses recomendadas para BOTOX® OnabotulinumtoxinA - não são apropriadas para uso com outras preparações/ marcas comerciais de toxina botulínica. O método de administração depende das características individuais do paciente, da indicação, da localização e da extensão do comprometimento dos grupos musculares envolvidos.

Níveis de doses ótimas e números de pontos de injeção por músculo não foram ainda estabelecidos para todas as indicações. A dose exata e o número de pontos de injeção devem ser adaptados às necessidades dos pacientes baseado no tamanho, número e localização dos músculos a serem tratados, severidade da doença e presença de fraqueza muscular frente a res-

posta individual dos pacientes em tratamentos prévios.

Posologia por indicação

• Blefarospasmo

A dose inicial recomendada varia de 1,25U a 2,5U, injetada nas regiões medial e lateral do músculo orbicular da pálpebra superior e região lateral do músculo orbicular da pálpebra inferior. O início da ação se manifesta dentro de 3 dias e atinge o pico máximo de uma a duas semanas após a aplicação. O efeito do tratamento dura aproximadamente três meses, e pode ser repetido quando necessário. A dose cumulativa de BOTOX® no período de 3 meses não deve exceder 200 unidades. Evitando a injeção próxima ao elevador da pálpebra superior, pode-se reduzir a possibilidade de aparecer ptose como complicação. Evitando a injeção na pálpebra inferior média, e, assim reduzindo a difusão para o músculo oblíquo inferior, pode-se reduzir a possibilidade de aparecer diplopia como complicação. A dose inicial não deve exceder 25U por olho. Nas sessões de repetição de tratamento, a dose pode ser aumentada até o dobro da dose previamente administrada se a resposta do tratamento inicial for considerada insuficiente (definida como um efeito que dura pouco, menos que dois meses). Por outro lado, na maioria das situações parece que o benefício é mínimo com a injeção de mais de 5U por ponto de injeção.

• Estrabismo

BOTOX® foi desenvolvido para administração nos músculos extra-oculares, utilizando a atividade elétrica obtida através da ponta da agulha injetável, como guia para a aplicação no músculo desejado.

Para preparar o olho para a aplicação, recomenda-se a aplicação de várias gotas de um anestésico local e um descongestionante que devem ser aplicados alguns minutos antes da injeção de BOTOX®.

I - Doses iniciais em unidades (abreviação = U)

Usar a dose mais baixa para desvios menores. Usar doses superiores somente para adultos com desvios maiores.

Para músculos verticais, e para estrabismo horizontal inferior a 20 dioptrias: 1,25U a 2,5U em qualquer músculo.

Para estrabismo horizontal de 20 dioptrias a 50 dioptrias: 2,5U a 5,0U em qualquer

músculo.

Para paralisia persistente do VII par craniano com um mês ou mais de duração: 1,25U a 2,5U no músculo reto medial.

As doses iniciais de BOTOX® promovem a paralisia dos músculos injetados, um a dois dias após a aplicação, aumentando em intensidade durante a primeira semana. A paralisia dura de 2 a 6 semanas e gradualmente desaparece em um período de tempo equivalente. Supercorreções com duração superior a 6 meses têm sido raras.

II - Doses subsequentes para estrabismo recorrente ou residual.

Cerca de metade dos pacientes requerem doses subsequentes devido à resposta paralisia inadequada do músculo à dose inicial ou devido a fatores mecânicos, tais como desvios grandes ou limitações, ou devido à ausência de fusão motora binocular para estabilizar o alinhamento. Recomenda-se que os pacientes sejam re-examinados, entre 7 a 14 dias após cada injeção, para verificar os resultados de efeito da dose. Pacientes apresentando paralisia adequada do músculo desejado e que requerem injeções subsequentes, devem receber uma dose comparável à dose inicial.

Para pacientes com paralisia incompleta do músculo desejado, as doses adicionais podem ser até duas vezes maiores que a dose inicial administrada previamente. Injeções subsequentes não devem ser administradas até que os efeitos da dose anterior tenham sido dissipados, o que é demonstrado pela movimentação dos músculos injetados ou adjacentes a esse. O intervalo mínimo entre as injeções deve ser de três meses.

A dose máxima recomendada para qualquer músculo é de 25U. Recomenda-se que a variação de volume para todas as aplicações referentes a estrabismo situe-se entre 0,05 ml a 0,15 ml.

• Espasticidade

Espasticidade associada ao acidente vascular cerebral: Em estudos científicos clínicos abertos e controlados as doses utilizadas para músculos individualizados chegaram a 400U, como dose total, por sessão de tratamento. Em estudos abertos controlados e não controlados, usualmente foram utilizadas 200-240 unidades no punho a músculos flexores divididas entre os músculos selecionados e tratados em cada sessão de tratamento.

Em estudos clínicos controlados, a melhora no tônus muscular ocorre com duas semanas com o pico de efeito geralmente visto entre a quarta e a sexta semana. Em trabalhos abertos, não controlados de seguimento muitos pacientes são re-injetados após um intervalo de 12 a 16 semanas, quando os efeitos sobre o tônus muscular diminuem. Estes pacientes recebem até quatro injeções com uma dose cumulativa de 960 unidades durante 54 semanas. Se for considerado apropriado pelo médico, a repetição da dose pode ser administrada quando os efeitos da injeção anterior tiver diminuído. Re-injeções não devem ser realizadas com intervalo menor que 12 semanas. O grau e o padrão muscular de espasticidade na hora da re-injeção poderão ditar a necessidade de alteração das doses de BOTOX® e dos músculos a serem injetados. A menor dose efetiva deve ser utilizada.

A seguir é apresentada a orientação geral de doses para a injeção de BOTOX® (no tratamento da espasticidade dos membros superiores associada ao acidente vascular cerebral ou traumatismo craniano:

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

Espasticidade relacionada à paralisia cerebral (pediátrica): A identificação das metas de tratamento e da responsabilidade específica dos músculos nos padrões espásticos, necessitam ser determinadas antes da injeção de BOTOX®. É necessário o exame clínico dos músculos em um padrão de espasticidade focal e o uso da eletroneuromiografia, ultrassonografia ou eletroestimulação pode ajudar a acerbá-la do procedimento de injeção de BOTOX®.

Em estudos clínicos a dose por músculo variou de 0.5-2U/Kg de peso corporal para membros superiores e de 2.0-4.0U/Kg de peso corporal para membros inferiores por sessão de tratamento. Para o tratamento da deformidade em pé equino, a dose total chegou a 4U/kg ou 200U (o que é uma pequena quantidade) dividida em dois pontos de aplicação em cada cabeça do músculo gastrocnêmio lateral e medial. Em outros músculos, a dose por músculo variou de 3.0-8.0U/Kg de peso corporal não excedendo 300U divididas entre os músculos selecionados em todas as sessões de tratamento. No seguimento dos resultados de um injeção no músculo gastrocnêmio, um possível envolvimento dos músculos tibial anterior e posterior pode ser visto e assim surgir a necessidade de um tratamento adicional no sentido de melhorar a posição do pé e do tornozelo na fase de balanço e apoio da marcha.

A Tabela abaixo pretende mostrar uma guia de doses para a injeção de Botox® no tratamento da espasticidade focal em crianças acima de 2 anos de idade. A dose máxima total é de 8U/Kg de peso corporal até o máximo de 300U divididas entre os músculos a serem tratados em qualquer sessão de tratamento.

Músculos do membro superior	Dosagem em unidades/kg/ músculo	Número de injeções por músculo
Bíceps braquial	0.5 - 2.0	2-4 pontos
Braquial	0.5 - 2.0	1-2 pontos
Braquioradial	0.5 - 2.0	1-2 pontos
Flexor ulnar do carpo	0.5 - 2.0	1-2 pontos
Flexor radial do carpo	0.5 - 2.0	1-2 pontos
Pronador redondo	0.5 - 2.0	1-2 pontos

Pronador quadrado	0,5 - 2,0	1-2 pontos
Flexor profundo dos dedos	0,5 - 2,0	1 ponto
Flexor superficial dos dedos	0,5 - 2,0	1 ponto
Flexor longo do polegar	0,5 - 2,0	1 ponto
Flexor curto do polegar	0,5 - 2,0	1 ponto
Oponente do polegar	0,5 - 2,0	1 ponto
Adutor do polegar	0,5 - 2,0	1 ponto
Músculos do membro inferior	Dosagem em unidades/kg/ músculo	Número de injeções por músculo
Adutores de quadril (adutor longo, adutor curto, adutor maior, isquiotibial medial)	4,0	2 pontos
Gastrocnêmio medial	2,0	1-2 pontos
Gastrocnêmio lateral	2,0	1-2 pontos

A melhora clínica geralmente ocorre dentro das duas primeiras semanas após a injeção. A repetição das doses deve ser administrada quando os efeitos clínicos da dose anterior tiverem diminuído, mas tipicamente não antes de três meses de intervalo entre as injeções. O grau de espasticidade muscular na época da re-injeção poderá determinar a necessidade de alteração das doses de Botox® e dos músculos a serem injetados.

• Distonias

Espasmo hemifacial: Pacientes com espasmo hemifacial ou distúrbio do VII par craniano devem ser tratados do mesmo modo descrito para o blefarospasmo unilateral. Injeções adicionais podem ser necessárias no corrugador, zigomático maior, orbicular da boca, e/ou outros músculos conforme a extensão do espasmo.

A dose cumulativa de BOTOX® no período de 3 meses não deve exceder 200 unidades.

Distonia cervical: têm 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 uma ou mais injeções de BOTOX® nos músculos esternocleidomastoide, elevador da escápula, escaleno, esplênio da cabeça e/ou trapézio.

Em estudos clínicos controlados, as doses variaram entre 95U e 360U (com média aproximada de 240U). Assim como para qualquer medicamento, a dose inicial em um paciente comum deve corresponder à dose eficaz mais baixa possível. Não mais do que 50 unidades aplicadas em cada ponto de injeção. Limitando-se o total de dose injetada no músculo esternocleidomastoide em 100U ou menos, pode-se diminuir a ocorrência de disfagia. O número ótimo de pontos de injeção é dependente do tamanho do músculo da ser injetado.

A melhora clínica geralmente ocorre dentro das duas primeiras semanas após a injeção. O benefício clínico máximo geralmente ocorre aproximadamente em seis semanas após a injeção. Intervalo de tratamento menor que 3 meses não é recomendado. A duração do efeito terapêutico relatado nos estudos clínicos apresentou variação substancial (de 2 a 32 semanas), com uma duração típica de aproximadamente 12 a 16 semanas, dependendo da doença e da resposta individual do paciente.

• Hiperidrose

Hiperidrose axilar: A dose inicial recomendada é de 50U por área hiperidrotica de cada axila, injetadas em plano intradérmico com 2,5 a 5U por injeção, distribuídas em múltiplos pontos (10 a 15) e distando 1-2 cm entre si. Estas doses e pontos são sugeridos para a diluição de 100U em 4 ml (ver tabela de diluição) de solução fisiológica 0,9% sem conservantes. A área hiperidrotica pode ser determinada utilizando testes padronizados como o Teste de Minor (teste do iodo-amido). Cada dose é injetada aproximadamente a 2 mm de profundidade com a agulha angulada a 45° em relação à superfície da pele, com o bisel voltado para cima, a fim de minimizar perdas e assegurar que a aplicação seja intradérmica.

A melhora clínica geralmente ocorre dentro da primeira semana após a injeção. A duração média da resposta é de 7,5 meses após a primeira injeção com 50 unidades por axila, baseado na solicitação de pacientes por um novo tratamento e no teste da gravimétrico ao menos 50% do valor pré tratamento. A repetição da injeção de BOTOX® pode ser realizada quando os efeitos clínicos da primeira injeção declinarem e o médico considerar a necessidade do re-tratamento. As injeções não devem ser aplicadas com intervalos menores que 3 meses.

Hiperidrose palmar: As injeções palmares podem ser dolorosas para alguns pacientes. A anestesia utilizada em estudos preliminares abertos publicados incluiu um creme anestésico tóxico, ou anestesia local, tal como bloqueio dos nervos ulnar e mediano.

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

BOTOX® deve ser reconstituído com solução salina estéril a 0,9% sem conservantes com diluição sugerida de 2U/0,05 ml por ponto em plano intradérmico. A aplicação deve ser distribuída uniformemente por toda a área hiperidrotica distando 1-2 cm entre si com agulha calibre 30.

Em publicações de estudos preliminares, abertos, foram relatadas doses variando entre aproximadamente 50 a 150 Unidades por palma. A dose total por palma pode ser modificada com base no tamanho da mão e ou resultados de aplicações anteriores. As injeções mais profundas, além das camadas subdérmicas, podem aumentar o risco de fraqueza muscular. Dispositivos pressurizados, sem agulhas (tais como o Dermojet®, Robins Instruments, Inc.) não são recomendados, pois podem diminuir a eficácia e podem causar efeitos colaterais, tais como hematomas e/ou danos aos nervos locais.

A repetição das injeções para a hiperidrose palmar não devem ser feitas mais frequentemente do que a cada três meses.

• Linhas Hiperinélicas ou de Expressão

BOTOX® deve ser reconstituído com solução salina estéril a 0,9% sem conservantes (50U/1,25ml ou 100U/2,5 ml) é injetado usando uma seringa estéril de 30 gauges em plano intramuscular. A dose e o número de pontos de injeção devem ser adaptados

às necessidades dos pacientes, baseados em suas características e localização dos músculos a serem tratados (ver tabela de diluição).

Para reduzir a incidência de ptose como complicação, evitar a injeção próxima do músculo elevador da pálpebra superior. As injeções mediais no corrugador devem ser feitas pelo menos 1 cm acima da crista óssea supra-orbital. De modo geral não são recomendados intervalos menores que 3 meses entre as aplicações. A duração de efeito é de aproximadamente 3-4 meses na maioria dos pacientes, mas já foi relatado efeitos de até 6 meses em alguns pacientes.

• Incontinência urinária causada por bexiga hiperativa neurogênica

BOTOX® reconstituído é injetado por via intramuscular no músculo detrusor com o auxílio de um cistoscópio flexível ou rígido. A bexiga deve ser instilada com solução salina suficiente para proporcionar visualização adequada para realizar as injeções. Pode ser utilizada uma lavagem com anestésico local (por exemplo, lidocaína) ou sedação, para facilitar as injeções para pacientes que apresentam problemas para tolerar o procedimento (ex., espasticidade, disreflexia autonômica, etc). O anestésico local ou a sedação devem ser administrados conforme rotina do especialista. A dose recomendada de 200U de BOTOX® é injetada sob visualização cistoscópica direta nas paredes do músculo detrusor e cúpula, evitando o trígono e a base vesical. A agulha deve ser inserida no músculo detrusor com aproximadamente 2 mm de profundidade, e devem ser aplicadas 30 injeções de 1ml cada, com espaços de aproximadamente 1 cm entre elas.

Depois da aplicação das injeções, a solução salina utilizada para visualização das paredes da bexiga deve ser imediatamente drenada. No estudo clínico de fase II patrocinado pela Allergan, foi observada melhora clínica significativa dentro de 2 semanas após tratamento com dose única e os efeitos do tratamento foram evidenciados durante todo o estudo (6 meses).

A repetição da injeção de BOTOX® pode ser realizada quando os efeitos clínicos da primeira injeção declinarem e o médico considerar a necessidade do re-tratamento. As injeções devem obedecer o intervalo o mais longo possível, e não devem ser aplicadas com intervalos menores que 3 meses.

• Profilaxia de migrânea crônica

A diluição recomendada para tratamento profilático de migrânea crônica é de 100 unidades/ 2ml, com a concentração final de 5 unidades por 0,1ml. (ver Tabela de diluição). As injeções devem ser distribuídas em 7 áreas musculares específicas da cabeça/pescoço conforme especificado na Tabela abaixo.

Uma agulha de 2,5 cm pode ser necessária para a região do pescoço para pacientes com pescoço grosso. Com exceção para o músculo procer, que pode ser injetado através de 1 ponto na região medial do músculo, todos os outros músculos devem ser injetados como indicado abaixo, com metade dos pontos aplicados à esquerda e metade à direita na cabeça e no pescoço. A recomendação para os casos de re-tratamento é de 12 semanas. Se houver um ponto localizado de dor predominante, injeções adicionais de um ou ambos os lados podem ser administradas em até 3 grupos musculares específicos (occipital, temporal, e trapézio), até a dose máxima de cada músculo como indica a tabela abaixo.

Dose requerida por local de aplicação nos músculos da cabeça e do pescoço

Área muscular (Cabeça/pescoço)	Número de Unidades por músculo (número de locais de injeção) ^a		
	Esquerdo	Direito	Total
Frontal	10U (2 locais)	10U (2 locais)	20U (4 locais)
Corrugador	5U (1 local)	5 (1 local)	10U (2 locais)
Procer	--	--	5U (1 local)
Occipital	15U (3 locais) a 20U (4 locais)	15U (3 locais) a 20U (4 locais)	30U (6 locais) a 40U (8 locais)
Temporal	20U (4 locais) a 25U (5 locais)	20U (4 locais) a 25U (5 locais)	40U (8 locais) a 50U (10 locais)
Trapézio	15U (3 locais) a 25U (5 locais)	15U (3 locais) a 25U (5 locais)	30U (6 locais) a 50U (10 locais)
Grupo muscular Cervical paraespinal	10U (2 locais)	10U (2 locais)	20U (4 locais)
Total mínimo	--	--	155U (31 locais) a 195U (39 locais)

(a) o volume da injeção em cada local deve ser de 0,1ml e a dose em cada local é de 5U de BOTOX.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações Adversas Gerais

Em geral as reações adversas ocorrem dentro dos primeiros dias após a injeção e embora geralmente sejam transitórias, podem apresentar duração de vários meses, ou em raros casos, mais longa.

A fraqueza muscular representa uma ação farmacológica esperada da toxina botulínica no tecido muscular. Entretanto, também ocorreu fraqueza de músculos adjacentes e/ou músculos distantes, devido à difusão da toxina.

Conforme esperado para qualquer procedimento injetável, dor no local de aplicação, inflamação, parestesia, hipoestesia, sensibilidade anormal à compressão, intumescimento/edema, eritema, infecção localizada, hemorragia e/ou ardor foram associados com a injeção. Dor não relacionada com a punção e/ou ansiedade, podem resultar em resposta vaso vago, incluindo hipotensão sintomática transitória e síncope.

Reações adversas - frequência por indicação

Os parâmetros de frequência das reações adversas para cada indicação são definidos como: Muito comum (> 1/10), Comum (> 1/100 e < 1/10), Incomum (> 1/1.000 e < 1/100), Rara (> 1/10.000 e < 1/1.000) e Muito rara (< 1/10.000).

Blefarospasmo/espasmo hemifacial

Os dados agrupados de estudos clínicos controlados e abertos envolvendo 1732 pacientes tratados com BOTOX® mostraram o relato das seguintes reações adversas:

Muito Comum: ptose palpebral.
Comuns: ceratite superficial puntiforme, lagoftalmos, olho seco, irritação ocular, fotofobia, equimoses e aumento de lacrimação.
Incomuns: ceratite, ectrópio, diplopia, entropião, borramento de visão, tontura, erupção cutânea, paralisia facial, cansaço.
Raras: edema palpebral.
Muito Raras: ceratite ulcerativa, defeito epitelial corneal, perfuração da córnea.

Estrabismo

Os dados de segurança obtidos dos estudos clínicos envolvendo 2058 pacientes tratados com BOTOX® mostraram o relato das seguintes reações adversas:

Muito Comuns: ptose palpebral, distúrbios do movimento ocular.

Incomuns: hemorragias retrobulbares, perfuração do olho, pupila de Holmes-Adie.

Raras: hemorragia vítrea.

Distonia Cervical

Os dados de segurança obtidos dos estudos clínicos controlados com placebo, duplo-mascarados, envolvendo 231 pacientes tratados com BOTOX® mostraram o relato das seguintes reações adversas:

Muito Comuns: disfagia, fraqueza muscular e dor local.

Comuns: tontura, hipertonia, hipoestesia, astenia, sonolência, síndrome gripal, mal estar geral, boca seca, náusea, cefaleia, rigidez musculoesquelética, rinite e infecção das vias aéreas superiores.

Incomuns: dispneia, diplopia, febre, ptose palpebral.

Paralisia cerebral pediátrica

Espasticidade dos membros superiores: foram relatados os seguintes eventos adversos em crianças tratadas para espasticidade dos membros superiores, envolvendo 74 pacientes:

Muito Comuns: desconforto no local da injeção.

Comuns: gripe, pneumonia, inabilidade, hipocinesia, fraqueza muscular, espasmos musculares, dedo em gatilho, polaciúria, vômitos, deslocamento articular, quedas, contusão, ardor no local da injeção, dor no local da injeção.

Espasticidade dos membros inferiores: os dados de segurança obtidos de dois estudos clínicos randomizados, controlados com placebo, duplo-mascarados, e um estudo de extensão aberto, envolvendo aproximadamente 304 pacientes tratados com BOTOX® mostraram o relato das seguintes reações adversas:

Muito Comuns: infecção viral, infecção no ouvido.

Comuns: sonolência, distúrbio da marcha, parestesia, exantema, mialgia, fraqueza muscular, dor nas extremidades, incontinência urinária, quedas, mal estar geral, dor no local da injeção e astenia.

Espasticidade focal associada com acidente vascular cerebral

Os dados de segurança obtidos de estudos clínicos duplo-mascarados e abertos, envolvendo 339 pacientes tratados com BOTOX® mostraram o relato das seguintes reações adversas:

Comuns: equimose, dor na extremidade, fraqueza muscular, hipertonia e dor no local da injeção, febre, síndrome gripal.

Incomuns: hipoestesia, artralgia, astenia, dor, bursite, dermatite, cefaleia, hipersensibilidade no local da injeção, mal estar geral, náusea, parestesia, hipotensão ortostática, prurido, exantema.

Hiperidrose

Os dados de segurança obtidos de estudos clínicos duplo-mascarados e abertos, envolvendo 397 pacientes tratados com BOTOX® mostraram o relato das seguintes reações adversas:

Muito Comuns: dor no local da injeção.

Comuns: cefaleia, parestesia, ondas de calor, náusea, hiperidrose em regiões não tratadas, odor anormal na pele, prurido, nódulo subcutâneo, alopecia, dor na extremidade, dor, edema no local da injeção, hemorragia no local da injeção, hipersensibilidade no local da injeção, irritação no local da injeção, astenia.

Nota: foi relatado aumento na sudorese não axilar em 4,5% dos pacientes dentro de um mês após a injeção, sem um padrão com relação aos locais anatômicos afetados. Houve desaparecimento em aproximadamente 30% dos pacientes dentro de quatro meses.

Bexiga hiperativa

Os dados de segurança de um estudo clínico de Fase II envolvendo 38 pacientes tratados com BOTOX® mostrou o relato das seguintes reações adversas:

Muito Comuns: infecção do trato urinário e dor no local da injeção.

Comuns: hematúria.

Além disso, foram relatadas na literatura: retenção urinária, fraqueza muscular, dor pélvica e disúria.

Linhas faciais hiperpélicas

Linhas glabellares

Os dados de segurança obtidos de estudos clínicos multicêntricos, duplo-mascarados, controlados com placebo, envolvendo 405 pacientes tratados com BOTOX®, mostraram o relato das seguintes reações adversas:

Comuns: cefaleia, parestesia, ptose palpebral, náusea, eritema, tensão na pele, fraqueza muscular, dor facial, edema no local da injeção, equimose, dor no local da injeção, irritação no local da injeção.

Linhas frontais

Os dados de segurança obtidos de estudos clínicos mostraram as seguintes reações adversas:

Muito Comuns: cefaleia, edema palpebral, ardor no local da injeção, prurido no local da injeção e dor facial.

Rugas periorbitais:

Os dados de segurança obtidos de estudos clínicos mostraram as seguintes reações adversas:

Muito Comuns: ardor no local da injeção.

Comuns: cefaleia, ptose palpebral, dor facial.

Rara: diplopia, fraqueza muscular.

Migrânea Crônica

Os dados de segurança obtidos de estudos clínicos duplo-mascarados controlados

com placebo, envolvendo 687 pacientes tratados com BOTOX® mostraram o relato das seguintes reações adversas:

Comuns: dor na nuca, cefaleia, migrânea, ptose palpebral, rigidez musculoesquelética, fraqueza muscular, dor no local da injeção, mialgia, dor musculoesquelética, parestesia facial, prurido, espasmo muscular, tensão muscular, erupção cutânea.

Incomum: disfagia, dor na pele, dor no maxilar.

Experiência pós-comercialização

Raras: houve raros relatos espontâneos de óbito, algumas vezes associado com disfagia, pneumonia e/ou outra debilidade significativa, após o tratamento com a toxina botulínica. Também foram relatadas reações graves e/ou reação de hipersensibilidade imediata, bem como outras manifestações de hipersensibilidade incluindo urticária, edema de tecidos moles e dispnéia. Algumas dessas reações foram relatadas após o uso de BOTOX®, tanto isoladamente quanto juntamente com outros produtos associados com reações semelhantes. Muito raras: foi relatado um caso de anafilaxia fatal no qual o paciente foi a óbito após ter recebido uma injeção de BOTOX® diluído com 5ml de lidocaína a 1%. A relação causal do BOTOX®, da lidocaína ou de ambos não pode ser determinada de modo confiável. Houve também relatos de eventos adversos envolvendo o sistema cardiovascular, incluindo arritmia e infarto do miocárdio, alguns com evolução fatal após o tratamento com BOTOX®. Alguns desses pacientes apresentavam fatores de risco cardiovascular incluindo doença cardiovascular. Foram também relatados: início de convulsões ou convulsões recorrentes após o tratamento com BOTOX®. Foi relatado muito raramente, glaucoma de ângulo fechado após o tratamento de blefarospasmo com BOTOX®.

Os seguintes outros eventos adversos foram relatados desde que a droga foi comercializada: dor abdominal, diarreia, vômitos, febre, anorexia, borramento de visão, distúrbio visual, hipoacusia, zumbido, vertigem, paralisia facial, parestesia facial, plexopatia braquial, radiculopatia, síncope, hipoestesia, mal estar geral, mialgia, miastenia gravis, parestesia, eritema multiforme, prurido, dermatite psoriásica, hiperidrose, e alopecia incluindo madarose.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país (Profilaxia em adultos de migrânea crônica) e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo 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

Superdosagem para BOTOX® é um termo relativo e depende da dose total injetada, local de injeção e propriedades dos tecidos subjacentes aos injetados. Os sinais e sintomas de superdosagem podem não ser percebidos imediatamente após a injeção. Doses excessivas podem produzir paralisia neuromuscular local, ou à distância, generalizada e profunda. Se injeção acidental, ingestão oral ou superdosagem forem consideradas, o paciente deve ser clinicamente monitorado por até várias semanas visando detectar a evolução de sinais e sintomas de fraqueza muscular, os quais podem ser locais ou distantes do local de aplicação e podem incluir 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 da orofaringe e esôfago for afetada, pode ocorrer aspiração levando à pneumonia aspirativa. Se os músculos respiratórios tornarem-se paralisados ou suficientemente enfraquecidos, entubação 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.

Reg. ANVISA/MS - 1.0147.0045

Farm. Resp.: Dra. Flávia Regina Pegorer

CRF-SP nº 18.150



Fabricado por: Allergan Pharmaceuticals Ireland
Westport - Irlanda

Registrado por:

ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Av. Dr. Cardoso de Melo, 1855 Bloco 1 - 13º andar - Vila Olímpia

São Paulo - CEP 04548005

CNPJ: 43.426.626.0001-77

Importado e Distribuído por:

ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Guarulhos - SP

® Marca Registrada

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800-17-4077

Discagem Direta Gratuita

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em (20/06/2011).



Papel Reciclável