

XEOMIN®

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

PÓ LIÓFILO INJETÁVEL

toxina botulínica A 100 U

BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Xeomin®

toxina botulínica A

APRESENTAÇÃO:

Pó liófilo para solução injetável

Frasco ampola com 100 unidades DL₅₀. Cartucho com 1 frasco ampola.

VIA IM

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada frasco ampola contém:

toxina botulínica A (150 kDa), isenta de complexos proteicos: 100 unidades DL₅₀*

Excipientes: sacarose e albumina humana.

* Uma unidade corresponde à dose letal média (DL₅₀) quando o produto reconstituído é injetado intraperitoneamente em ratos sob condições definidas.

Devido à diferença no teste de DL₅₀, estas unidades são específicas para o XEOMIN® e não são intercambiáveis com outras preparações de toxina botulínica.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES:

XEOMIN® é destinado ao tratamento sintomático do blefarospasmo e da distonia cervical com componente rotacional predominante (torcicolo espasmódico) em adultos e espasticidade dos membros superiores em adultos.

XEOMIN® também está indicado para a melhora temporária da aparência das linhas faciais hipercinéticas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

ESTUDO COM XEOMIN® EM BLEFAROSPASMO

Foi realizado estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo cego com XEOMIN® e produto de referência em 300 pacientes com idade entre 18 e 75 anos de idade, originados de 42 hospitais localizados na Europa e Israel^{2,3}.

Concluíram que os efeitos do produto XEOMIN® em blefarospasmo avaliados neste estudo multicêntrico demonstrou que os objetivos primários foram plenamente atingidos. Os resultados confirmam eficácia clínica e funcional no tratamento do blefarospasmo.

EFICÁCIA DO XEOMIN® NO TORCICOLO ESPASMÓDICO

O estudo da eficácia do XEOMIN® no tratamento do torcicolo espasmódico foi o maior estudo multicêntrico, duplo cego e randomizado realizado com toxina botulínica até o presente momento^{1,2}. Foram recrutados 463 pacientes com idade entre 18 e 75 anos em 51 centros distribuídos pela Europa e Israel.

A avaliação clínica global feita pelos pacientes e médicos que acompanharam o tratamento foi considerada altamente positiva.

O produto XEOMIN® que representa uma nova preparação de toxina botulínica A demonstrou ser eficaz e bem tolerado no tratamento do torcicolo espasmódico.

Referência bibliográfica

1. BENECKE R. *et al.* A new Botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. *Neurology*, v.64, p.1949, 2005.
2. JOST W. *et al.* Botulinum Neurotoxin Type A Free of Complexing Proteins (XEOMIN®) in Focal Dystonia. *Drugs* 2007; 67(5): 669-683
3. ROGGENKÄMPER P. *et al.* Efficacy and safety of a new Botulinum toxin type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm. *Journal of Neural Transmission*, v.113, p.303-312, 2006.

EFICÁCIA DE XEOMIN® EM ESPASTICIDADE

Espasticidade após acidente vascular cerebral (AVC). Em um estudo clínico (duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico, número EudraCT 2005-003951-11) realizado em pacientes com espasticidade dos membros superiores após AVC, 148 pacientes foram randomizados para receberem XEOMIN® (N=73) ou placebo (N=75), de acordo com as recomendações de dose para o tratamento inicial apresentada na posologia da bula. Os participantes tinham um histórico de AVC (\geq 6 meses desde o último episódio) e apresentavam espasticidade focal no pulso e nos dedos com um escore de \geq 2 na Escala Ashworth para os flexores do pulso e dos dedos.

Conforme determinação do parâmetro de eficácia primária (taxa de resposta dos flexores do pulso de acordo com a escala Ashworth na semana 4, resposta definida como melhora de pelo menos 1 ponto nos 4 pontos da escala Ashworth), os pacientes tratados com XEOMIN® (taxa de resposta: 68,5%) tiveram uma probabilidade 3,97 vezes maior de resposta em relação aos pacientes tratados com placebo (taxa de resposta: 37,3%, 95% IC: 1,90-8,30; p <0,001, população ITT) (KANOVSKY P, Clin Neuropharm 2009; 32 (5): 259-265).

Espasticidade de diversas etiologias. Em um estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado, observador-cego, paralelo, número EudraCT 2006-003036-30, a eficácia e a segurança de XEOMIN®, usando duas diluições diferentes (20 U/mL e 50 U/mL), foram avaliadas em pacientes com espasticidade dos membros superiores causada por diversas etiologias. Cento e noventa e dois pacientes adultos com espasticidade de membros superiores (com ou sem tratamento prévio) causada por AVC, lesão cerebral, paralisia cerebral ou esclerose múltipla participaram do estudo em 32 centros na Europa.

O objetivo primário do estudo foi demonstrar a eficácia do tratamento com XEOMIN® na espasticidade de diversas etiologias em termos de análise de responsivos. A resposta foi definida como a redução de pelo menos um ponto na Escala de Avaliação de Incapacidade (EAI) para o alvo terapêutico primário desde o período basal até 4 semanas.

Uma resposta ao tratamento foi observada na semana 4 em 95 pacientes (57,6%; n=165) na avaliação PPS (*per protocol set*). A melhora foi verificada em 51 pacientes (63,0%) no grupo 20 U/mL e 44 pacientes (52,4%) no grupo 50 U/ml. A diferença na proporção de respostas entre os dois grupos de tratamento foi de 10,6% (95% CI -4,4, 24,9), mostrando a não inferioridade da diluição 20 U/ml em relação à diluição 50 U/mL (BARNES M, Acta Neurol Scand. 2010 Apr 26. [Epub ahead of print]).

EFICÁCIA DO XEOMIN® NAS LINHAS FACIAIS HIPERCINÉTICAS

Durante o desenvolvimento clínico de XEOMIN®, grandes estudos clínicos prospectivos, randomizados, duplo-cegos, controlados e multicêntricos foram realizados em adultos para o tratamento de linhas faciais hipercinéticas. Nesses estudos, no total, foram incluídos 1591 pacientes com linhas/rugas glabulares e periorbitárias laterais.

Segundo as variáveis de eficácia mais utilizadas, os resultados globais mostram que os grupos tratados com XEOMIN® apresentaram taxa de resposta significativamente superior em todos os estudos comparativos com placebo. [Carruthers A, Protocol MRZ 60201-0724 (IND number 100288, data on file); Eccleston D, Protocol MRZ 60201-0617 (EudraCT number 2006-005396-17, data on file); Flynn T, Protocol MRZ 60201-0527 (IND number 100288, data on file); Hanke W, Protocol MRZ 60201-0741 (IND number 100288, data on file); Rzany B, Protocol MRZ 60201-0520 (EudraCT number 2005-004416-78, data on file)].

Além disso, um estudo comparativo em linhas glabulares confirmou a não inferioridade de XEOMIN® em relação ao produto comparativo contendo o complexo de toxina botulínica A convencional (900 kDa), já demonstrada em estudos prévios para indicações neurológicas, e comprovou a sua eficácia, com taxa de resposta de até 96,4%. [Sattler G, Protocol MRZ 60201 /GL /3002 (EudraCT number 2008-002713-40; data on file)].

Além destes estudos, podemos citar também um estudo nacional, fase III, unicêntrico, que avaliou o uso de XEOMIN® para as rugas de expressão do terço superior da face, em 101 pacientes, com rugas de expressão de leves a severas, durante máxima contração muscular, em regiões frontal, periorbital e glabellar. A avaliação de segurança foi realizada pela descrição de todos os eventos adversos reportados pelas pacientes ou pelos investigadores. Foi feita avaliação das rugas por três examinadores independentes, além das pacientes, e as pacientes responderam também a um questionário de Qualidade de Vida em Dermatologia. XEOMIN® mostrou ser um tratamento efetivo e seguro para o tratamento das rugas de expressão do terço superior da face, com altas taxas de satisfação reportadas pelas pacientes. Houve um impacto positivo na qualidade de vida, medida pela melhora observada nas respostas ao questionário. (Talarico S, Ventura Karin F, Hassun Karime M, Macedo Fernando S, Parada Meire B, et al. (2011) Incobotulinumtoxina is Effective and Safe for Treating Expression Wrinkles in the Upper Third of the Face: A Phase III, Open-Label Clinical Study. J Clin Exp Dermatol Res 2:134).

Outro estudo importante a ser citado é o Consenso sobre o uso de toxina botulínica. Neste, foram publicadas orientações de consenso sobre as doses para uso da toxina em Medicina Estética. Foi feita a comparação entre as três toxinas aprovadas para uso estético nos Estados Unidos, entre elas o XEOMIN®. Foram padronizadas doses de aplicação em diferentes indicações para tratamento de linhas do terço superior e inferior da face, comparando as doses necessárias para cada uma das três apresentações. Ou seja, além das regiões tradicionais de aplicação em terço superior da face, foram determinadas as doses para aplicação em região perioral, rugas de comissura oral, rugas do mento e do pescoço, entre outras. Foram citados os principais efeitos colaterais e complicações, bem como as boas práticas para minimizar a chance de ocorrerem estas intercorrências. (Carruthers J, Fournier N, Kerscher, M, Ruiz-Avila, J, Almeida, ART. The Convergence of Medicine and Neurotoxins: A Focus on Botulinum

3. CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A toxina botulínica A bloqueia a transmissão colinérgica na junção neuromuscular pela inibição da liberação de acetilcolina. As terminações nervosas da junção neuromuscular não mais respondem aos impulsos nervosos e a liberação de neurotransmissores é impedida (desnervação química). A recuperação da transmissão do impulso é restabelecida pela formação de novas terminações nervosas e placa motora terminal.

O mecanismo de ação pelo qual a toxina botulínica A exerce seu efeito na terminação nervosa colinérgica pode ser descrito por um processo de três passos sequenciais, o qual inclui os seguintes passos:

1. Ligação nas terminações nervosas colinérgicas
2. Entrada ou internalização no terminal nervoso e
3. Inibição da liberação da acetilcolina pelo envenenamento intracelular dentro da terminação nervosa.

A cadeia pesada da toxina botulínica A se liga com uma excepcional alta seletividade e afinidade aos receptores apenas encontrados nos terminais colinérgicos. Após a internalização da neurotoxina, a cadeia leve quebra especificamente uma proteína alvo (SNAP 25), que é essencial para a liberação da acetilcolina.

A recuperação após a injeção normalmente ocorre dentro de 3-4 meses, quando os terminais nervosos restabelecem e se reconectam com a placa motora.

Farmacocinética

a) Características gerais da substância ativa

Os estudos clássicos de cinética e distribuição não podem ser conduzidos com a toxina botulínica A, porque a substância ativa é aplicada em pequenas quantidades (picogramas por injeção) e porque ela se liga muito rapidamente e irreversivelmente aos terminais nervosos colinérgicos.

A toxina botulínica natural é um complexo de alto peso molecular, que, além da neurotoxina (150 kDa), contém outras proteínas não tóxicas, como hemaglutinina e não hemaglutininas. Em contraste com os preparados convencionais de toxina botulínica A com complexo proteico, XEOMIN® contém neurotoxina pura (150 kDa) sendo isento de complexo proteicos.

Assim como muitas outras proteínas com este tamanho, a toxina botulínica A tem mostrado submeter-se a transporte axonal retrogradado após injeção intramuscular. Contudo não foi encontrada passagem transsináptica retrocedente da atividade da toxina botulínica A no sistema nervoso central.

O receptor-ligado da toxina botulínica A é endocitado no terminal nervoso, primeiramente para alcançar o seu alvo (SNAP 25) e será eventualmente degradado intracelularmente. As moléculas de toxina botulínica A livres na circulação, que não foram ligadas aos receptores dos terminais nervosos pré-sinápticos colinérgicos, serão fagocitadas ou pinocitadas e degradadas como qualquer outra proteína livre na circulação.

b) Distribuição da substância ativa em pacientes

Estudos farmacocinéticos em humanos com XEOMIN® não foram realizados pelas razões detalhadas acima.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade a substância ativa toxina botulínica A ou a algum dos demais componentes de XEOMIN®.
- Distúrbio generalizado da atividade muscular (por exemplo: Myasthenia gravis, síndrome Lambert-Eaton).
- Presença de infecção ou inflamação no local proposto da injeção.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Efeitos indesejáveis podem ocorrer por injeções mal localizadas de toxina botulínica A que paralisam temporariamente grupos musculares próximos. Houve relatos de efeitos indesejáveis que podem estar relacionados à difusão da toxina para locais distantes do ponto da injeção (veja item 9). Ao tratar indicações neurológicas alguns destes podem causar risco de morte e há relatos de morte.

Pacientes tratados com doses terapêuticas podem sentir fraqueza muscular severa. Pacientes com desordens neurológicas subjacentes, incluindo dificuldade de deglutição, têm um risco aumentado desses efeitos adversos. Produto com toxina botulínica deve ser usado sob supervisão de especialista nestes pacientes e somente deve ser utilizado se o benefício do tratamento for considerado mais importante que o risco. Nos

tratamentos de indicações neurológicas, pacientes com histórico de disfagia e aspiração devem ser tratados com extremo cuidado. O tratamento de indicações estéticas com XEOMIN® não é recomendado para pacientes com história de disfagia e aspiração.

Os pacientes ou os responsáveis pelo paciente devem ser advertidos para procurar serviço médico imediato se surgirem distúrbios de deglutição, fala ou respiração.

Reações de hipersensibilidade foram reportadas com o uso de formulações de toxina botulínica A. Se reações de hipersensibilidade sérias (reações anafiláticas) e/ou imediata ocorrerem, terapia médica apropriada deve ser instituída.

Antes de administrar XEOMIN®, o médico deve familiarizar-se com a anatomia do paciente, bem como de qualquer alteração na anatomia devido a intervenções cirúrgicas anteriores. É necessário um cuidado especial no tratamento de distonia cervical e da espasticidade após acidente vascular cerebral quando o local da injeção for próximo de estruturas sensíveis, como a artéria carótida, ápices pulmonares e esôfago.

Existem limitados experimentos em pacientes virgens de tratamento e tratamento de longa duração.

XEOMIN® deve ser usado com cuidado:

- se ocorrer distúrbios da coagulação de qualquer tipo, inclusive sangramentos;
- em pacientes que estiverem sendo tratados com anticoagulantes ou recebendo outros medicamentos que causem efeito anticoagulante;
- em paciente que estiverem sofrendo de esclerose lateral amiotrófica ou outras doenças que levem à falha de funções neuromusculares periféricas;
- em casos de músculos alvo que apresentam pronunciada fraqueza ou atrofia do músculo injetado.

As doses individuais recomendadas não devem ser ultrapassadas e os intervalos de dosagem indicados não devem ser encurtados.

O efeito clínico da toxina botulínica A pode ser reforçado ou atenuado por injeções repetidas. As possíveis causas são as diferentes técnicas de reconstituição, os intervalos de tratamento escolhidos, aos músculos injetados e uma atividade ligeiramente oscilante da toxina, condicionada ao método de teste biológico empregado ou não-resposta secundária.

Doses muito frequentes de toxina botulínica podem resultar na formação de anticorpos, os quais podem conduzir à resistência ao tratamento.

Pacientes que tenham distúrbios de movimento ou sedentários devem ser lembrados de gradualmente retornar as atividades após a injeção de XEOMIN®.

Deve-se tomar cuidado para garantir que o XEOMIN® não seja aplicado em vasos sanguíneos.

XEOMIN® contém albumina, um componente do sangue humano. Medidas padrão, para evitar que infecções no uso de medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano, incluem cuidadosa seleção de doadores, rastreamento de doações individuais e pool de plasma quanto a marcadores específicos de infecção e a inclusão de efetivas etapas de fabricação para a inativação/remoção de vírus. Apesar destas medidas, quando medicamentos que tenham sido fabricados a partir de sangue ou plasma humanos são administrados, não se pode excluir totalmente a possibilidade da transmissão de agentes infecciosos. Isso também se aplica para vírus não conhecidos ou recentemente surgidos e outros patógenos. Não há relatos de transmissões de vírus através de preparados de albumina que tenham sido produzidos conforme as especificações da Farmacopeia Europeia por processos estabelecidos.

Blefarospasmo

Devido ao efeito anticolinérgico da toxina botulínica A, XEOMIN® deve ser usado com cuidado em pacientes para os quais há o risco de um glaucoma de ângulo estreito.

Para prevenir um ectrópio, injeções nas regiões da pálpebra inferior devem ser evitadas, e qualquer defeito epitelial deve ser tratadoativamente. Para tanto, poderá ser necessário a utilização de colírios, pomadas, tampões curativos macios ou fechamento do olho com um tapa-olho ou similar.

Uma redução no piscar após a injeção de XEOMIN® no músculo orbicular pode levar a exposição da córnea, defeitos epiteliais prolongados e ulcerações da córnea, especialmente em pacientes com distúrbios do nervo cranial (nervo facial). Nos pacientes que já passaram por uma intervenção oftalmológica, a sensibilidade da córnea deve ser testada cuidadosamente.

Nos tecidos macios da pálpebra, surgem facilmente equimoses. Suave pressão imediata no local da injeção pode reduzir este risco.

Torcicolo espasmódico

Injeções de XEOMIN® para o tratamento do torcicolo espasmódico podem provocar disfagia leve a grave, com risco de aspiração e dispneia. Uma intervenção médica poderá ser necessária (por exemplo, sob forma de uma alimentação artificial através de sonda).

Disfagia pode durar até duas ou três semanas após a injeção, mas já foi observado um caso de duração de até cinco meses. A limitação da dose injetada no músculo esternocleidomastoídeo em menos de 100 unidades reduz a ocorrência de disfagia. Pacientes com reduzida massa muscular do pescoço ou pacientes que necessitam de injeções em ambos os lados do músculo esternocleidomastoídeo estão sujeitos a um maior risco. A ocorrência de disfagia é atribuída ao alastramento do efeito farmacológico de XEOMIN® como efeito do alastramento da neurotoxina na musculatura esofagial (dos tubos alimentares).

Espasticidade dos membros superiores em adultos

XEOMIN® como um tratamento para a espasticidade focal tem sido estudada em associação com regimes de tratamento padrão usual, e não é pretendida como um substituto para essas modalidades de tratamento. Não é provável que XEOMIN® seja eficaz na melhora da amplitude de movimento de uma articulação afetada por uma contratura fixa.

Linhos faciais hipercinéticas

População especial

Existem dados limitados de estudos fase III com XEOMIN® em pacientes com mais de 65 anos no tratamento de linhas faciais hipercinéticas. Até existirem estudos adicionais nesta faixa etária, XEOMIN® não é recomendado para pacientes com idade superior a 65 anos.

Efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas:

XEOMIN® tem uma pouca a moderada influência sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Devido à natureza da doença em tratamento, a capacidade de dirigir e operar máquinas pode estar reduzida. Devido à demora para o início, alguns dos efeitos do tratamento e/ou efeitos adversos de XEOMIN®, podem também interferir com a capacidade para dirigir e para operar máquinas. Se ocorrer perda de força, fraqueza muscular, visão turva, cansaço, tonturas ou pálpebras caídas, os pacientes devem ser orientados a evitar dirigir ou realizar atividades potencialmente perigosas até que suas capacidades estejam plenamente restabelecidas.

Restrições a grupos de risco:

Gravidez

O produto está classificado como categoria C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Não há dados suficientes disponíveis para a utilização de toxina botulínica A em grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva. O risco potencial para o ser humano não é conhecido.

Por isso, XEOMIN® não deve ser utilizado em mulheres grávidas, a menos que seja claramente necessário e desde que o potencial benefício justifique o risco.

Lactante

Não é conhecido se a toxina botulínica A é excretada no leite materno. Por isso, a aplicação de XEOMIN® não é recomendada no período de amamentação.

Pediatria

A aplicação de XEOMIN® em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos não foi testada e por isso atualmente não é recomendada.

Estudos pré-clínicos

Os estudos de toxicidade reprodutiva com XEOMIN®, realizados em coelhos, não mostraram efeitos adversos sobre a fertilidade masculina ou feminina, nem efeitos diretos sobre o desenvolvimento embriofetal. No entanto, a administração de XEOMIN® em doses exibindo toxicidade materna em intervalos semanais para quinzenais aumentou o número de abortos em um estudo de toxicidade pré-natal em coelhos. A exposição sistêmica contínua das coelhas gestantes durante a fase sensível da organogênese como um pré-requisito para a indução de efeitos teratogênicos não pode necessariamente ser presumida.

Nenhum estudo de genotoxicidade, carcinogenicidade e desenvolvido pré e pós-natal foi realizado com XEOMIN®.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A coadministração de XEOMIN® com antibióticos aminoglicosídeos ou outros medicamentos que interfiram com a transmissão neuromuscular, por exemplo, relaxantes musculares do tipo tubocurarina, deverá ser realizada com cuidado pois estes medicamentos podem potencializar o efeito da toxina.

Principais interações com testes laboratoriais

Nos estudos clínicos com XEOMIN®, não foi observada interferência em testes laboratoriais de sangue.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Desde que o frasco ampola esteja lacrado, a validade é 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

Solução reconstituída: Foi demonstrada a estabilidade em uso química e física para 24 horas a 2-8°C. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente.

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

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

Após preparo, manter a 2-8°C por até 24 horas.

XEOMIN® é apresentado como um pó para solução injetável. Este pó é branco a quase-branco. Quando reconstituído, é uma solução transparente e sem 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

XEOMIN® reconstituído é destinado à injeção intramuscular.

As dosagens (unidades) recomendadas para o XEOMIN® não são intercambiáveis com aquelas para outras preparações de toxina botulínica.

Somente pode ser aplicado por médicos com qualificação adequada, e conhecimento especializado comprovado no tratamento com toxina botulínica, bem como no manejo dos equipamentos necessários, como por exemplo, EMG (eletromiografia).

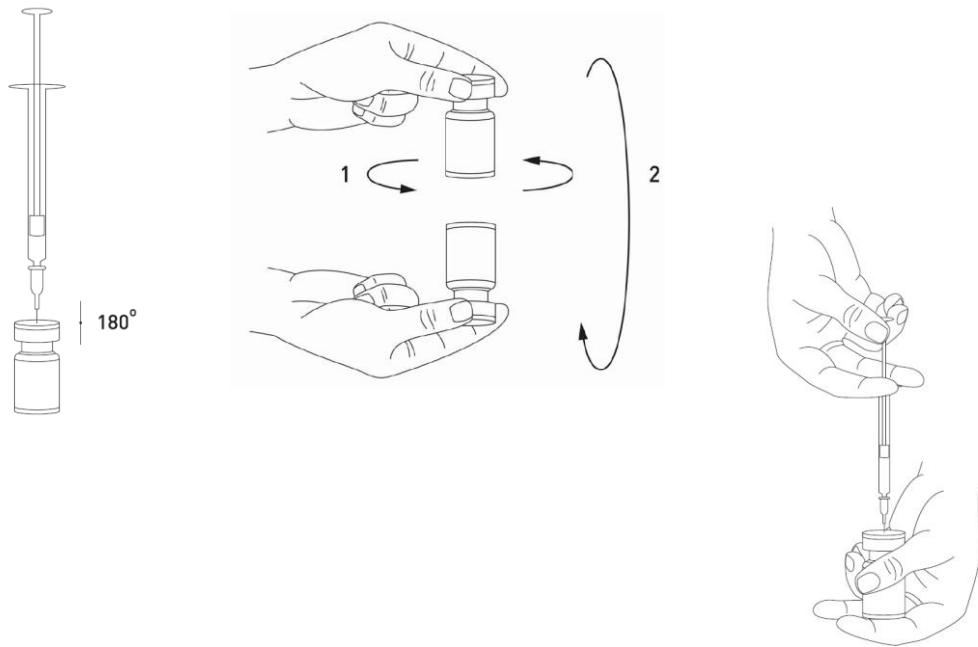
A dose ótima e a quantidade de pontos de injeção no músculo em questão devem ser determinadas individualmente pelo médico, devendo ser realizada uma titulação da dose.

Após reconstituição, XEOMIN® deve ser usado em apenas uma sessão de injeção e apenas em um paciente.

Um aumento ou redução da dose de XEOMIN® é possível, ao utilizar um volume de injeção maior ou menor. Quanto menor o volume de injeção, menor é a sensação de pressão durante a aplicação e menor o alastramento de toxina botulínica A no músculo injetado. Isto é vantajoso na injeção em grupos de músculos menores, pois os efeitos sobre músculos próximos são reduzidos.

XEOMIN® é reconstituído antes do uso com solução para injeção de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) sem conservante e estéril. A reconstituição e diluição devem ser realizadas com boas práticas, particularmente em relação à assepsia.

É uma boa prática realizar a reconstituição e preparação da seringa sobre toalhas de papel plastificadas, para receber eventuais derramamentos. Uma quantidade apropriada de diluente (veja a tabela de diluição) deve ser aspirada pela seringa. A parte exposta da tampa de borracha do frasco deve ser limpa com álcool (70%) antes de ser perfurada pela agulha. Depois da inserção vertical da agulha através da tampa de borracha, o solvente é injetado suavemente dentro do frasco a fim de evitar a formação de espuma. Recomenda-se o uso de uma agulha de calibre 22-27G para reconstituição. O frasco deve ser descartado caso não haja vácuo suficiente para puxar o diluente da seringa para o frasco. Retirar a seringa do frasco e homogeneizar XEOMIN® com o diluente através de movimentos circulares e da inversão do frasco – não agitar vigorosamente. Se necessário, a agulha usada para reconstituição deverá permanecer no frasco e a quantidade necessária de solução deverá ser retirada com uma nova seringa estéril adequada para injeção. XEOMIN® reconstituído é uma solução clara, incolor e isenta de partículas.



XEOMIN® não deve ser usado se a solução reconstituída (preparada conforme as instruções acima) tiver uma aparência turva ou contiver material floculado ou partículas. As dissoluções recomendadas estão listadas na tabela a seguir:

Diluente adicionado (solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) injetável).	Dose resultante em unidades por 0,1 ml
0,5 ml	20,0 unidades
1,0 ml	10,0 unidades
2,0 ml	5,0 unidades
4,0 ml	2,5 unidades
8,0 ml	1,25 unidades

Qualquer solução para injeção que for estocada por mais de 24 horas como também qualquer solução para injeção que não for usada devem ser descartadas.

Os frascos não utilizados, solução reconstituída residual no frasco e/ou seringa deverão ser inutilizados através da adição de uma das seguintes soluções: álcool etílico 70%, álcool isopropílico 50%, solução diluída de hidróxido de sódio (NaOH 0,1N) ou solução diluída de hipoclorito de sódio (pelo menos NaOCl 0,1%).

Incompatibilidades: o produto não deve ser misturado com nenhum outro medicamento.

Blefarospasmo

A solução reconstituída de XEOMIN® é injetada com uma agulha adequadamente esterilizada (por exemplo, 27-30 gauge/ 0,30-0,40 mm). Orientação eletromiográfica não é necessária. Um volume de injeção de aproximadamente 0,05 a 0,1 ml é recomendado.

XEOMIN® é injetado nos músculos orbicular medial e lateral da pálpebra superior e no músculo orbicular lateral da pálpebra inferior. Outras injeções, na região da sobrancelha, no músculo orbicular lateral e na face superior podem ser necessárias, caso espasmos que lá se localizem atrapalhem a visão.

A dose inicial recomendada é de 1,25 – 2,5 unidades (volume de 0,05 – 0,1 ml) em cada ponto de injeção. Inicialmente, não devem ser aplicadas mais de 25 unidades por olho. No tratamento do blefarospasmo recomenda-se não ultrapassar uma dose total de 100 unidades a cada 12 semanas. Em geral, o tratamento não deverá ser repetido com intervalo menor de 6 semanas. Em estudos clínicos controlados, XEOMIN® mostrou-se eficaz e bem tolerado quando aplicado em intervalos entre 6 e 20 semanas (média: 12 semanas). Os intervalos de tratamento devem ser determinados com base na necessidade clínica de cada paciente.

Injeções na proximidade do levantador da pálpebra superior devem ser evitadas, para reduzir o surgimento de ptose. Devido à difusão de toxina botulínica A no músculo do olho inferior obliquio, pode-se desenvolver uma diplopia. Esta reação adversa pode ser reduzida quando se evita injeção medial na pálpebra inferior.

Em média, o primeiro efeito da injeção ocorre dentro de quatro dias. O efeito de um tratamento dura em geral cerca de 3 – 4 meses, porém pode durar bem menos ou bem mais. Em caso de necessidade, o tratamento pode ser repetido.

Nos tratamentos repetidos, a dose pode ser elevada até ao dobro, quando a reação ao tratamento inicial for considerada insuficiente - em geral definida como efeito que não dura mais do que dois meses. Porém, parece que uma aplicação de mais de 5,0 unidades por ponto de injeção não tem benefício adicional.

Torcicolo espasmódico

No tratamento do torcicolo espasmódico com XEOMIN®, a dosagem deve ser escolhida individualmente para cada paciente, com base no posicionamento de cabeça e pescoço do paciente, da localização da possível dor, da hipertrofia muscular, do peso corporal do paciente, bem como de sua resposta à injeção. Para a injeção nos músculos superficiais utilizam-se agulhas adequadas esterilizadas (por exemplo, 25-30 gauge/ 0,30-0,50 mm) e para injeção em músculos profundos, pode ser usada agulha esterilizada, por exemplo, a 22 gauge/ 0,70 mm. Um volume de injeção de 0,1 a 0,5 ml é recomendado.

Para o tratamento do torcicolo espasmódico, XEOMIN® é usualmente injetado nos músculos esternocleidomastoideo, elevador da escápula, escaleno, splenius capitis e/ou trapézio. Esta lista não está completa porque qualquer um dos músculos responsáveis pelo controle da posição da cabeça pode estar envolvido e então precisar de tratamento. Caso surjam dificuldades no isolamento dos músculos individuais, então as injeções devem ser realizadas usando apoio eletromiográfico. Na escolha da dosagem adequada, devem ser considerados a massa muscular e grau da hipertrofia ou atrofia.

Na prática, a dose máxima total usualmente não supera 200 unidades. Poderão ser dadas doses de até 300 unidades. Não devem ser aplicadas mais de 50 unidades num único local de injeção.

A escolha de vários locais de aplicação possibilita um contato mais uniforme de XEOMIN® nas regiões inervadas do músculo distônico e é especialmente favorável em músculos maiores. A quantidade ótima de locais de injeção depende do tamanho do músculo que deve ser desnervado quimicamente.

No músculo esternocleidomastoideo não deve ser injetado bilateralmente, pois há um risco aumentado para o surgimento de reações adversas (especialmente disfagia) quando são aplicadas injeções em ambos os lados deste músculo ou doses com mais de 100 unidades são administradas neste músculo.

Em média, o primeiro efeito da injeção surge dentro de sete dias. O efeito de cada tratamento dura em geral cerca de 3 – 4 meses, porém pode durar bem menos ou bem mais. Em geral, o tratamento não deverá ser repetido com intervalo menor de 6 semanas. Em estudos clínicos controlados, XEOMIN® mostrou-se eficaz e bem tolerado quando aplicado em intervalos entre 6 e 20 semanas (média: 12 semanas). Os intervalos de tratamento devem ser determinados com base na necessidade clínica de cada paciente.

Espasticidade dos membros superiores em adultos

O XEOMIN® reconstituído é injetado com uma agulha estéril apropriada (por exemplo, 26 gauge / 0,45 mm de diâmetro / 37 mm de comprimento, para os músculos superficiais e uma agulha mais longa, por exemplo, 22 gauge / 0,7 mm de diâmetro / 75 mm de comprimento, para a musculatura mais profunda).

A localização dos músculos envolvidos com orientação eletromiográfica ou técnicas de estimulação nervosa podem ser úteis. Locais de injeção múltiplos podem permitir que o XEOMIN® tenha um contato mais uniforme com as áreas inervadas do músculo e são especialmente úteis quando os músculos maiores são injetados.

A dosagem exata e o número de locais de injeção devem ser adaptados para cada paciente com base no tamanho, número e localização dos músculos envolvidos, na gravidade da espasticidade, e na presença de fraqueza muscular local.

No tratamento da espasticidade dos membros superiores após acidente vascular cerebral as seguintes doses iniciais (unidades) foram administradas no ensaio clínico:

Padrão Clínico	Unidades
Músculo	
Punho Flexionado	
Flexor radial do carpo	50
Flexor ulnar do carpo	40
Punho cerrado	
Flexor superficial dos dedos	40
Flexor profundo dos dedos	40
Cotovelo Flexionado	
Braquiorradial	60
Bíceps	80
Braquial	50
Antebraço Pronado	
Pronador quadrado	25
Pronador redondo	40
Polegar na palma	
Flexor longo do polegar	20
Adutor do polegar	10
Flexor curto do polegar / oponente do polegar	10

Nos ensaios clínicos a dose mínima e máxima total foram 170 U e 400 U, respectivamente.

Para tratamentos repetidos a dose deve ser adaptada às necessidades individuais do paciente. Os intervalos de dose recomendadas, por músculo, estão apresentadas na tabela a seguir:

Padrão Clínico	Unidades (intervalo)	Número de locais de injeção por músculo
Músculo		
Punho Flexionado		
Flexor radial do carpo	25-100	1-2
Flexor ulnar do carpo	20-100	1-2
Punho cerrado		
Flexor superficial dos dedos	40-100	2
Flexor profundo dos dedos	40-100	2
Cotovelo Flexionado		
Braquiorradial	25-100	1-3
Bíceps	75-200	1-4
Braquial	25-100	1-2
Antebraço Pronado		
Pronador quadrado	10-50	1
Pronador redondo	25-75	1-2
Polegar na palma		
Flexor longo do polegar	10-50	1
Adutor do polegar	5-30	1
Flexor curto do polegar / oponente do polegar	5-30	1

A dose máxima recomendada é de até 400 unidades por sessão de tratamento.

A dose ótima e a quantidade de pontos de injeção no músculo em questão devem ser determinadas individualmente pelo médico, devendo ser realizada uma titulação da dose.

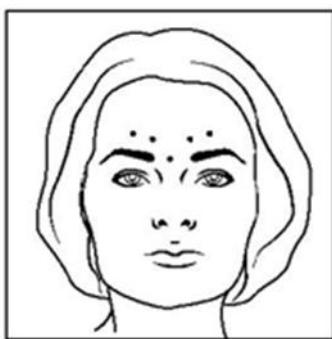
Os pacientes relataram o início da ação 4 dias após o tratamento. O efeito máximo, referido como uma melhora do tônus muscular, foi percebido em 4 semanas após a injeção. Em geral, o efeito do tratamento durou 12 semanas. Novas injeções não devem ocorrer em intervalo de menos de 12 semanas.

Linhos faciais hiperkinéticas

Após a reconstituição de XEOMIN®, as seguintes doses e esquemas de injeção devem ser utilizados:

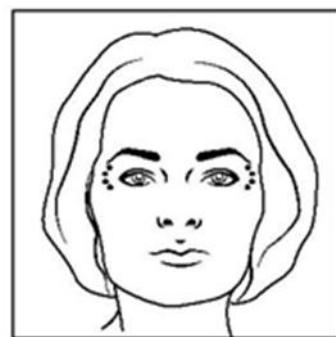
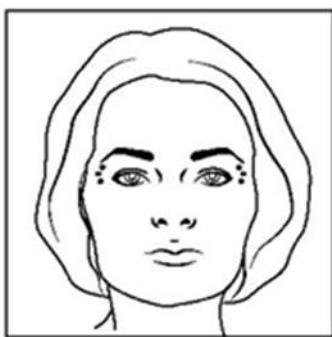
Linhos glabulares

Após a reconstituição do XEOMIN®, a dose recomendada é de 4 unidades injetadas em cada um dos 5 locais de aplicação: duas injeções em cada músculo corrugador e uma injeção no músculo prócer, o que corresponde à dose padronizada de 20 unidades. A dose pode ser aumentada até 30 unidades, se requerido de acordo com as necessidades do paciente.



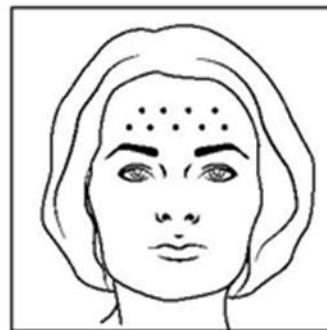
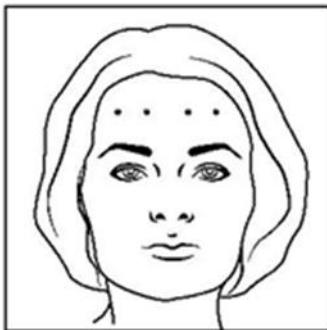
Rugas periorbitárias laterais

Após a reconstituição de XEOMIN®, a dose recomendada é de 12 unidades injetadas em cada lado (área do olho direito/esquerdo), seguindo o esquema de aplicação de três locais de injeção (3 x 4 unidades) ou quatro locais de injeção (4 x 3 unidades), conforme ilustrado abaixo.



Rugas frontais

A mímica da região frontal varia muito entre os indivíduos. Os pontos de injeção não são padronizados e são definidos pelo médico de acordo com a necessidade de cada paciente. A dose total recomendada é de 5 U a 15 U de XEOMIN®. A dose pode ser dividida em 4 a 10 pontos de injeção.



A melhora da gravidade das linhas hipercinéticas geralmente ocorre em 2 a 3 dias, com o efeito máximo observado no dia 30. O efeito foi demonstrado até 4 meses após a administração da injeção. Em alguns casos a duração do efeito pode ser menor ou maior. Os intervalos do tratamento não devem ser menores que três meses. Na eventualidade de insucesso do tratamento ou de uma diminuição do efeito após injeções repetidas, devem ser utilizados métodos de tratamento alternativos.

O XEOMIN® reconstituído é injetado utilizando-se uma agulha fina estéril (por exemplo, agulha de calibre 30 gauge).

Para reduzir o risco de blefaroptose, injeções próximas do músculo elevador da pálpebra superior e na porção craniana do músculo orbicular dos olhos devem ser evitadas. As injeções no músculo corrugador devem ser administradas na parte mediana e central do mesmo, pelo menos 1 cm acima da cavidade ocular. .

Injeções muito próximas ao músculo zigomático maior devem ser evitadas para prevenir ptose dos lábios.

O intervalo entre o tratamento não deve ser menor que 3 meses.

Para todas as indicações

Se nenhum efeito do tratamento ocorrer dentro de um mês após o tratamento inicial, devem ser realizados os seguintes procedimentos:

- verificação clínica do efeito da toxina no músculo injetado: por exemplo, uma investigação eletromiográfica;
- análise da razão para a falta de resposta, por exemplo, isolamento ruim dos músculos que deveriam sofrer aplicação, dose muito baixa, técnica inadequada de injeção, contratura fixa, antagonista muito fraco e possível desenvolvimento de anticorpos;
- revisão da toxina botulínica A como terapia adequada;
- se nenhuma reação adversa ocorreu durante o tratamento inicial, uma série adicional de tratamento pode ser realizada sob as seguintes condições: 1) ajuste da dose considerando a análise da mais recente falha de resposta, 2) orientação EMG, 3) não exceder o intervalo mínimo recomendado entre o tratamento inicial e sua repetição.

Na falta do efeito terapêutico, o paciente deverá ser considerado como uma falha terapêutica primária. Não foi investigado se no tratamento com XEOMIN® a falha terapêutica secundária pela formação de anticorpos é menos frequente do que com preparados convencionais com complexo de toxina botulínica A. Em caso de falha de terapia, deverão ser considerados métodos alternativos de tratamento.

XEOMIN® não foi estudado na população pediátrica, então não é recomendado no grupo de pacientes pediátricos até que mais dados estejam disponíveis.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Usualmente, os efeitos adversos são observados na primeira semana após a injeção e são passageiros. Eles podem estar relacionados ao princípio ativo, à aplicação ou ambos.

Como esperado em qualquer procedimento injetável, dor localizada, inflamação, parestesia, hipoestesia, endurecimento, edema, eritema, prurido, infecção localizada, hematoma, sangramento e/ou equimoses podem estar associadas com a injeção.

Dor relacionada a agulha e/ou ansiedade podem resultar em resposta vasovagal, incluindo hipotensão sintomática transitória, náusea, tédio e síncope.

Fraqueza muscular localizada é um efeito farmacológico esperado com a toxina botulínica.

Ao tratar indicações neurológicas, efeitos colaterais relativos à difusão da toxina para locais distantes do local da aplicação foram notificados muito raramente (fraqueza muscular exagerada, disfagia e pneumonite aspirativa com desfecho fatal). Efeitos indesejáveis como estes não podem ser completamente descartados com o uso de XEOMIN® nas indicações estéticas.

Disfagia foi reportada após injeções em locais diferentes da musculatura cervical.

Raramente foram relatados efeitos adversos relacionados ao sistema cardiovascular, como arritmias e infarto do miocárdio, alguns deles com resultado fatal. Não está claro se estes casos fatais foram causados pelos preparados convencionais com o complexo de toxina botulínica A, ou por doenças cardiovasculares pré-existentes.

Foi reportado um caso de neuropatia periférica em um paciente masculino após receber quatro séries de injeções de um preparado convencional com o complexo de toxina botulínica A (para espasmos no pescoço e costas, e dor severa) durante um período de 11 semanas.

Uma paciente do sexo feminino desenvolveu plexopatia braquial dois dias após injeção da preparação convencional com o complexo de toxina botulínica A para o tratamento de distonia cervical, com recuperação após 5 meses.

Foram descritos eritema multiforme, urticária, rash cutâneo tipo psoríase com o uso de preparados convencionais com o complexo de toxina botulínica A, porém, não pode ser esclarecido o contexto causal.

Após a injeção de complexo de toxina botulínica A convencional houve um aumento do jitter eletrofisiológico na eletromiografia de alguns músculos distantes, o qual não estava ligado à fraqueza muscular ou outros tipos de distúrbios eletrofisiológicos.

Reações de hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade graves e/ou imediatas, incluindo anafilaxia, doença do soro, urticária, edema de tecidos moles e dispneia foram relatadas raramente. Algumas destas reações foram relatadas após a utilização de um complexo de toxina botulínica A convencional sozinho ou em combinação com outros agentes conhecidos por causar reações similares.

Sintomas de gripe e reações de hipersensibilidade como inchaço, edema (além do local da injeção), eritema, prurido, erupções (locais e generalizadas) e dispneia, têm sido relatados.

Blefarospasmo

As seguintes reações adversas foram observadas durante o uso de XEOMIN®:

- Reação comum (>1/100 e <1/10): ptose da pálpebra, olhos secos, visão borrada, boca seca, dor no local da injeção.
- Reação incomum (>1/1.000 e <1/100): cefaleia, deficiência visual, diplopia, aumento da lacrimação, disfagia, fadiga e fraqueza muscular.
- Reação desconhecida: paralisia facial.

Torcicolo espasmódico

As seguintes reações adversas foram observadas durante o uso de XEOMIN®:

- Reação muito comum (>1/10): disfagia.
- Reação comum (>1/100 e <1/10): dor no local da injeção, dor no pescoço, fraqueza muscular, dor musculoesquelética, rigidez musculoesquelética, cefaleia.
- Reação incomum (>1/1.000 e <1/100): boca seca, náusea, astenia, espasmo muscular, pré-síncope, tontura, distúrbio da fala, disfonia, dispneia, hiperidrose, rash.
- Reação desconhecida: infecção do trato respiratório superior.

O tratamento de torcicolo espasmódico pode causar disfagias de diferentes graus de gravidade com o perigo de aspiração, de modo que uma intervenção médica possa ser necessária. A disfagia pode durar de duas a três semanas após a injeção, em um caso, porém, foi relatada uma duração de até cinco meses. A disfagia parece ser dependente da dose. Em estudos clínicos com complexo de toxina botulínica A foi relatado que a disfagia ocorre mais raramente quando a dose total durante uma sessão do tratamento estiver abaixo de 200 unidades.

Espasticidade dos membros superiores em adultos

As seguintes reações adversas foram observadas durante o uso de XEOMIN®:

- Reação comum (>1/100 e <1/10): fraqueza muscular.
- Reação incomum (>1/1.000 e <1/100): disfagia, astenia, sensação de calor, dor nas extremidades, cefaleia, disestesia, hipoestesia.
- Reação desconhecida: mialgia.

Linhas faciais hipercinéticas

Linhas glabelares

Os seguintes efeitos adversos foram relatados com XEOMIN® no tratamento das linhas glabelares.

- Reações comuns (>1/100 e <1/10): cefaleia.
- Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): hematoma no local da injeção, sensação de endurecimento, paralisia facial (ptose da sobrancelha), edema da pálpebra, prurido.
- Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000): sintomas de gripe, fragilidade, fadiga, dor no local da injeção, espasmos musculares, visão borrosa, ptose da pálpebra, nasofaringite.

Rugas periorbitárias laterais

Os seguintes efeitos adversos foram relatados com XEOMIN® em um estudo clínico para o tratamento das rugas periorbitárias laterais:

- Reações comuns (>1/100 e <1/10): hematoma no local da injeção, edema da pálpebra, olho seco.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas de superdose

Doses elevadas de toxina botulínica A podem causar intensas paralisações neuromusculares distantes dos locais de injeção. Sintomas de uma superdose não são aparentes imediatamente após uma injeção e podem incluir: fraqueza generalizada, ptose, diplopia, distúrbios da deglutição ou da fala ou paralisia da musculatura respiratória, o que pode resultar em pneumonia por aspiração.

Condutas

Em caso de superdose o paciente deve ser monitorado quanto aos sintomas de excessiva fraqueza muscular ou paralisia muscular por vários dias. Se aparecer sinais de intoxicação, hospitalização com medidas de suporte geral para o tratamento sintomático é necessária. Intubação e ventilação assistida são necessárias até a melhora do padrão respiratório, se ocorrer paralisia da musculatura respiratória.

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0974.0215

Farm. Resp.: Dr. Dante Alario Junior - CRF-SP nº 5143

Importado e distribuído por:

BIOLAB SANUS Farmacêutica Ltda.

Av. Paulo Ayres, 280 - Taboão da Serra – SP

CEP 06767-220 SAC **0800 709 6379**

CNPJ 49.475.833/0001-06

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA

Dessau-Roßlau / Alemanha

Embalado por:

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA

Reinheim / Alemanha

Sob licença de Merz Pharmaceuticals GmbH, Frankfurt/Alemanha

Venda sob prescrição médica



Histórico de alterações do texto de bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das Alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
28/10/2014	Versão atual	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Quais os males que este medicamento pode me causar? / Reações Adversas Como devo usar este medicamento? / Posologia e Modo de usar (somente Modo de usar) ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Cartucho com 1 frasco-ampola x 100 UI
19/11/2013	0972103/13-7	PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização da DCB	VP/VPS	Cartucho com 1 frasco-ampola x 100 UI

N/A: Não se aplica