



BOTOX[®]

ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Pó congelado a vácuo estéril

**Frasco-ampola contendo 50 U, 100 U ou 200 U de
toxina botulínica A**

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

BOTOX®

toxina botulínica A (*)

APRESENTAÇÕES

Pó congelado a vácuo estéril.

Frasco-ampola contendo 50, 100 ou 200 Unidades de toxina botulínica A (*).

VIA INTRAMUSCULAR / INTRADÉRMICA conforme indicação de tratamento.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

BOTOX® 50U - 50 Unidades (**) de toxina botulínica A (*), albumina humana e cloreto de sódio.

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

BOTOX® 200U - 200 Unidades (**) de toxina botulínica A(*), albumina humana e cloreto de sódio.

(*) BOTOX® é uma forma congelada a vácuo e estéril da toxina botulínica A, 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.

(**) Cada unidade (U) corresponde à dose intraperitoneal letal média (DL₅₀) de BOTOX® calculada em camundongos. Os métodos utilizados para realizar a determinação da atividade biológica são específicos do produto da Allergan - BOTOX® - e podem ser realizados tanto por meio da determinação da DL₅₀ em camundongos como por meio de um ensaio de potência alternativo totalmente *in vitro*, baseado em células. Devido aos detalhes desta determinação, tais como veículo, esquema de diluição e protocolos laboratoriais, as unidades da atividade biológica de BOTOX® não podem ser comparadas ou convertidas em unidades de quaisquer outras toxinas botulínicas avaliadas através de quaisquer outros métodos específicos. A atividade específica de BOTOX® é de aproximadamente 20 unidades/nanograma do complexo proteico de neurotoxina.

Entendendo, portanto, que os produtos biológicos não são iguais, a agência regulatória norte-americana, *Food and Drug Administration* (FDA) atribuiu nomenclaturas diferenciadas às toxina botulínicas A comercializadas nos Estados Unidos. A toxina botulínica A, fabricada pela empresa Allergan - BOTOX®, recebeu a nomenclatura “OnabotulinumtoxinA” (Toxina Onabotulínica A, em português – Farmacopéia Brasileira). Desta forma, a nomenclatura OnabotulinumtoxinA / Toxina

Onabotulínica A pode ser encontrada em informações de literatura e material impresso referente ao produto BOTOX® .

A composição do produto segue inalterada, as diferentes nomenclaturas reforçam a existência de diferenças entre as preparações de toxina botulínica A, principalmente em relação às potências individuais, e a não intercambiabilidade melhorando a segurança na prescrição, no uso e na administração de toxinas botulínicas.

Como estas unidades são exclusivas para BOTOX® 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
- Tratamento de linhas faciais hiperkinéticas
- 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.
- Tratamento da bexiga hiperativa com sintomas de incontinência, urgência e aumento da frequência urinária em pacientes adultos que obtiveram resposta inadequada ou intolerantes à 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 estudo, 677 pacientes com estrabismo foram tratados com uma ou mais injeções e 55% desses pacientes melhoraram o alinhamento ocular em 10 dioptrias ou menos quando avaliados 6 meses ou mais após as injeções. (Scott AB. Botulinum Toxin Treatment of Strabismus. Focal Points. 1989; 7: 1-11)

Blefaroespasmo: Foi conduzido um estudo clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, paralelo, comparando a segurança e eficácia de 2 formulações de BOTOX® em 98 pacientes com blefaroespasmo essencial benigno por um período de 12 semanas. A dose (máxima utilizada foi de 100 unidades) e locais de injeção foram determinados pelo investigador com base na resposta do paciente ao tratamento anterior com BOTOX®. A dose média recebida pelos pacientes foi de 33 unidades por olho, injetado em 3 a 15 pontos. Comparando com a formulação anterior, a taxa de sucesso de tratamento com a atual formulação do BOTOX® foi cerca de 90% na quarta semana. (Allergan. 191622-003 A randomized, multicenter, double-blind, parallel clinical trial to compare the safety and efficacy of BOTOX® (botulinum toxin type A) purified neurotoxin complex manufactured from neurotoxin complex batch BCB 2024 to that manufactured from neurotoxin complex batch 79-11 in blepharospasm patients, 1997)

Espasmo hemifacial: Em um estudo aberto, 56 pacientes com espasmo hemifacial foram injetados com uma dose inicial de 10 a 50 unidades e observados por 22 semanas. Todos os pacientes mostraram melhoria, e 62,5% (35/56) mostraram melhora acentuada. Quando os músculos faciais superiores foram avaliados individualmente a melhora foi observada em todos os pacientes. Quando os músculos faciais inferiores foram avaliados individualmente somente 2 pacientes foram considerados não responsivos. (Allergan Inc. Blepharospasm/hemifacial spasm MAA; Part IV B, Vol 3: 627-893 (study 003) and Part IV B, Vol 3: 894- (study 504). 2000. Ref Type: Data File)

Distúrbios do VII par craniano: Em estudo retrospectivo envolvendo 10 anos de seguimento de pacientes foram comparadas as variáveis clínicas e resposta ao tratamento entre pacientes com distonia idiopática de fechamento de mandíbula (DIFM) (n=11) e distonia idiopática de abertura de mandíbula (DIAM) (n=12). Nos resultados, a coexistência de distonia em outras regiões e do desenvolvimento de truques sensoriais foram significativamente mais prevalentes na DIAM (P=0.049). As melhores respostas às injeções de BOTOX® foram na DIFM em pacientes do sexo masculino, e com discinesia orobucolingual associada (alterações da expressão facial, morder lábio, discinesia de língua, contrações do músculo platisma e bruxismo). A dose média de BOTOX® foi de 150 unidades. (Singer C, Papapetropoulos S. A comparison of jaw-closing and jaw-opening idiopathic oromandibular dystonia. Parkinsonism Relat Disord 2006;12:115-8)

Distonia cervical: Um estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, placebo controlado foi conduzido com pacientes adultos portadores de DC. O estudo foi dividido em 2 períodos de tratamento: um período “aberto” durante o qual todos os pacientes receberam tratamento de BOTOX®, com dosagem e locais de injeção determinados em base individual pelo investigador; e um

período duplo cego onde os pacientes considerados responsivos no período “aberto” receberam BOTOX® ou placebo. A dose total de BOTOX® foi de até 360U. Os pacientes foram seguidos então em intervalos de 2 semanas no pós-tratamento até 10 semanas. BOTOX® foi tanto clinicamente e estatisticamente significativamente superior ao placebo no que diz respeito às duas variáveis de eficácia primária em 6 semanas. BOTOX® também foi estatisticamente significativamente melhor que o placebo na redução da intensidade e frequência de dor. Melhoras significativas na avaliação de incapacidade funcional realizadas pelo médico e paciente na sexta semana foram também observadas. (Allergan. BTX-140-8051 A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study of intramuscular BOTOX® (botulinum toxin type A) purified neurotoxin complex for the treatment of cervical dystonia, 1999; Brashear et al. Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Intramuscular BOTOX® for the treatment of Cervical Dystonia. 5th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, 1998)

Um estudo adicional duplo cego, randomizado cruzado estudou a segurança e eficácia de 2 formulações de BOTOX® incluindo pacientes que tinham sido previamente tratados com resultados satisfatórios, o tratamento consistia de 2 injeções separadas por um período de 8 a 16 semanas. Os pacientes foram acompanhados por 8 a 16 semanas após cada tratamento com o registro dos resultados de eficácia primária na semana 6 depois de cada tratamento. Os resultados mostraram melhora clínica máxima após uma injeção de BOTOX® observada na semana 6. A redução média na pontuação de TWSTRS (*Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale*) total representou uma melhoria de 35% para a dor o que representou uma diminuição de 50% da linha base. A avaliação global por médicos e pacientes também demonstrou efeito positivo em mais de 85% dos pacientes com a atual formulação do BOTOX®, e, houve o relato de sucesso no tratamento na sexta semana em 80% dos pacientes. (Allergan. 191622-503 A Randomized, Double-Masked, Cross-Over Comparison of the Efficacy and Safety of Intramuscular BOTOX® (botulinum toxin type A) Purified Neurotoxin Complex Manufactured from GMP Bulk Toxin (Formulation No 9060X) with that Manufactured from Lot 79-11 (Formulation No 8051X), 1999)

Espasticidade: Em um estudo paralelo, placebo controlado, duplo-cego de 3 meses realizado em crianças com paralisia cerebral, com idades entre 2 a 16 anos portadoras de pés equinos, 72 pacientes foram tratados com 4 U/kg peso de BOTOX® para as cabeças mediais e laterais do músculo gastrocnêmio (2 U/kg/músculo para pacientes hemiplégicos e 1U/kg/músculo para pacientes diplégicos) e re-tratados novamente na semana 4. A dose cumulativa de BOTOX® em mais de 4 semanas foi de 2-4 U/kg/muscular e no geral 8 U/kg de peso até ao máximo de 200 unidades por tratamento. BOTOX® foi significativamente mais eficaz que o placebo, avaliando-se a melhoria de 2 ou mais pontos medidos pela Physician's Rating Scale (PRS) no quesito padrão de marcha dinâmica. No estudo a longo prazo, de 39 meses, na parte de acompanhamento aberto destes pacientes, os músculos gastrocnêmio medial e lateral receberam dose de 2 U/kg/músculo com uma dose total

máxima de 200U de BOTOX®. A porcentagem de 41% a 67% dos pacientes mostraram uma melhora, baseada no PRS do padrão de marcha dinâmico no período de 3 anos. (Allergan. OCUL-119-8051 A multicenter, open-label clinical trial of BOTOX® (botulinum toxin type A) injectable for pediatric ambulatory cerebral palsy. 1996)

Estudos para a redução da espasticidade dos músculos adutores de coxa mostraram que BOTOX® é eficaz na redução da dor e da espasticidade, melhorando a função de quadril. Um estudo duplo-cego placebo-controlado (n = 16), em crianças com idades entre 2 a 10 anos, mostrou que 4 unidades de BOTOX®/kg de peso para cada grupo de músculo adutor (dose total 8 unidades/kg de peso) administrada 5-10 dias antes de cirurgia isolada e programada de adutores reduz significativamente as pontuações das escalas de dor. (Barwood S, Baillieu C, Boyd R et al. Analgesic effects of botulinum toxin A: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2000 February;42(2):116-21)

A Allergan concluiu 13 estudos em espasticidade pós Acidente Vascular Encefálico (AVE) em membros superiores, incluindo 5 estudos abertos e 8 estudos duplo-cego, controlado por placebo totalizando 900 pacientes incluídos. 840 pacientes da população do grupo BOTOX® foram tratados com doses de 75U a 400U e 211 com placebo. Todos os 13 estudos avaliaram o tônus dos flexores do punho, 12 estudos avaliados tônus dos flexores de dedos e 5 estudos foram “desenhados” especificamente para demonstrar estatisticamente e clinicamente a melhoria significativa do tônus flexor tendo como medida a Escala de Ashworth Modificada - MAS e a Escala de Avaliação Global do Médico- PRS. As análises integradas através destes ensaios controlados e os resultados específicos dos estudos indicam que BOTOX® é um tratamento seguro, bem tolerado e eficaz de espasticidade muscular focal em membros superiores.

Linhos faciais hipercinéticas: Em 2 estudos multicênicos, duplos-cegos comparativos com placebo em 537 pacientes com linhas glabulares, os índices de resposta atingiram 80% a 89% para todas as variáveis de eficácia. (Allergan. 191622-010 A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel study of the safety and efficacy of BOTOX® (botulinum toxin type A) Purified Neurotoxin Complex in subjects with glabellar lines, 1999; Allergan. 191622-023 A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel study of the safety and efficacy of BOTOX® (botulinum toxin type A) Purified Neurotoxin Complex in subjects with glabellar lines. 2000). Injeções de BOTOX® reduziram a severidade nas linhas frontais por até 24 semanas. Os índice de resposta ao tratamento foram de 75% a 90% dos pacientes tratados. Injeções de BOTOX® na área lateral orbital reduziram a severidade nas linhas por até 16 semanas. Os índice de resposta ao tratamento foram de 60% a 95% dos pacientes tratados. (Carruthers A. Botulinum Toxin and Laser Resurfacing for Lines around the eyes. In: Blitzer A. BWBJBCA, editor. *Management of Facial lines and Wrinkles*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2000. p. 315-32)

Hiperidrose: 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). Em um estudo duplo-cego, placebo controlado com 322 pacientes com hiperidrose primária resistente, randomizados em 1:1:1 receberam tratamentos com 50U BOTOX® (N=104), 75U de BOTOX® (N=110) ou placebo (N=108). O índice de resposta ao tratamento foi maior nos pacientes que receberam 50U (54.8%) e 75U (49.1%) de BOTOX® do que no grupo placebo (5.6%) ($p < 0.001$). (Allergan. 191622-016 A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel study of the safety and efficacy of repeated treatment with one of two dosages of BOTOX® (botulinum toxin type A) purified neurotoxin complex for the treatment of primary axillary hyperhidrosis, 2003).

Bexiga Hiperativa: Em dois estudos duplo-cegos, placebo controlados, multicêntricos de Fase III de 24 semanas, um total de 1105 pacientes com bexiga hiperativa com sintomas de incontinência, urgência e frequência urinária foram randomizados para receber 100U de BOTOX® (n=557) ou placebo (n=548). Nos dois estudos, houve melhora significativa em comparação com placebo, na variável de eficácia primária de mudança de linha de base relativa à frequência diária de episódios de incontinência, no ponto de tempo de eficácia primária de 12 semanas, incluindo uma percentagem de pacientes secos foram observadas. Melhorias significativas foram observadas em todos os sintomas a partir da semana 2. Melhorias significativas comparada ao placebo também foram observadas relativa a frequência diária de micção, urgência e episódios de nocturia. Foram também relatadas melhorias significativas no paciente relacionadas com a saúde e com a qualidade de vida, medidas pelo *Incontinence Quality of Life questionnaire* (I-QOL) (incluindo prevenção e limitação do comportamento, impacto psicológico e constrangimento social) e pelo *King's Health Questionnaire* (KHQ) (incluindo impacto da incontinência, limitações de comportamento, social, emocional, sono/energia). (Allergan. 191622-095/ 191622-520 - A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the safety and efficacy of a single treatment of BOTOX® (botulinum toxin type A) followed by a Treatment with BOTOX® as applicable in patients with idiopathic overactive bladder with Urinary Incontinence 2012).

Bexiga hiperativa neurogênica: Dois estudos clínicos duplo-cego, placebo-controlado, randomizados, multicêntrico de fase 3 foram conduzidos em pacientes com incontinência urinária causada por hiperatividade neurogênica do músculo detrusor da bexiga, não tratada adequadamente por anticolinérgicos. Um total de 691 pacientes com lesão da medula espinhal ou pacientes de esclerose múltipla, não adequadamente tratados por agente anticolinérgico, foram inscritos. Esses pacientes foram randomizados para receber 200U de BOTOX® (n = 227), 300U de BOTOX® (n = 223), ou placebo (n = 241). Em dois estudos fase 3, foram notadas melhorias significativas no grupo tratado com BOTOX® (200U e 300U) em comparação com placebo, na variável de eficácia primária de

mudança de linha de base relativa à frequência semanal de episódios de incontinência, no ponto de tempo de eficácia primária de 6 semanas, incluindo a percentagem de pacientes secos. Melhoras significativas nos parâmetros de urodinâmica, incluindo o aumento da capacidade máxima cistometrica também foram observadas, assim como diminuições na pressão pico do músculo durante a primeira contração involuntária do músculo. Foram também relatadas melhorias significativas no paciente relacionadas com a saúde e com a qualidade de vida, medidas pelo *Incontinence Quality of Life questionnaire* (I-QOL) (incluindo prevenção e limitação do comportamento, impacto psicológico e constrangimento social). A duração média de resposta nos dois estudos, com base na solicitação dos pacientes para re-tratamento, foi de 256-295 dias (36-42 semanas) para o grupo de dose 200 unidades em comparação com 92 dias (13 semanas) com placebo. Para todos os pontos de eficácia, os pacientes experimentaram resposta consistente com o re-tratamento. Nos estudos piloto, nenhum dos pacientes com inadequação neurogênica do músculo detrusor (n= 475) desenvolveu anticorpos neutralizantes. (Allergan. 191622-515. A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Safety and Efficacy of a Single Treatment with Two Dose Levels of BOTOX® (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex Followed by Treatment with BOTOX® in Patients with Urinary Incontinence Due to Neurogenic Detrusor Overactivity. 2010; Allergan. 191622-516. A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Safety and Efficacy of a Single Treatment with Two Dose Levels of BOTOX® (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex Followed by a Treatment with BOTOX® in Patients with Urinary Incontinence Due to Neurogenic Detrusor Overactivity. 2010)

Migrânea crônica: BOTOX® foi avaliado em dois estudos clínicos de Fase III, 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, de dias com enxaqueca provável, número de dias com enxaqueca moderada/grave, frequência de episódios de enxaqueca). Os resultados do ensaio *Headache Impact Test* - (HIT-6) e os questionários de qualidade

de vida específicos de enxaqueca (MSQ – *Migraine-Specific Quality of Life*) indicaram que BOTOX® teve uma duração de ação sustentada e apresentou melhores pontuações para funcionalidade, vitalidade, distúrbios psicológicos e totais de qualidade de vida. (Allergan. 191622-079: 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 a 32-week Open-label Extension Phase; Allergan. 191622-080: 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 a 32-week Open-label Extension Phase)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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 denervação química localizada.

Quando um músculo é desnervado quimicamente pode ocorrer atrofia e podem se desenvolver receptores de acetilcolina extrajuncionais.

Farmacodinâmica

O princípio ativo de BOTOX® é um complexo proteico derivado do *clostridium botulinum*. A toxina botulínica do tipo A, 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 (denervação 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 denervação 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.

Pela via intradetrusora BOTOX® age na atividade do detrusor pelas vias eferentes com a inibição da liberação de acetilcolina. Além disso, BOTOX® inibe os neurotransmissores aferentes e as vias sensoriais.

Farmacocinética

Estudos de distribuição em ratos indicam difusão muscular mínima de ¹²⁵I-complexo de neurotoxina no músculo gastrocnêmico após injeção, seguido de rápido metabolismo sistêmico e excreção urinária. A meia-vida de ¹²⁵I-complexo de neurotoxina foi de aproximadamente 10 horas. A toxina é, provavelmente, metabolizada por proteases e os componentes moleculares ciclicamente através de vias metabólicas normais. Estudos clássicos de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação da substância ativa não foram realizados devido à natureza do produto.

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.

É contraindicado, para o tratamento de disfunções da bexiga, no caso de:

- pacientes com infecção do trato urinário no momento do tratamento;
- pacientes com retenção urinária aguda no momento do tratamento, não cateterizados;

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. Eventos adversos graves foram reportados por pacientes que receberam BOTOX® diretamente nas glândulas salivares, na região oro-lingual-faríngea, esôfago e estômago. Alguns pacientes possuíam disfagia pré-existente ou debilidade significante. Pneumotórax associado ao procedimento foi relatado após a administração de BOTOX® próximo ao tórax. Deve-se ter precaução ao injetar próximo ao pulmão, particularmente nos ápices. Precaução deve ser tomada na utilização de BOTOX® na presença de inflamação no local da injeção, quando há fraqueza excessiva ou atrofia do músculo alvo.

Conforme esperado para qualquer procedimento injetável, pode ocorrer: dor localizada, inflamação, parestesia, hipoestesia, sensibilidade, inchaço/ edema, eritema, infecção localizada, sangramento e/ou

hematoma. Relacionadas com a agulha: dor e/ ou ansiedade tem resultado em respostas vasovagal incluindo hipotensão sintomática transitória e síncope.

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 dispneia. 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 sistêmicos clinicamente significantes, incluindo disfagia severa e comprometimento respiratório com doses habituais de BOTOX®. Já houve raros casos de administração de toxina botulínica em pacientes com patologia da junção neuromuscular conhecidas ou não reconhecidas onde os mesmos mostraram uma extrema sensibilidade com efeitos indesejáveis sistêmicos em doses habituais. Em alguns casos, a disfagia perdurou 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 botulínicas aprovadas sugerem que os efeitos da toxina botulínica podem, em alguns casos, ser observados à distância do ponto de injeção. Os sintomas que são consistentes com o mecanismo de ação descrito para a toxina botulínica foram reportados 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 são provavelmente aumentados em crianças tratadas para 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 para espasticidade ou outras condições com altas doses. Dificuldades de deglutição e respiração podem levar a risco de vida e já foi reportada

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

Convulsões

Novas ocorrências e recorrências de convulsões têm 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 mais longo possível entre as injeções.

Albumina Humana

Este produto contém albumina sérica humana, 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.

Precauções e advertências gerais por indicação

Blefaroespasmus / 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 de ângulos anatômicos estreitos.

Bexiga Hiperativa (neurogênica ou idiopática): Precaução médica apropriada deve ser dedicada à realização de uma citoscopia. Em pacientes que não estão em regime de cateterismo vesical, o volume residual de urina deve ser avaliado dentro de 2 semanas após o tratamento, e, periodicamente por até 12 semanas. Os pacientes devem ser orientados a contatar o médico se sentirem dificuldades no esvaziamento vesical pois pode ser necessário uma cateterização. Devido ao risco de retenção urinária, somente os pacientes que estão aptos à cateterização após tratamento, se necessário, devem ser considerados. Disreflexia autonômica associada ao procedimento pode ocorrer e, neste caso, assistência médica imediata pode ser requerida.

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, e 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 que ocorreram pela penetração da agulha da órbita. É recomendado que instrumental apropriado 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 extraoculares 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 um evento adverso comumente relatado após o tratamento em pacientes com distonia cervical para 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. Consequente à disfagia pode ocorrer potencialmente aspiração, disfonia e ocasionalmente a necessidade de se instalar alimentação parenteral por sonda nasogástrica. Em casos raros, já foi descrito que a disfagia foi seguida de pneumonia aspirativa e morte. Injeções no músculo elevador da escápula podem estar associadas com o aumento do risco de infecção respiratória e disfagia.

A disfagia tem contribuído para o decréscimo da ingestão de água e comida, resultado 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 injetada no músculo esternocleidomastoideo para menos de 100U pode diminuir a ocorrência de disfagia. Tem sido reportados como tendo maior risco de desenvolver quadros de disfagia, pacientes com pequena massa muscular cervical ou pacientes que recebem tratamento bilateralmente sobre os músculos esternocleidomastoideos. 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.

Houve raros relatos espontâneos de morte algumas vezes associados a pneumonia aspirativa em crianças com paralisia cerebral grave após o tratamento com toxina botulínica. Uma associação causal com BOTOX® nestes casos não foi estabelecida. Alguns destes pacientes apresentavam fatores de risco incluindo excessiva debilidade neuromuscular, disfagia, pneumonia aspirativa, convulsões e doenças cardiovasculares. Relatos pós-comercialização sobre possível efeito da toxina em pontos distantes da injeção foram raramente reportados em pacientes pediátricos com co-cobirdades, principalmente em crianças portadoras de paralisia cerebral que receberam doses >8 U/kg. Cuidado deve ser tomado quando tratamos pacientes com significativa debilidade neuromuscular, disfagia, com história de pneumonia aspirativa ou doença pulmonar.

Migrânea Crônica: BOTOX® é indicado para a profilaxia das enxaquecas 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 enxaqueca e outros tipos de cefaleias crônicas e diárias como: cefaleias do tipo tensional crônica, cefaleia cervicogênica, hemicraniana contínua e cefaleia 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.

Linhos faciais hipercinéticas: 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, ptose, dermatocalásio excessivo, cicatrizes dérmica profundas, pele sebácea espessa ou substancial inabilidade de diminuição das linhas glabulares devido ao distanciamento físico entre elas.

Precauções e advertências para populações especiais

Uso em Idosos

Geralmente os estudos clínicos de BOTOX® não identificaram diferenças nas respostas aos tratamentos com indivíduos com idade acima de 65 anos dos indivíduos mais 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). A segurança e eficácia de BOTOX® não foram estabelecidas em crianças, abaixo de 2 anos de idade, portadoras de paralisia cerebral; em crianças abaixo de 12 anos de idade para blefaroespasmus, espasmo hemifacial, estrabismo ou hiperidrose; em pacientes abaixo de 16 anos para distonia cervical; em pacientes abaixo de 18 anos para espasticidade, migrânea crônica, tratamento da hiperatividade da bexiga por incontinência urinária ou hiperatividade neurogênica do músculo detrusor da bexiga e linhas faciais hipercinéticas.

Uso durante a Gravidez

Gravidez categoria C. Não há estudos adequados sobre a administração de BOTOX® em mulheres durante a gravidez. Considerando que os estudos em animais nem sempre são pre ditivos 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.

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

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

BOTOX® não se mostrou seletivamente tóxico para o embrião ou feto nas espécies estudadas. Efeitos maternos observados foram, principalmente devido às ações farmacológicas previstas de BOTOX®. Efeitos sobre o desenvolvimento (peso corporal diminuído, ossificação retardada) em camundongos, ratos e coelhos foram observadas em doses que variavam de 0,5 a 8 Un/kg dependendo do esquema de injeções diárias ou periódico adotado.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir automóvel e utilizar máquinas

Astenia, fraqueza muscular, tontura, distúrbios visuais foram reportados após o tratamento com BOTOX®, podendo tornar perigoso o ato de dirigir ou usar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O efeito da toxina botulínica pode ser potencializado por antibióticos aminoglicosídeos ou quaisquer outras drogas que interfiram com a transmissão neuromuscular (por exemplo, agentes bloqueadores neuromusculares). Testes específicos não foram conduzidos para estabelecer interações medicamentosas com outros produtos. Não foram reportadas interações medicamentosas clínicas significativas.

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 outra toxina botulínica antes do término 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 E EQUIPAMENTOS NECESSÁRIOS.

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 lacre do frasco-ampola.

Técnica de Diluição

Para reconstituir BOTOX® congelado a vácuo estéril, utilizar solução salina – 0,9% de cloreto de sódio **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. 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. BOTOX® reconstituído deve ser uma solução clara, livre de partículas. Produtos parenterais devem ser inspecionados visualmente para detecção de partículas e alterações de coloração antes da administração. **Somente utilizar seringas e agulhas estéreis cada vez que fizer necessária a diluição ou retirada de BOTOX® do frasco.**

Tabela de Diluição para frascos de 50 Unidades, 100 Unidades, e 200 Unidades

Diluente adicionado (cloreto de sódio a 0,9%)	Frasco de 50U	Frasco de 100U	Frasco de 200U
	Dose Resultante Unidades por 0.1 mL	Dose Resultante Unidades por 0.1 mL	Dose Resultante Unidades por 0.1 mL
0.5 mL	10	20	40
1 mL	5	10	20
2 mL	2.5	5	10
2,5 mL	2	4	8
4 mL	1.25	2.5	5
8 mL	NA	1.25	2.5
10 mL	NA	1	2

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

Reconstituir um frasco de BOTOX® 100 unidades com 10 ml de solução salina a 0,9% sem conservantes misturando gentilmente (ver tabela de diluição).

O volume total obtido será de 10 ml contendo 100U de BOTOX®.

Reconstituição de BOTOX® para bexiga hiperativa neurogênica

Sugestão 1: Reconstituir um frasco de 200U de BOTOX® com 6 mL de solução salina 0,9% e misturar gentilmente. Passar 2 mL do frasco para cada uma das três seringas de 10 mL. Completar a reconstituição adicionando 8 mL de solução salina 0,9% em cada uma das três seringas de 10 mL e misturar gentilmente. O volume obtido será de três seringas contendo 10 mL (~67U/cada), para um total de 200U de BOTOX® reconstituído. Utilizar imediatamente após a reconstituição na seringa.

Sugestão 2: Reconstituir dois frascos de 100U de BOTOX®, adicionando 6 mL de solução salina 0,9% em cada um e misturar gentilmente. Passar 4 mL de cada um dos frascos para duas seringas de 10 mL. Passar os 2 mL restantes de cada um dos frascos para uma terceira seringa de 10 mL. Completar a reconstituição adicionando 6 mL de solução salina 0,9% em cada uma das três seringas de 10 mL e

misturar gentilmente. O volume obtido será de três seringas contendo 10 mL (~67U/cada), para um total de 200U de BOTOX® reconstituído.

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 a 30 para alguns tipos de músculos. Pode ser útil a localização dos músculos envolvidos por eletromiografia ou por técnicas de estimulação elétrica dos nervos.

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, 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® - 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 resposta individual dos pacientes em tratamentos prévios e condição médica do paciente.

Como em qualquer tratamento, deve se iniciar com a menor dosagem recomendada. A dose pode ser aumentada gradualmente em tratamentos subsequentes até a dose máxima indicada, se necessário. Os intervalos entre as injeções de BOTOX® geralmente, não devem ser mais frequentes do que a cada três

meses. Dosagem, indicação e recomendações de administração devem ser seguidas. Embora não existam dados clínicos controlados disponíveis para tratamentos simultâneos de múltiplas indicações, como uma consideração de ordem prática, no tratamento de pacientes adultos, a dose cumulativa máxima geralmente não deve ultrapassar 400 unidades, em um intervalo de três meses. No tratamento de pacientes pediátricos, a dose cumulativa geralmente não deve exceder 8 U / kg ou 300 unidades, num intervalo de 3 meses. Os resultados clínicos, incluindo os riscos, na utilização de doses mais altas em todos os grupos de tratamento não são bem estabelecidos.

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. Geralmente, 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 2 meses não deve exceder 200 unidades. Evitando a injeção próxima ao elevador da pálpebra superior, pode-se reduzir a possibilidade de aparecer ptose como complicações. 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 complicações. Pode ocorrer equimose nos tecidos da pálpebra, o que pode ser reduzido aplicando-se uma pequena pressão no local da injeção imediatamente após a aplicação.

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.

- **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, zígomático maior, orbicular da boca, e/ou outros músculos conforme a extensão do espasmo.

A dose cumulativa de BOTOX® no período de 2 meses não deve exceder 200 unidades.

- **Estrabismo**

BOTOX® foi desenvolvido para administração nos músculos extraoculares, 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 com desvios maiores.

1. Para músculos verticais, e para estrabismo horizontal inferior a 20 dioptrias: 1,25U a 2,5U em qualquer músculo.
2. Para estrabismo horizontal de 20 dioptrias a 50 dioptrias: 2,5U a 5,0U em qualquer músculo.
3. Para paralisia persistente do VI 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 paralítica 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.

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 por músculo.

• **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 e 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 máxima 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 tiverem 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 na acuracidade do procedimento.

Em estudos clínicos para o tratamento de membros superiores a dose por músculo variou de 0.5-2U/Kg de peso corporal 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 média varia de 2.0-4.0U/Kg por sessão de tratamento. A dose total foi de 4.0U/Kg ou 200U (o que é uma pequena quantidade) dividida nos pontos de aplicação do músculo gastrocnêmio lateral e medial de uma ou ambas as pernas. 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 recomenda as doses para a injeção de BOTOX® no tratamento da espasticidade focal em crianças acima de 2 anos de idade. A dose máxima cumulativa não deve exceder 8U/Kg de peso corporal ou 300U divididas entre os músculos a serem tratados em qualquer sessão de tratamento ou intervalos de 3 meses.

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 doses anterior tiverem diminuído, mas tipicamente não antes de 3 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.

- **Distonia**

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, mas não é limitado a uma ou mais injeções de BOTOX® nos músculos esternocleidomastoideo, elevador da escápula, escaleno, esplênio da cabeça, semiespinhal, longuissimo e/ou trapézio. Em caso de dificuldade para isolar os músculos do paciente, as injeções devem ser feitas por um profissional experiente e com a ajuda de técnicas de eletromiografia.

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 a 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 2 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.

A dose cumulativa de BOTOX® para distonia cervical no período de 3 meses não deve exceder 360 unidades.

• Hiperidrose

Hiperidrose axilar: A dose inicial recomendada é de 50U por área hiperidrótica 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 hiperidrótica 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 6-8 meses quando realizados tratamentos repetidos > 4 tratamentos. 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 2 meses.

Hiperidrose palmar: As injeções palmares podem ser dolorosas para alguns pacientes. A anestesia utilizada em estudos preliminares abertos publicados incluiu um creme anestésico tópico, 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 hiperidrótica 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.

- **Linhos Hipercinéticas ou de Expressão**

BOTOX® deve ser reconstituído com solução salina estéril a 0,9% sem conservantes (50U/ 1,25ml ou 100U/ 2,5 ml) e 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.

Para reduzir a incidência de ptose como complicaçāo, 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. Há relatos de duração de efeitos de até 6 meses em alguns pacientes.

- **Bexiga hiperativa**

Pacientes não devem estar na vigência de infecção urinária antes do tratamento. Antibiótico profilático poderá ser administrado 1 a 3 dias antes do tratamento, no dia do tratamento e por 1 a 3 dias subsequentes ou de acordo com a orientação do médico. É usualmente recomendada a suspensão de medicamento anti-agregante plaquetário pelo menos três dias antes da injeção intravesical. Pacientes em uso de terapia anti-coagulante deverão ser conduzidos adequadamente pelo médico assistente para evitar risco de hemorragia.

Bexiga hiperativa idiopática (Tratamento da bexiga hiperativa com sintomas de incontinência, urgência e aumento da frequência urinária):

A dose recomendada é de 100U de BOTOX®. BOTOX® reconstituído (100 unidades/10 ml) é injetado por via intramuscular no músculo detrusor com o auxílio de um cistoscópio flexível ou rígido evitando o trígono. A bexiga deve ser instilada com solução salina suficiente para proporcionar visualização adequada para realizar as injeções.

Pode ser utilizado anestésico local (por exemplo, lidocaína) ou sedação, para facilitar as injeções para aplicação intravesical de BOTOX®. O anestésico e tipo de anestesia devem ser administrados conforme rotina do especialista.

A agulha deve ser inserida no músculo detrusor com aproximadamente 2 mm de profundidade, e devem ser aplicadas 20 injeções de 0,5ml cada (totalizando um volume de 10 mL), com espaços de aproximadamente 1 cm entre elas (vide figura abaixo). Para a injeção final, aproximadamente 1 mL de solução salina normal deve ser injetada para que toda a dose seja aplicada. Depois da aplicação das injeções, a solução salina utilizada para visualização das paredes da bexiga não deve ser drenada para que o paciente possa demonstrar sua habilidade de micção. O paciente deverá permanecer em observação por no mínimo 30 minutos após a injeção e até apresentar micção espontânea.

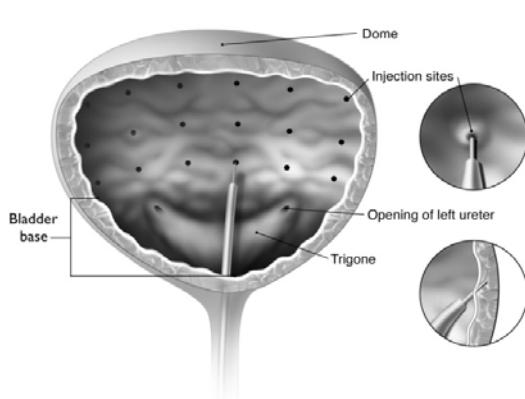
Melhoras clínicas podem ocorrer dentro de 2 semanas. A repetição da injeção de BOTOX® pode ser realizada quando os efeitos clínicos da primeira injeção declinarem e o médico considerar a necessidade do re-tratamento (a média de duração nos estudos clínicos de fase III foi de 24 semanas) seguindo o intervalo o mais longo possível, e não devem ser aplicadas com intervalos menores que 3 meses.

Bexiga hiperativa neurogênica (Incontinência urinária causada por bexiga hiperativa neurogênica):

A dose recomendada é de 200U de BOTOX®. BOTOX® reconstituído (200 unidades/30 ml) é injetado por via intramuscular no músculo detrusor com o auxílio de um cistoscópio flexível ou rígido evitando o trígono. A bexiga deve ser instilada com solução salina suficiente para proporcionar visualização adequada para realizar as injeções.

Pode ser utilizado anestésico local (por exemplo, lidocaína) ou sedação, para facilitar as injeções para aplicação intravesical de BOTOX®. O anestésico e tipo de anestesia devem ser administrados conforme rotina do especialista.

A agulha deve ser inserida no músculo detrusor com aproximadamente 2 mm de profundidade, e devem ser aplicadas 30 injeções de 1 ml cada (totalizando um volume de 30 mL), com espaços de aproximadamente 1 cm entre elas (vide figura abaixo). Para a injeção final, aproximadamente 1 mL de solução salina normal deve ser injetada para que toda a dose seja aplicada. Depois da aplicação das injeções, a solução salina utilizada para visualização das paredes da bexiga deve ser drenada. O paciente deverá permanecer em observação por no mínimo 30 minutos após a injeção.



Melhoras clínicas podem ocorrer dentro de 2 semanas. 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 (a média de duração nos estudos clínicos de fase III foi de 36 a 42 semanas para BOTOX® 200U). As injeções devem obedecer o intervalo mais longo possível, e não devem ser aplicadas com intervalos menores que 3 meses.

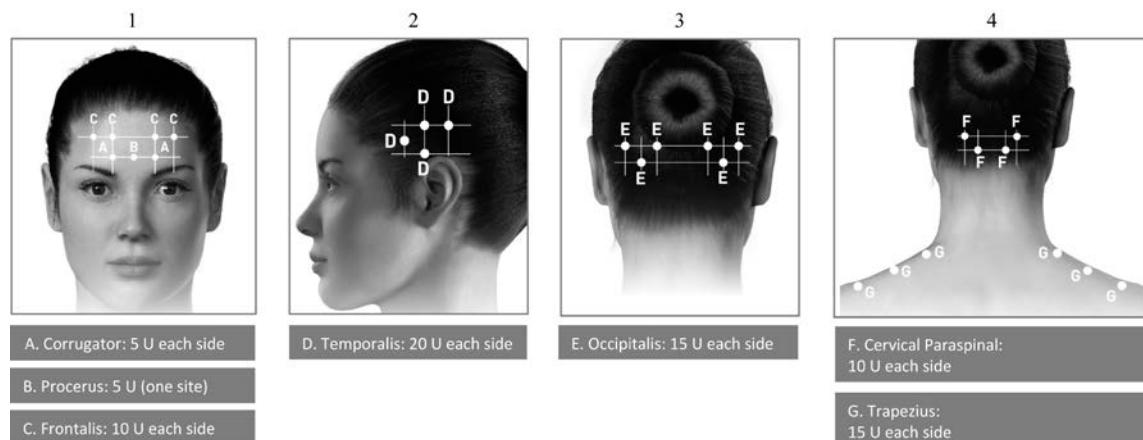
- **Profilaxia de migrânea crônica**

A diluição recomendada para tratamento profilático de migrânea crônica é de 100 unidades/ 2ml, com a concentração final de 5 unidades por 0,1ml. A dose recomendada de tratamento é de 155U a 195U administradas por via intramuscular (IM). As injeções devem ser distribuídas em 7 áreas musculares específicas da cabeça/pescoço conforme especificado na Tabela abaixo.

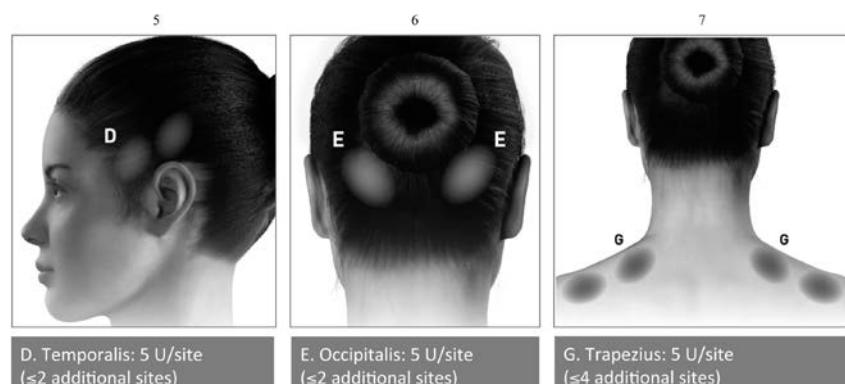
Uma agulha de 2,5 cm pode ser necessária para a região do pescoço para pacientes com pescoço grosso. Com exceção para o músculo procero, que pode ser injetado através de 1 ponto na região medial do músculo, todos os outros músculos devem ser injetados como indicado abaixo, com metade dos pontos aplicados 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.

Pontos de aplicação para migrânea crônica:

I. Diagramas 1 – 4: Pontos de aplicações para dose mínima de 155 U dose para migrânea crônica.



II. Diagramas 5-7: Grupos musculares recomendados para injeções adicionais opcionais para migrânea crônica.



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)
Procero	--	--	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 195 U (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 transitórios, 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 tem sido relatado 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 vagal, 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 < 1.000) 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, fotofobia, irritação ocular, aumento de lacrimejamento e equimoses.

Incomuns: ceratite, ectrópio, diplopia, entrópio, 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 retrobululares, perfuração do olho, pupila de Holmes-Adie.

Raras: hemorragia vítreia.

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

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

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

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, 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.

Em um estudo clínico aberto de BOTOX® (50U por axila) em pacientes adolescentes de 12 a 17 anos de idade (N=144), o evento adverso comum relatado em >3% incluiu tonsillitis (3.5%), nasofaringite (4.9%) e infecção do trato respiratório superior (21.5%). Reações adversas reportadas em dois pacientes incluiu dor no local da injeção e hiperidrose. O perfil de segurança de BOTOX® para o tratamento de hiperidrose em adolescentes foi similar ao observado em pacientes adultos.

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

As reações abaixo foram reportadas em estudos duplo-cegos, placebo controlados, fase 3 com uso de BOTOX® 100U durante o ciclo completo de tratamento.

Muito Comuns: infecção no trato urinário, disúria.

Comuns: bacteriuria, retenção urinária, volume de urina residual*, polaciúria.

* Elevado volume residual pós-miccional, sem necessidade de cateterismo vesical.

Reações adversas relacionadas que ocorreram com relativa frequência foram disúria e hematúria.

Cateterismo vesical intermitente foi iniciado em 6,5% dos pacientes após tratamento com BOTOX® 100 unidades versus 0,4% do grupo placebo.

Não houve mudança no perfil geral de segurança com aplicações repetitivas.

Incontinência Urinária devido a hiperatividade neurogênica do detrusor da bexiga

BOTOX® mostrou relato das seguintes reações adversas em estudos duplo-cegos com completo ciclo de tratamento (duração média de 44 semanas de exposição):

Muito Comuns: infecção do trato urinário, retenção urinária.

Comuns: insônia, constipação, fraqueza muscular, espasmo muscular, hematúria*, disúria*, divertículo da bexiga, fadiga, distúrbios da marcha, disreflexia autonômica*, queda.

*reações adversas relacionadas ao procedimento.

Linhos faciais hipercinéticas

Linhos glabelares

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.

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

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

Experiência pós-comercialização

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 tal como anafilaxia e doença do soro, assim como outras manifestações de hipersensibilidade incluindo urticária, edema de tecidos moles e dispneia. Algumas dessas reações foram relatadas após o uso de BOTOX®, tanto isoladamente quanto

juntamente com outros produtos associados com reações semelhantes. 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 raros 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®, geralmente em pacientes predispostos. Foi relatado muito raramente, glaucoma de ângulo fechado após o tratamento de blefarospasmo com BOTOX®. Foi reportado também lagoftalmos após o uso de BOTOX® nas linhas glabulares.

Os seguintes eventos adversos foram relatados desde que a droga foi comercializada: denervação/ atrofia muscular, depressão respiratória/ insuficiência respiratória, dispneia, pneumonia aspirativa, disartria, boca seca, estrabismo, neuropatia periférica, dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos, febre, anorexia, borramento de visão, distúrbio visual, hipoacusia, zumbido, vertigem, paralisia facial, paresia facial, plexopatia braquial, radiculopatia, síncope, hipoestesia, mal estar geral, mialgia, miastenia gravis, parestesia, erupção cutânea, eritema multiforme, prurido, dermatite psoriásica, hiperidrose, e alopecia incluindo madarose.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país (Tratamento da bexiga hiperativa com sintomas de incontinência, urgência e aumento da frequência urinária em pacientes adultos que obtiveram resposta inadequada ou intolerantes à anticolinérgicos) 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 tornaram-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.: Elizabeth Mesquita

CRF-SP nº 14.337

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



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 04548-005

CNPJ: 43.426.626/0001-77

Importado e Distribuído por: ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Guarulhos, São Paulo

® Marcas Registradas de Allergan, Inc.

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800-17-4077

Discagem Direta Gratuita



Papel Reciclável

© 2015 Allergan, Inc.

CCDS 17.0_Jul 2014_V. RA05_15

ANEXO B
HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ²¹	Versões (VP/VPS) ²²	Apresentações relacionadas ²³
22/03/2013	0219771/13-5	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Contraindicações	VP/VPS	50U 100U 200U
02/05/2013	0342085/13-0	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Dizeres Legais	VP/VPS	50U 100U 200U
15/08/2013	0676770/13-2	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	DCB	VP/VPS	50U 100U 200U
25/08/2014	0701249/14-7	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/12	0891838/12-4	Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	25/08/14	Indicação Resultados de eficácia Posologia Reações Adversas	VP/VPS	50U 100U 200U
n/a	n/a	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/10/12	0868225/12-9	Atualização de especificações e método analítico que não constam em compêndio oficial referentes a produtos de degradação e método biológico de quantificação de teor	03/02/15	Composição	VP/VPS	50U 100U 200U