



XEOMIN®

**MERZ FARMACÊUTICA COMERCIAL LTDA.
PÓ LIOFILIZADO PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL**

toxina botulínica A

100 U



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

XEOMIN®

toxina botulínica A

APRESENTAÇÃO

Pó Liofilizado para Solução Injetável Frasco ampola com 100 unidades. Cartucho com 1 frasco ampola.

VIA INTRAMUSCULAR OU INTRAGLANDULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS DE IDADE*

*Verifique a seção de indicação

COMPOSIÇÃO

Cada frasco ampola contém:

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

Excipientes: sacarose e albumina humana.

*Neurotoxina botulínica do tipo A, purificada de culturas de *Clostridium botulinum* (cepa Hall).

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

XEOMIN® é destinado ao tratamento sintomático de:

- blefarospasmo,
- distonia cervical com componente rotacional predominante (torcicolo espasmódico) em adultos,
- espasticidade dos membros superiores em adultos
- sialorreia crônica causada por distúrbios neurológicos em pacientes adultos
- sialorreia crônica devido a perturbações neurológicas/ do neurodesenvolvimento em



crianças e adolescentes com idade entre 2 e 17 anos e peso ≥ 12 kg

XEOMIN[®] também está indicado para:

- a melhora temporária da aparência das linhas faciais hiperclínicas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

ESTUDO COM XEOMIN[®] EM BLEFAROSPASMO

Foi realizado um estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo cego com XEOMIN[®] e o produto de referência em 300 pacientes com idade entre 18 e 75 anos de idade, originados de 42 hospitais localizados na Europa e Israel^{1,23}.

Foi concluído que os efeitos do produto XEOMIN[®] em blefarospasmo avaliados neste estudo multicêntrico demonstraram 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^{2,32}. 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 inovadora preparação de toxina botulínica A, demonstrou ser eficaz e bem tolerado no tratamento do torcicolo espasmódico.

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 receber XEOMIN[®] (N=73) ou placebo (N=75), de acordo com as recomendações de dose para o tratamento inicial apresentadas na posologia da bula. Os participantes tinham um histórico de AVC (≥ 6 meses desde o último episódio) e apresentavam espasticidade focal no pulso e nos dedos com um escore de ≥ 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)⁴.

Espasticidade de diversas etiologias: Em um estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado, observador-cego, paralelo, 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

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE



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/mL⁵.

EFICÁCIA DE XEOMIN® NA SIALORREIA

O ensaio clínico duplo-cego de Fase III controlado por placebo¹⁶ envolveu um total de 184 pacientes que sofriam de sialorreia resultante de doença de Parkinson, parkinsonismo atípico, acidente vascular cerebral ou lesão cerebral pós-traumática há pelo menos três meses. Durante o período principal (MP), uma dose total fixa de XEOMIN® (100 ou 75 unidades) ou placebo foi administrada intraglandularmente a uma proporção de dose definida de 3:2 nas glândulas salivares parótidas e submandibulares, respectivamente. A análise de confirmação das variáveis de eficácia co-primária (taxa de fluxo salivar não estimulada e escala de impressão global de mudança na semana 4 após a injeção) demonstrou melhorias estatisticamente significativas do grupo de tratamento de 100 unidades em comparação com o placebo. O grupo de tratamento de 75 unidades mostrou superioridade clinicamente relevante em relação ao placebo, sem ser estatisticamente significativo na semana 4. Melhorias clinicamente relevantes nos parâmetros de eficácia nas semanas 8 e 12 após a injeção puderam ser mostradas em ambos os grupos de tratamento ativo e foram mantidas no último ponto de observação do período principal na semana 16.

173 pacientes tratados completaram o MP e participaram no primeiro ciclo do período de prolongamento (EP). O EP consistiu em três ciclos cegos para a dose, cada um com uma única sessão de tratamento (100 ou 75 unidades de dose total de XEOMIN®, com a mesma proporção de dose do MP) seguido por um período de observação de 16 semanas. 151 pacientes completaram o EP. Os resultados do EP confirmaram os achados do MP mostrando benefício contínuo do tratamento. O estudo também confirmou o perfil favorável de segurança e tolerabilidade do XEOMIN® nesta indicação; nenhuma questão ligada à segurança nova ou inesperada foi identificada.

Sialorreia crônica (crianças / adolescentes)

Em um ensaio clínico duplo-cego de Fase III controlado por placebo¹⁶, um total de 255 crianças e adolescentes (idade de 2 a 17 anos) com peso corporal (BW) de pelo menos 12 kg sofrendo de sialorreia crônica problemática associada a distúrbios neurológicos e / ou deficiência intelectual foram tratados. Durante o período principal (MP), 220 pacientes com idades entre 6 e 17 anos receberam tratamento com XEOMIN® até 75 U de acordo com a classe de BW, ou placebo. O tratamento foi administrado por via intraglandular com uma proporção de dose definida de 3:2 nas glândulas salivares parótidas e submandibulares, respectivamente. A análise de confirmação das variáveis de eficácia co-primária (taxa de fluxo salivar não estimulada e escala de impressão global de mudança na semana 4 após a injeção) demonstrou melhorias estatisticamente significativas e clinicamente relevantes do grupo XEOMIN® em comparação com o placebo. Para ambos os parâmetros de eficácia, diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento foram observadas até o final do MP na semana 16. Todas as 35 crianças com idades entre 2 - 5 anos foram tratadas com XEOMIN® de acordo com a classe de BW e mostraram melhorias nas variáveis de eficácia investigadas semelhantes a aqueles observados no grupo de tratamento com XEOMIN® de 6 a 17 anos.

247 pacientes participaram do primeiro ciclo subsequente do período de extensão aberto (OLEX). O OLEX consistia



em três ciclos, cada um com uma única sessão de tratamento seguida por um período de observação de 16 semanas. Todos os pacientes receberam XEOMIN[®] de acordo com o mesmo esquema de dosagem pré-determinado e a mesma proporção de dose usada no MP. 222 pacientes completaram o OLEX. Os resultados do OLEX confirmaram os achados do MP mostrando benefício contínuo do tratamento. O estudo também confirmou o perfil favorável de segurança e tolerabilidade de XEOMIN[®] na sialorreia crônica problemática em crianças e adolescentes com idade entre 2 e 17 anos. nenhuma questão ligada à segurança nova ou inesperada foi identificada.

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 hiperkinéticas. Nesses estudos foram incluídos, no total, 1591 pacientes com linhas/ rugas glabellares 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.^{6,7,8,9,10}

Além disso, um estudo comparativo em linhas glabellares 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%.¹¹

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 graves, durante máxima contração muscular, nas regiões frontal, periorbital e glabellar. A avaliação de segurança foi realizada pela descrição de todos os eventos adversos relatados pelas pacientes ou pelos investigadores. A avaliação das rugas foi feita 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 relatadas pelas pacientes. Houve um impacto positivo na qualidade de vida, medida pela melhora observada nas respostas ao questionário.¹²

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 faciais 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 no terço superior da face, foram determinadas as doses para aplicação na 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.¹³

Referência bibliográfica

1. 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.
2. 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.
3. JOST W. et al. Botulinum Neurotoxin Type A Free of Complexing Proteins (XEOMIN[®]) in Focal Dystonia. *Drugs* 2007; 67(5): 669-683.



4. KANOVSKÝ P, et al. Efficacy and safety of botulinum neurotoxin NT 201 in poststroke upper limb spasticity. *Clin Neuropharmacol*. 2009 Sep-Oct;32(5):259-65.
5. BARNES M, SCHNITZLER A, MEDEIROS L, AGUILAR M, LEH-NERT-BATAR A, MINNASCH P. Efficacy and safety of NT 201 for upper limb spasticity of various etiologies – a randomized parallel-group study. *Acta Neurol Scand*. 2010;122(4):295– 302.
6. CARRUTHERS A, CARRUTHERS J, COLEMAN WP 3RD, DONO-FRIO L, FLYNN T, GOLD M, HEINZ M, HARRINGTON L, JONES D, MCDANIEL D, ROHRER T, SCHLÖBE A, SOLISH N, WEISS RA. Multicenter, randomized, phase III study of a single dose of incobotulinumtoxinA, free from complexing proteins, in the treatment of glabellar frown lines. *Dermatol Surg*. 2013 Apr;39(4):551-8.
7. ECCLESTON D, Protocol MRZ 60201–0617 (EudraCT number 2006-005396-17, data on file).
8. FLYNN T, Protocol MRZ 60201–0527 (IND number 100288, data on file).
9. HANKE CW, NARINS RS, BRANDT F, et al. A randomized, placebo-controlled, double blind Phase III trial investigating the efficacy and safety of incobotulinumtoxinA in the treatment of glabellar frown lines using a stringent composite endpoint. *Dermatol Surg*. 2013.
10. RZANY B, FLYNN TC, SCHLÖBE A, HEINZ M, HARRINGTON L. Long-term results for incobotulinumtoxinA in the treatment of glabellar frown lines. *Dermatol Surg*. 2013 Jan;39(1 Pt 1):95-103. doi: 10.1111/dsu.12008.
11. SATTLER G1, CALLANDER MJ, GRABLOWITZ D, WALKER T, BEE EK, RZANY B, FLYNN TC, CARRUTHERS A. Noninferiority of incobotulinumtoxinA, free from complexing proteins, compared with another botulinum toxin type A in the treatment of glabellar frown lines. *Dermatol Surg*. 2010 Dec;36 Suppl 4:2146-54.
12. TALARICO S, VENTURA KARIN F, HASSUN KARIME M, MACE-DO FERNANDO S, PARADA MEIRE B, et al. Incobotulinumtoxin 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* 2:134.2011.
13. CARRUTHERS J, FOURNIER N, KERSCHER, M, RUIZ-AVILA, J, ALMEIDA, ART. The Convergence of Medicine and Neurotoxins: A Focus on Botulinum Toxin type A and Its Application in Aesthetic Medicine – A Global, Evidence-Based Botulinum Toxin Consensus Education Initiative. Part II: Incorporating Botulinum Toxin into Aesthetic Clinical Practice. *Dermatol Surg* 2013; 39(3):510-25.
14. WISSEL J, BENSMAIL D, FERREIRA JJ, MOLTENI F, SATKUNAM L, MORALEDA S, et al. Safety and efficacy of incobotulinumtoxinA doses up to 800 U in limb spasticity: the TOWER study. *Neurology*. 2017;88(14):1321-1328.
15. KERSCHER M, Prospective, randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study with an open-label extension period to investigate the efficacy and safety of NT 201 in the combined treatment of upper facial lines (horizontal forehead lines, glabellar frown lines, and lateral periorbital lines), protocol MRZ MRZ60201_3076_1 (EudraCT Number 2011-005887-20, data on file).
16. BLITZER A, Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel- group multicenter study, with an extension period of dose-blinded active treatment, to investigate the efficacy and safety of two doses levels of NT 201 in treating chronic troublesome sialorrhea in various neurological conditions, Protocol BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE



MRZ60201_3090_1 (EudraCT Number 2012-005539-10, data on file).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A toxina botulínica A bloqueia a transmissão colinérgica na junção neuromuscular e nas glândulas salivares pela inibição da liberação de acetilcolina dos terminais nervosos colinérgicos periféricos.

Esta inibição ocorre de acordo com a seguinte sequência:

- cadeia pesada de neurotoxina ligando-se aos terminais nervosos colinérgicos
- internalização da neurotoxina dentro das vesículas no terminal nervoso
- translocação da cadeia leve da molécula de neurotoxina para o citosol do nervo
- terminal
- clivagem enzimática de SNAP25, a proteína alvo pré-sináptica essencial para a liberação de acetilcolina.

Os efeitos inibitórios da neurotoxina na liberação pré-sináptica de acetilcolina estão bem estabelecidos. Na glândula salivar, não está claro se também afeta diretamente as células pós-sinápticas. Após a administração de neurotoxina nas glândulas submandibulares de ratos, uma aquaporina na membrana da célula glandular é regulada para baixo, no entanto, isso também pode ser um efeito secundário da denervação funcional.

A recuperação completa da função da placa terminal / transmissão do impulso após a injeção intramuscular normalmente ocorre dentro de 3-4 meses, conforme os terminais nervosos brotam e se reconectam com a placa terminal motora e o mecanismo de liberação do neurotransmissor pré-sináptico torna-se funcional novamente.

Farmacocinética

a) Características gerais da substância ativa

Os estudos clássicos de cinética e distribuição não podem ser conduzidos com a toxina botulínica A, pois a substância ativa é aplicada em pequenas quantidades (picogramas por injeção) e 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 hemaglutininas e não hemaglutininas. Em contraste com os preparados convencionais de toxina botulínica A com complexo proteico, XEOMIN[®] contém neurotoxina pura (150 kDa), isento de complexos proteicos e, portanto, tem um baixo teor de proteína estranha. O conteúdo de proteínas estranhas administradas é considerado um dos fatores para o insucesso da terapia secundária.

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: miastenia grave, síndrome Lambert-Eaton).
- Presença de infecção ou inflamação no local proposto da aplicação.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos. Verifique a idade indicada de acordo com o tratamento / indicação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de administrar XEOMIN[®], o profissional de saúde deve se familiarizar com a anatomia do paciente e quaisquer alterações na anatomia devido a procedimentos cirúrgicos anteriores.

Deve-se ter cuidado para garantir que XEOMIN[®] não seja injetado em um vaso sanguíneo.

XEOMIN[®] deve ser usado com cautela:

- se houver distúrbios hemorrágicos de qualquer tipo
- em pacientes recebendo terapia anticoagulante ou outras substâncias em doses anticoagulantes.

Efeitos indesejáveis podem ocorrer por quando há a aplicação de toxina botulínica A em locais incorretos, paralisando temporariamente grupos musculares próximos. Houve relatos de efeitos indesejáveis toxina para locais distantes do ponto da aplicação (veja item 9). Ao tratar indicações neurológicas alguns destes podem causar risco de morte e há relatos de morte.

Reações de hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade com produtos de neurotoxina botulínica. Se ocorrerem reações graves (por exemplo, reações anafiláticas) e / ou reações de hipersensibilidade imediata, a terapia médica apropriada deve ser instituída.

Propagação do Efeito Toxínico

Em alguns casos, o efeito da toxina botulínica pode afetar áreas do corpo distantes do local da injeção e pode causar sintomas de uma condição chamada botulismo. Ao tratar indicações neurológicas, algumas reações adversas podem ser fatais e tem havido notificações de morte.

Os pacientes tratados com doses terapêuticas podem apresentar fraqueza muscular excessiva.

Pacientes ou cuidadores devem ser aconselhados a procurar atendimento médico imediato se ocorrerem distúrbios da deglutição, fala ou respiratórios.

Disfagia foi relatada após a injeção em outros locais além da musculatura cervical.

Doenças neuromusculares pré-existent

Pacientes com doenças neuromusculares podem apresentar risco aumentado de fraqueza muscular excessiva, particularmente quando tratados por via intramuscular. O produto de toxina botulínica tipo A deve ser usado sob supervisão de um especialista nesses pacientes e só deve ser usado se o benefício do tratamento for considerado maior



que o risco.

Geralmente, os pacientes com história de aspiração ou disfagia devem ser tratados com cautela.

Deve-se ter extremo cuidado ao tratar esses pacientes com distonia cervical.

O tratamento para indicações estéticas com XEOMIN® não é recomendado para pacientes com história de aspiração ou disfagia.

Indicações neurológicas:

Para o tratamento da distonia cervical e espasticidade do membro superior, XEOMIN® deve ser injetado com cuidado quando injetado em locais próximos a estruturas sensíveis, como a artéria carótida, ápices pulmonares e esôfago.

XEOMIN® contém albumina, um componente do sangue humano. Medidas padrão para evitar infecções com o 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 etapas efetivas de fabricação para a inativação/remoção de vírus. Apesar destas medidas, quando medicamentos 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.

Formação de anticorpos

Tal como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial para imunogenicidade. Doses muito frequentes podem aumentar o risco de formação de anticorpos, o que pode resultar em falha do tratamento, mesmo se o produto estiver sendo usado para tratar outras indicações.

Blefarospasmo

Devido ao efeito anticolinérgico da toxina botulínica A, XEOMIN® deve ser usado com cautela 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 tratado ativamente. Para tanto, poderá ser necessário a utilização de colírios, pomadas, tampões curativos macios ou o fechamento do olho com um tapa-olho ou similar.

As injeções perto do músculo levantador da pálpebra superior devem ser evitadas para reduzir a ocorrência de ptose. A diplopia pode se desenvolver como resultado da difusão da neurotoxina botulínica do tipo A no músculo oblíquo inferior. Evitar injeções mediais na pálpebra inferior pode reduzir esta reação adversa.

Uma redução no piscar após a aplicação 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 examinada cuidadosamente.

Nos tecidos macios da pálpebra, surgem facilmente equimoses. Suave pressão imediata no local da aplicação 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).

A disfagia pode durar até duas ou três semanas após a aplicação, mas já foi observado um caso de duração de até cinco meses. A limitação da dose injetada no músculo esternocleidomastoideo em menos de 100 unidades reduz a ocorrência de disfagia. Pacientes com massa muscular reduzida do pescoço ou pacientes que necessitam de injeções em ambos os lados do músculo esternocleidomastoideo estão sujeitos a um maior risco.

Espasticidade dos membros superiores em adultos

XEOMIN® como tratamento para a espasticidade focal tem sido estudado em associação com regimes de tratamento padrão usual, e não é pretendido como

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.

Foram notificados novos casos de convulsão ou crises recorrentes, principalmente em pacientes predispostos a sofrer estes eventos. A relação exata entre esses eventos e a aplicação de neurotoxina botulínica não foi estabelecida.

Sialorreia crônica (adultos / crianças / adolescentes)

Em casos de sialorreia induzida por medicamento (por exemplo, por aripirazol, clozapina, piridostigmina), em primeiro lugar, a possibilidade de substituição, redução ou mesmo cessação do medicamento indutor deve ser considerada antes de usar XEOMIN® para o tratamento de sialorreia.

A eficácia e segurança de XEOMIN® em pacientes com sialorreia induzida por medicamento não foram investigadas.

Se ocorrerem casos de boca seca em associação com a administração de XEOMIN®, deverá ser considerada a redução da dose.

Recomenda-se uma visita ao dentista no início do tratamento. O dentista deve ser informado sobre o tratamento da sialorreia com XEOMIN® para poder decidir sobre as medidas adequadas para a profilaxia da cárie.

Linhas faciais hiperkinéticas

Se os locais de injeção propostos estiverem marcados com uma caneta, o produto não deve ser injetado através das marcas da caneta; caso contrário, pode ocorrer um efeito de tatuagem permanente.

Para reduzir o risco de blefaroptose, as injeções perto do músculo levantador da pálpebra superior e na porção cranial do músculo orbicular do olho devem ser evitadas. As injeções no músculo corrugador devem ser feitas na porção medial do músculo e na porção central do ventre do músculo pelo menos 1 cm acima da borda óssea da órbita do olho.

Injeções muito próximas ao músculo zigomático maior devem ser evitadas para prevenir a ptose labial.

Linhas horizontais da frente: A paralisação das fibras musculares inferiores do músculo frontal com a injeção de XEOMIN® próximo à borda orbital deve ser evitada para reduzir o risco de ptose da sobrancelha.

Efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas



XEOMIN® tem 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 astenia, fraqueza muscular, transtornos da visão, 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

Categoria C.

Não há dados suficientes disponíveis para a utilização de toxina botulínica A em grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva. O risco potencial para o ser humano não é conhecido. Por isso, XEOMIN® não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que seja claramente necessário.

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

Lactação

Não se sabe se a toxina botulínica A é excretada no leite materno. Deste modo, a aplicação de XEOMIN® não é recomendada no período de amamentação.

Uso pediátrico

Relatos espontâneos de possível disseminação da toxina a locais distantes foram descritos com o muito raros para outras preparações de toxina botulínica tipo A, em pacientes pediátricos com comorbidades, predominantemente, com paralisia cerebral. Em geral, a dose utilizada nesses casos foi superior à recomendada para esses produtos. Houve relatos espontâneos raros de morte às vezes associada à pneumonia por aspiração em crianças com paralisia cerebral grave, após o tratamento com produtos de toxina botulínica, inclusive após o uso off-label (por exemplo, área do pescoço). O risco é considerado particularmente alto em pacientes pediátricos com um estado de saúde subjacente ruim ou em pacientes com debilidade neurológica significativa, disfagia ou em pacientes com história recente de pneumonia por aspiração ou doença pulmonar. A segurança e eficácia em pacientes pediátricos com idade inferior a 2 anos ou com menos de 12 quilos de peso corporal para sialorreia crônica não foram estabelecidas.

Estudos pré-clínicos

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para os seres humanos, com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança cardiovascular. Os resultados de estudos de toxicidade de dose repetida sobre a toxicidade sistêmica de XEOMIN® após injeção intramuscular em animais foram principalmente relacionados à sua ação farmacodinâmica, ou seja, atonia, paresia e atrofia do músculo injetado.

Em um estudo crônico em ratos, XEOMIN® foi injetado na glândula salivar. O peso da glândula salivar submandibular injetada foi reduzido em todos os níveis de dosagem, e atrofia acinar da glândula salivar foi observada na dose mais alta de 40 LDU / kg após quatro injeções repetidas de XEOMIN® em intervalos de 8 semanas em ratos.

Nenhuma evidência de intolerabilidade local foi observada.

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE



Os estudos de toxicidade reprodutiva com XEOMIN[®] não mostraram efeitos adversos na fertilidade masculina ou feminina em coelhos, nem efeitos diretos no desenvolvimento embriofetal ou no desenvolvimento pré e pós-natal em ratos e / ou coelhos.

No entanto, a administração de XEOMIN[®] em estudos de embriotoxicidade em níveis de dose que exibem toxicidade materna aumentou o número de abortos em coelhos e diminuiu ligeiramente o peso corporal do feto em ratos.

Em um estudo de toxicidade juvenil pós-desmame em ratos, atrofia do epitélio germinativo testicular e hipospermia foram observadas na dose mais alta testada, mas nenhuma toxicidade sistêmica franca, além do retardo de crescimento, foi detectada no nível de dose de 10 unidades / kg e abaixo.

Estudos de genotoxicidade ou carcinogenicidade e não foram realizados 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.

Além disso, quando usado para o tratamento de sialorreia crônica, a irradiação para a cabeça e pescoço e / ou coadministração de anticolinérgicos (por exemplo, atropina, glicopirrolato, copolamina) pode aumentar o efeito da toxina.

O tratamento de sialorreia com XEOMIN[®] concomitantemente à radioterapia não é recomendado.

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 36 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

Solução reconstituída: Foi demonstrada a estabilidade química e física em uso 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, 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 ou intraglandular.



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

XEOMIN® só pode ser administrado por profissionais de saúde com qualificação adequada e conhecimento especializado comprovado no tratamento com neurotoxina botulínica, bem como no manejo dos equipamentos necessários, como por exemplo, EMG (eletromiografia).

O XEOMIN® reconstituído destina-se a ser administrado por via intramuscular. Se os locais de injeção propostos estiverem marcados com uma caneta, o produto não deve ser injetado através das marcas da caneta; caso contrário, pode ocorrer um efeito de tatuagem permanente.

A dose ótima e a quantidade de pontos de aplicação no músculo em questão devem ser determinadas individualmente, e deve ser feita uma titulação da dose.

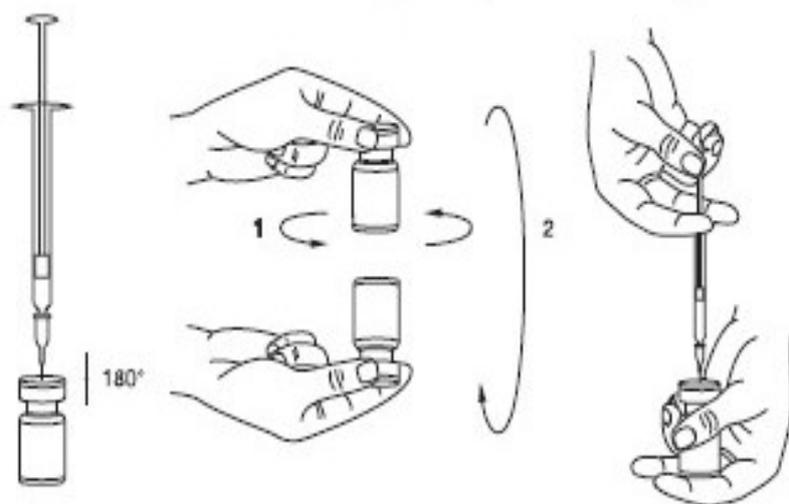
Após a reconstituição, XEOMIN® deve ser usado em apenas uma sessão de aplicação e apenas em um paciente.

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

XEOMIN® é reconstituído antes do uso com uma 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, injete o solvente 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 aplicação.

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:

Diluíte 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 estocada por mais de 24 horas como também qualquer solução reconstituída e não usada deve ser descartada.

Procedimento para o descarte seguro de frascos, seringas e materiais usados: Os frascos não utilizados e a 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). Não é necessário que haja orientação eletromiográfica. É recomendado um volume de injeção de aproximadamente 0,05 a 0,1 ml.

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 os espasmos que se localizem nessa região atrapalhem a visão.

A dose inicial recomendada é de 1,25 – 2,5 unidades (volume de 0,05 – 0,1ml) em cada ponto de aplicação. 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.

Devem ser evitadas injeções na proximidade do levantador da pálpebra superior para reduzir o surgimento de ptose. Devido à difusão de toxina botulínica A no músculo inferior oblíquo do olho, 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 aplicação 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. Caso necessário, 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 aplicação 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 da cabeça e pescoço do paciente, da localização da possível dor, da hipertrofia muscular, do peso corporal do paciente, bem como de sua resposta à aplicação. Para a aplicação nos músculos superficiais deve-se utilizar agulhas adequadas esterilizadas (por exemplo, 25-30 gauge/ 0,30-0,50 mm) e para aplicação em músculos profundos, pode ser utilizada uma agulha esterilizada, por exemplo, a 22 gauge/ 0,70 mm. É recomendado um volume de injeção de 0,1 a 0,5 ml.

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 então precisar de tratamento. Caso haja dificuldade no isolamento dos músculos individuais, 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 em um único local de aplicação.

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 aplicação depende do tamanho do músculo que deve ser desnervado quimicamente.

No músculo esternocleidomastoideo, XEOMIN® 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 neste músculo.

Em média, o primeiro efeito da aplicação 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

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 aplicações múltiplas 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 aplicação 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 em 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, respectivamente, 170 U e 400 U.

Para tratamentos recorrentes 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 Músculo	Unidades (intervalo)	Número de locais de aplicação por músculo
Punho Flexionado Flexor radial do carpo Flexor ulnar do carpo	25-100 20-100	1-2 1-2
Punho cerrado Flexor superficial dos dedos Flexor profundo dos dedos	40-100 40-100	2 2
Cotovelo Flexionado Braquiorradial Bíceps Braquial	25-100 75-200 25-100	1-3 1-4 1-2
Antebraço Pronado Pronador quadrado Pronador redondo	10-50 25-75	1 1-2
Polegar na palma Flexor longo do polegar Adutor do polegar Flexor curto do polegar/opponente do polegar	10-50 5-30 5-30	1 1 1
Ombro rotacionado/ estendido/aduzido internamente Deltoideus, pars calvicularis Latissimus dorsi Pectoralis major Subscapularis Teres major	20-150 25-150 20-200 15-100 20-100	1-3 1-4 1-6 1-4 1-2

A dose máxima recomendada é de até 500 unidades por sessão de tratamento.

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

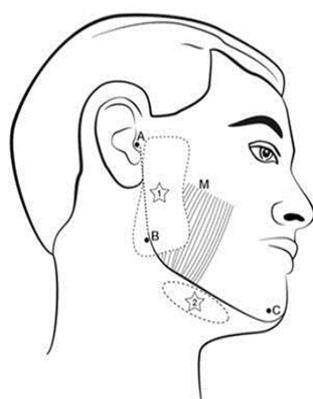
Os pacientes relataram o início da ação 4 dias após o tratamento. O efeito máximo, referido como uma melhora do tônus muscular, foi percebido em 4 semanas após a aplicação. Em geral, o efeito do tratamento durou 28 semanas. Novas injeções não devem ocorrer em intervalo de menos de 12 semanas.

Sialorreia crônica

Pacientes adultos: Após a reconstituição, a solução XEOMIN® é injetada intraglandularmente usando uma agulha estéril adequada (por exemplo, calibre 27-30 / 0,30-0,40 mm de diâmetro / 12,5 mm de comprimento). Pontos de referência anatómicos ou orientação de ultrassom são recomendados para a localização das glândulas salivares envolvidas.

Deve ser usada uma solução reconstituída na concentração de 5 unidades / 0,1 ml.

XEOMIN® é injetado nas glândulas parótidas e submandibulares em ambos os lados (por tratamento, quatro injeções no total). A dose é dividida em uma proporção de 3: 2 entre as glândulas parótidas e submandibulares da seguinte maneira:



M = Masseter

Figura 1

1) Para injetar a glândula parótida, encontre o ponto médio na linha que conecta o trago e o ângulo da mandíbula (Pontos A e B, respectivamente, Figura 1), aproximadamente na altura do lóbulo da orelha. Administre a injeção um dedo anterior a este local (Estrela 1, Figura 1).

2) Para injetar a glândula submandibular, encontre o ponto médio entre o ângulo da mandíbula e o mento (Pontos B e C, respectivamente, Figura 1). Administre a injeção a um dedo medial da superfície inferior da mandíbula neste local (Estrela 2, Figura 1)

Doses de tratamento por glândula - Sialorreia crônica - Pacientes adultos

Glândulas	Unidades	Volume
Glândulas parótidas	30 unidades por lado	0.6 ml por injeção
Glândulas submandibulares	20 unidades por lado	0.4 ml por injeção

O local da injeção deve ser próximo ao centro da glândula.

A dose total recomendada por sessão de tratamento é de 100 unidades.

A repetição do tratamento não deve ser mais frequente do que a cada 16 semanas. Os intervalos de tratamento devem ser determinados com base na necessidade clínica real de cada paciente.

Sialorreia crônica (crianças / adolescentes): Deve ser utilizada uma solução reconstituída na concentração de 2,5 unidades / 0,1 ml. XEOMIN® é injetado nas glândulas parótidas e submandibulares em ambos os lados (por tratamento, quatro injeções no total). A dose ajustada ao peso corporal é dividida em uma proporção de 3: 2 entre as



glândulas parótidas e submandibulares, conforme indicado na tabela abaixo. As doses de tratamento devem ser administradas por classe de peso corporal e a dose total não deve exceder 75 unidades por sessão de tratamento. Nenhuma recomendação posológica pode ser feita para crianças com peso inferior a 12 kg.

Doses de tratamento por classe de peso corporal - Sialorreia crônica (crianças / adolescentes)

Peso corporal	Glândulas parótidas, cada lado		Glândulas submandibulares, cada lado		Dose total, nas duas glândulas, nos dois lados
	Dose por glândula	Volume por injeção	Dose por glândula	Volume por injeção	
[kg]	[Unidades]	[ml]	[Unidades]	[ml]	[Unidades]
≥ 12 e < 15	6	0.24	4	0.16	20
≥ 15 e < 19	9	0.36	6	0.24	30
≥ 19 e < 23	12	0.48	8	0.32	40
≥ 23 e < 27	15	0.60	10	0.40	50
≥ 27 e < 30	18	0.72	12	0.48	60
≥ 30	22.5	0.90	15	0.60	75

O local da injeção deve ser próximo ao centro da glândula.

A repetição do tratamento não deve ser mais frequente do que a cada 16 semanas.

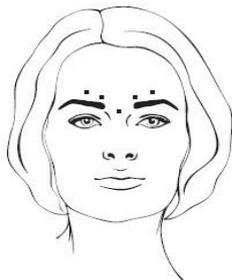
Os intervalos de tratamento devem ser determinados com base na necessidade clínica real de cada paciente.

Linhas faciais hiperkinéticas

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

- Linhas glabellares

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 aplicação no músculo prócero, 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.

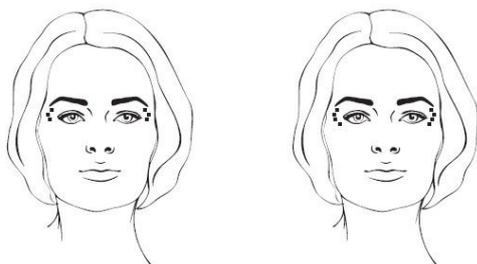


- Rugas periorbitárias laterais

Após a reconstituição de XEOMIN[®], a dose recomendada é de 12 unidades injetadas em cada lado (área do olho

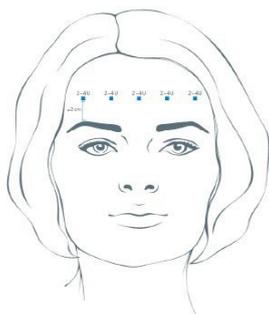


direito/esquerdo), seguindo o esquema de aplicação de três locais de aplicação (3 x 4 unidades) ou quatro locais de aplicação (4 x 3 unidades), conforme ilustrado abaixo.



- Rugas frontais

A mímica da região frontal varia muito entre os indivíduos. Os pontos de aplicação não são padronizados e são definidos pelo profissional de saúde de acordo com a necessidade de cada paciente. A dose total recomendada é de 10U a 20U de XEOMIN[®]. A dose pode ser dividida em 5 pontos de aplicação, alinhados horizontalmente 2 cm acima da borda orbital, sendo indicadas 2U a 4U por ponto.



A melhora da gravidade das linhas hiperkinéticas tem apresentado efeito significativo dentro de 7 dias, com início na maioria dos pacientes em 2-3 dias, com o efeito máximo observado no dia 30. O efeito foi demonstrado até 4 meses após a administração da aplicação. Em alguns pacientes, 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 devem ser evitadas injeções próximas do músculo elevador da pálpebra superior e na porção craniana do músculo orbicular dos olhos. 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 o tratamento não fizer efeito dentro de um mês após o tratamento inicial, os seguintes procedimentos devem ser realizados:

- verificação clínica do efeito da toxina no músculo injetado: por exemplo, uma investigação eletromiográfica;
- BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE



- análise da razão para a falta de resposta, por exemplo, isolamento ruim dos músculos que deveriam sofrer aplicação, dose muito baixa, técnica inadequada de aplicação, 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 ausência de 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, métodos alternativos de tratamento deverão ser considerados.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

Ao tratar indicações neurológicas, efeitos colaterais relativos à difusão da toxina para locais distantes do local da aplicação foram notificados como muito raros (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 aplicação 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 pôde ser esclarecido o contexto causal.

Após a aplicação 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 raramente relatadas. Algumas destas reações foram relatadas após o uso da toxina botulínica de complexo do tipo A 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 aplicação), eritema, prurido, erupções (locais e generalizadas) e dispneia têm sido relatados.

Baseado em estudos clínicos, as informações acerca da frequência das reações adversas para as indicações individuais estão descritas a seguir. As categorias de frequência são definidas como: Muito comum ($\geq 1/10$); Comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$);

Incomum ($\geq 1/1,000$ e $< 1/100$); Rara ($\geq 1/10,000$ e $< 1/1,000$); Muito Rara ($< 1/10,000$) e Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Blefarospasmo

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

Sistema / Órgão	Reação adversa	
Doenças do Sistema Nervoso	Incomum	Cefaleia, parestesia facial
Afecções oculares	Muito comum Comum Incomum	Ptose palpebral Visão borrada, deficiência visual, olhos secos Diplopia, aumento da lacrimação



Doenças gastrointestinais	Comum Incomum	Boca seca Disfagia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Comum Incomum	Dor no local da injeção Fadiga
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Incomum	Fraqueza muscular
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Incomum	Rash cutâneo

Torcicolo espasmódico

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

Sistema / Órgão	Reação adversa	
Doenças	Muito comum	Disfagia
gastrointestinais	Comum	Boca seca, náusea
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Comum	Dor no local da injeção, astenia
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Comum	Dor no pescoço, fraqueza muscular, mialgia, rigidez musculoesquelética, espasmo muscular
Doenças do Sistema Nervoso	Comum Incomum	Cefaleia, pré-síncope, Tontura Distúrbio da fala
Infecções e infestações	Comum	Infecção do trato respiratório superior
Doenças respiratórias torácicas e do mediastino	Incomum	Disfonia, dispneia
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Comum Incomum	Hiperidrose Rash cutâneo

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 aplicação, 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®:

Sistema / Órgão	Frequência	Reação adversa
Doenças gastrointestinais	Comum	Boca seca
	Incomum	Disfagia, náusea
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Incomum	Astenia
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Incomum	Fraqueza muscular, dor nas extremidades, mialgia
Doenças do Sistema Nervoso	Incomum	Cefaleia, hipoestesia

Sialorreia Crônica em Doentes Adultos

As reações adversas que ocorreram em doentes tratados com XEOMIN® na fase duplamente cega e controlada por placebo do estudo em doentes adultos com sialorreia crônica.

Reações adversas com base na experiência clínica com sialorreia crônica em adultos

Sistema do corpo	Frequência	Reação adversa
Doenças do sistema nervoso	Comum	Parestesia
	Incomum	Distúrbio da fala
Problemas gastrointestinais	Comum	Boca seca, disfagia
	Incomum	Saliva alterada (engrossada)

Foram relatados casos de boca seca persistente (> 110 dias) de intensidade grave que podem causar complicações adicionais como gengivite, disfagia e cárie.

Reações adversas com base na experiência clínica com sialorreia crônica em crianças / adolescentes

Sistema do corpo	Frequência	Reação adversa
Problemas gastrointestinais	Incomum	Disfagia, boca seca, saliva alterada (espessada)

Linhas faciais hiperkinéticas

- Linhas glabellares

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

Sistema / Órgão	Reação adversa	
Perturbações gerais e alterações no	Incomum	Equimose no local da



local de administração		injeção, sintomas de gripe, fragilidade (local), fadiga, dor no local da injeção, desconforto (sensação de pálpebra e sobrancelhas pesadas)
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Comum Incomum	Sinal de Mefisto Assimetria facial (assimetria das sobrancelhas), espasmos musculares (acima das sobrancelhas)
Doenças do Sistema Nervoso	Comum	Cefaleia
Afecções oculares	Incomum	Edema da pálpebra, visão borrada, ptose da pálpebra
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Incomum	Prurido, ptose da sobrancelha
Infecções e infestações	Incomum	Nasofaringite
Vasculopatias	Incomum	Hematoma

- Rugas periorbitárias laterais

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

Sistema / Órgão	Reação adversa	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Comum	Hematoma no local da injeção
Afecções oculares	Comum	Edema da pálpebra, olho seco

As seguintes reações adversas foram relatadas com XEOMIN[®] baseadas na experiência clínica com linhas glabellares, rugas periorbitais laterais e rugas frontais:

Sistema / Órgão	Reação adversa	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Comum	Hematoma no local da injeção, dor no local da injeção, eritema no local da injeção, desconforto (sensação de peso na área frontal)



Afecções oculares	Comum	Ptose da pálpebra, olho seco
Doenças do Sistema Nervoso	Muito Comum	Cefaleia
	Comum	Hipostesia
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Comum	Ptose da sobancelha
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Comum	Assimetria facial, sinal de mefisto
Doenças gastrointestinais	Comum	Náusea

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas de superdose

Doses elevadas de toxina botulínica A podem causar intensas paralisias neuromusculares distantes dos locais de aplicação. Sintomas de uma superdose não são aparentes imediatamente após uma aplicação 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.

Conduas

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, é necessária a hospitalização e a adoção de medidas de suporte geral para o tratamento sintomático. Se ocorrer paralisia da musculatura respiratória, são necessárias intubação e ventilação assistida até a melhora do padrão respiratório.

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.8802.0001

Farmacêutico Responsável: Angelica Santinelli Teixeira Pinto CRF-SP: 42654

Fabricado por:

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA Dessau-Rosslau – Alemanha

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE



Embalado por:

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA Reinheim – Alemanha

Importado e Distribuído por:

Merz Farmacêutica Comercial Ltda.

Sob licença de Merz Pharmaceuticals GmbH, Frankfurt – Alemanha

Registrado por:

Merz Farmacêutica Comercial Ltda.

Avenida Doutor Cardoso de Melo nº 1184 Conj.131 e 132, Vila Olímpia, São Paulo/SP

CEP 04547-130

CNPJ 11.681.446/0001-45 SAC 0800

709 6379

Venda sob prescrição médica.



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 05/02/2024.



XEOMIN[®]

**MERZ FARMACÊUTICA COMERCIAL LTDA.
PÓ LIOFILIZADO PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL**

toxina botulínica A

100 U



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

XEOMIN®

toxina botulínica A

APRESENTAÇÃO

Pó Liofilizado para Solução Injetável Frasco ampola com 100 unidades. Cartucho com 1 frasco ampola.

VIA INTRAMUSCULAR OU INTRAGLANDULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS DE IDADE*

*Verifique a seção de indicação

COMPOSIÇÃO

Cada frasco ampola contém:

toxina botulínica A (150 kDa), isenta de complexos proteicos*: 100 unidades** Excipientes: sacarose e albumina humana.

*Neurotoxina botulínica do tipo A, purificada de culturas de *Clostridium botulinum* (cepa Hall).

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

XEOMIN® é destinado ao tratamento sintomático de:

- blefarospasmo,
- distonia cervical com componente rotacional predominante (torcicolo espasmódico) em adultos,
- espasticidade dos membros superiores em adultos
- sialorreia crônica causada por desordens neurológicas em pacientes adultos



- sialorreia crônica devido a perturbações neurológicas/ do neurodesenvolvimento em crianças e adolescentes com idade entre 2 e 17 anos e peso \geq 12 kg

XEOMIN® também está indicado para:

- a melhora temporária da aparência das linhas faciais hiperkinéticas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

ESTUDO COM XEOMIN® EM BLEFAROSPASMO

Foi realizado um estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo cego com XEOMIN® e o produto de referência em 300 pacientes com idade entre 18 e 75 anos de idade, originados de 42 hospitais localizados na Europa e Israel^{1,23}.

Foi concluído que os efeitos do produto XEOMIN® em blefarospasmo avaliados neste estudo multicêntrico demonstraram 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^{2,32}. 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 inovadora preparação de toxina botulínica A, demonstrou ser eficaz e bem tolerado no tratamento do torcicolo espasmódico.

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 receber XEOMIN® (N=73) ou placebo (N=75), de acordo com as recomendações de dose para o tratamento inicial apresentadas 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 BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE



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)⁴.

Espasticidade de diversas etiologias: Em um estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado, observador-cego, paralelo, 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/mL⁵.

EFICÁCIA DE XEOMIN[®] NA SIALORREIA

O ensaio clínico duplo-cego de Fase III controlado por placebo¹⁶ envolveu um total de

184 pacientes que sofriam de sialorreia resultante de doença de Parkinson, parkinsonismo atípico, acidente vascular cerebral ou lesão cerebral pós-traumática há pelo menos três meses. Durante o período principal (MP), uma dose total fixa de XEOMIN[®] (100 ou 75 unidades) ou placebo foi administrada intraglandularmente a uma proporção de dose definida de 3:2 nas glândulas salivares parótidas e submandibulares, respectivamente. A análise de confirmação das variáveis de eficácia co-primária (taxa de fluxo salivar não estimulada e escala de impressão global de mudança na semana 4 após a injeção) demonstrou melhorias estatisticamente significativas do grupo de tratamento de 100 unidades em comparação com o placebo. O grupo de tratamento de 75 unidades mostrou superioridade clinicamente relevante em relação ao placebo, sem ser estatisticamente significativo na semana 4. Melhorias clinicamente relevantes nos parâmetros de eficácia nas semanas 8 e 12 após a injeção puderam ser mostradas em ambos os grupos de tratamento ativo e foram mantidas no último ponto de observação do período principal na semana 16.

173 pacientes tratados completaram o MP e participaram no primeiro ciclo do período de prolongamento (EP). O EP consistiu em três ciclos cegos para a dose, cada um com uma única sessão de tratamento (100 ou 75 unidades de dose total de XEOMIN[®], com a mesma proporção de dose do MP) seguido por um período de observação de 16 semanas. 151 pacientes completaram o EP. Os resultados do EP confirmaram os achados do MP mostrando benefício contínuo do tratamento. O estudo também confirmou o perfil favorável de segurança e tolerabilidade do XEOMIN[®] nesta indicação; nenhuma questão ligada à segurança nova ou inesperada foi identificada.

Sialorreia crônica (crianças / adolescentes)

Em um ensaio clínico duplo-cego de Fase III controlado por placebo¹⁶, um total de 255 crianças e adolescentes (idade de 2 a 17 anos) com peso corporal (BW) de pelo menos 12 kg sofrendo de sialorreia crônica problemática



associada a distúrbios neurológicos e / ou deficiência intelectual foram tratados. Durante o período principal (MP), 220 pacientes com idades entre 6 e 17 anos receberam tratamento com XEOMIN[®] até 75 U de acordo com a classe de BW, ou placebo. O tratamento foi administrado por via intraglandular com uma proporção de dose definida de 3:2 nas glândulas salivares parótidas e submandibulares, respectivamente. A análise de confirmação das variáveis de eficácia co-primária (taxa de fluxo salivar não estimulada e escala de impressão global de mudança na semana 4 após a injeção) demonstrou melhorias estatisticamente significativas e clinicamente relevantes do grupo XEOMIN[®] em comparação com o placebo. Para ambos os parâmetros de eficácia, diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento foram observadas até o final do MP na semana 16. Todas as 35 crianças com idades entre 2 - 5 anos foram tratadas com XEOMIN[®] de acordo com a classe de BW e mostraram melhorias nas variáveis de eficácia investigadas semelhantes a aqueles observados no grupo de tratamento com XEOMIN[®] de 6 a 17 anos.

247 pacientes participaram do primeiro ciclo subsequente do período de extensão aberto (OLEX). O OLEX consistia em três ciclos, cada um com uma única sessão de tratamento seguida por um período de observação de 16 semanas. Todos os pacientes receberam XEOMIN[®] de acordo com o mesmo esquema de dosagem pré-determinado e a mesma proporção de dose usada no MP. 222 pacientes completaram o OLEX. Os resultados do OLEX confirmaram os achados do MP mostrando benefício contínuo do tratamento. O estudo também confirmou o perfil favorável de segurança e tolerabilidade de XEOMIN[®] na sialorreia crônica problemática em crianças e adolescentes com idade entre 2 e 17 anos. nenhuma questão ligada à segurança nova ou inesperada foi identificada.

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 hiperkinéticas. Nesses estudos foram incluídos, no total, 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.^{6,7,8,9,10}

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%.¹¹

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 graves, durante máxima contração muscular, nas regiões frontal, periorbital e glabular. A avaliação de segurança foi realizada pela descrição de todos os eventos adversos relatados pelas pacientes ou pelos investigadores. A avaliação das rugas foi feita 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 relatadas pelas pacientes. Houve um impacto positivo na qualidade de vida, medida pela melhora observada nas respostas ao questionário.¹²



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 faciais 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 no terço superior da face, foram determinadas as doses para aplicação na 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.¹³

Referência bibliográfica

1. 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.
2. 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.
3. JOST W. et al. Botulinum Neurotoxin Type A Free of Complexing Proteins (XEOMIN®) in Focal Dystonia. *Drugs* 2007; 67(5): 669-683.
4. KANOVSKÝ P, et al. Efficacy and safety of botulinum neurotoxin NT 201 in poststroke upper limb spasticity. *Clin Neuropharmacol*. 2009 Sep-Oct;32(5):259-65.
5. BARNES M, SCHNITZLER A, MEDEIROS L, AGUILAR M, LEH-NERT-BATAR A, MINNASCH P. Efficacy and safety of NT 201 for upper limb spasticity of various etiologies – a randomized parallel-group study. *Acta Neurol Scand*. 2010;122(4):295– 302.
6. CARRUTHERS A, CARRUTHERS J, COLEMAN WP 3RD, DONO-FRIO L, FLYNN T, GOLD M, HEINZ M, HARRINGTON L, JONES D, MCDANIEL D, ROHRER T, SCHLÖBE A, SOLISH N, WEISS RA. Multicenter, randomized, phase III study of single dose of incobotulinumtoxinA, free from complexing proteins, in the treatment of glabellar frown lines. *Dermatol Surg*. 2013 Apr;39(4):551-8.
7. ECCLESTON D, Protocol MRZ 60201–0617 (EudraCT number 2006-005396-17, data on file).
8. FLYNN T, Protocol MRZ 60201–0527 (IND number 100288, data on file).
9. HANKE CW, NARINS RS, BRANDT F, et al. A randomized, placebo-controlled, double blind Phase III trial investigating the efficacy and safety of incobotulinumtoxinA in the treatment of glabellar frown lines using a stringent composite endpoint. *Dermatol Surg*. 2013.
10. RZANY B, FLYNN TC, SCHLÖBE A, HEINZ M, HARRINGTON L. Long-term results for incobotulinumtoxinA in the treatment of glabellar frown lines. *Dermatol Surg*. 2013 Jan;39(1 Pt 1):95-103. doi: 10.1111/dsu.12008.
11. SATTLER G1, CALLANDER MJ, GRABLOWITZ D, WALKER T, BEE EK, RZANY B, FLYNN TC, CARRUTHERS A. Noninferiority of incobotulinumtoxinA, free from complexing proteins,



compared with another botulinum toxin type A in the treatment of glabellar frown lines. *Dermatol Surg.* 2010 Dec;36 Suppl 4:2146-54.

12. TALARICO S, VENTURA KARIN F, HASSUN KARIME M, MACE-DO FERNANDO S, PARADA MEIRE B, et al. Incobotulinumtoxin 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* 2:134.2011.
13. CARRUTHERS J, FOURNIER N, KERSCHER, M, RUIZ-AVILA, J, ALMEIDA, ART. The Convergence of Medicine and Neurotoxins: A Focus on Botulinum Toxin type A and Its Application in Aesthetic Medicine – A Global, Evidence-Based Botulinum Toxin Consensus Education Initiative. Part II: Incorporating Botulinum Toxin into Aesthetic Clinical Practice. *Dermatol Surg* 2013; 39(3):510-25.
14. WISSEL J, BENSMAIL D, FERREIRA JJ, MOLTENI F, SATKUNAM L, MORALEDA S, et al. Safety and efficacy of incobotulinumtoxinA doses up to 800 U in limb spasticity: the TOWER study. *Neurology.* 2017;88(14):1321-1328.
15. KERSCHER M, Prospective, randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study with an open-label extension period to investigate the efficacy and safety of NT 201 in the combined treatment of upper facial lines (horizontal forehead lines, glabellar frown lines, and lateral periorbital lines), protocol MRZ MRZ60201_3076_1 (EudraCT Number 2011-005887-20, data on file).
16. BLITZER A, Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group multicenter study, with an extension period of dose-blinded active treatment, to investigate the efficacy and safety of two doses levels of NT 201 in treating chronic troublesome sialorrhea in various neurological conditions, Protocol MRZ60201_3090_1 (EudraCT Number 2012-005539-10, data on file).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A toxina botulínica A bloqueia a transmissão colinérgica na junção neuromuscular e nas glândulas salivares pela inibição da liberação de acetilcolina dos terminais nervosos colinérgicos periféricos.

Esta inibição ocorre de acordo com a seguinte sequência:

- cadeia pesada de neurotoxina ligando-se aos terminais nervosos colinérgicos
- internalização da neurotoxina dentro das vesículas no terminal nervoso
- translocação da cadeia leve da molécula de neurotoxina para o citosol do nervo
- terminal
- clivagem enzimática de SNAP25, a proteína alvo pré-sináptica essencial para a liberação de acetilcolina.

Os efeitos inibitórios da neurotoxina na liberação pré-sináptica de acetilcolina estão bem estabelecidos. Na glândula salivar, não está claro se também afeta diretamente as células pós-sinápticas. Após a administração de neurotoxina nas glândulas submandibulares de ratos, uma aquaporina na membrana da célula glandular é regulada para baixo, no entanto, isso também pode ser um efeito secundário da denervação funcional.



A recuperação completa da função da placa terminal / transmissão do impulso após a injeção intramuscular normalmente ocorre dentro de 3-4 meses, conforme os terminais nervosos brotam e se reconectam com a placa terminal motora e o mecanismo de liberação do neurotransmissor pré-sináptico torna-se funcional novamente.

Farmacocinética

a) Características gerais da substância ativa

Os estudos clássicos de cinética e distribuição não podem ser conduzidos com a toxina botulínica A, pois a substância ativa é aplicada em pequenas quantidades (picogramas por injeção) e 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 hemaglutininas e não hemaglutininas. Em contraste com os preparados convencionais de toxina botulínica A com complexo proteico, XEOMIN® contém neurotoxina pura (150 kDa), isento de complexos proteicos e, portanto, tem um baixo teor de proteína estranha. O conteúdo de proteínas estranhas administradas é considerado um dos fatores para o insucesso da terapia secundária.

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: miastenia grave, síndrome Lambert-Eaton).
- Presença de infecção ou inflamação no local proposto da aplicação.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos. Verifique a idade indicada de acordo com o tratamento / indicação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de administrar XEOMIN®, o profissional de saúde deve se familiarizar com a anatomia do paciente e quaisquer alterações na anatomia devido a procedimentos cirúrgicos anteriores.

Deve-se ter cuidado para garantir que XEOMIN® não seja injetado em um vaso sanguíneo.

XEOMIN® deve ser usado com cautela:

- se houver distúrbios hemorrágicos de qualquer tipo



- em pacientes recebendo terapia anticoagulante ou outras substâncias em doses anticoagulantes.

Efeitos indesejáveis podem ocorrer por quando há a aplicação de toxina botulínica A em locais incorretos, paralisando temporariamente grupos musculares próximos. Houve relatos de efeitos indesejáveis que podem estar relacionados à difusão da toxina para locais distantes do ponto da aplicação (veja item 9). Ao tratar indicações neurológicas alguns destes podem causar risco de morte e há relatos de morte.

Reações de hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade com produtos de neurotoxina botulínica. Se ocorrerem reações graves (por exemplo, reações anafiláticas) e / ou reações de hipersensibilidade imediata, a terapia médica apropriada deve ser instituída.

Propagação do Efeito Tóxico

Em alguns casos, o efeito da toxina botulínica pode afetar áreas do corpo distantes do local da injeção e pode causar sintomas de uma condição chamada botulismo. Ao tratar indicações neurológicas, algumas reações adversas podem ser fatais e tem havido notificações de morte.

Os pacientes tratados com doses terapêuticas podem apresentar fraqueza muscular excessiva.

Pacientes ou cuidadores devem ser aconselhados a procurar atendimento médico imediato se ocorrerem distúrbios da deglutição, fala ou respiratórios.

Disfagia foi relatada após a injeção em outros locais além da musculatura cervical.

Doenças neuromusculares pré-existent

Pacientes com doenças neuromusculares podem apresentar risco aumentado de fraqueza muscular excessiva, particularmente quando tratados por via intramuscular. O produto de toxina botulínica tipo A deve ser usado sob supervisão de um especialista nesses pacientes e só deve ser usado se o benefício do tratamento for considerado maior que o risco.

Geralmente, os pacientes com história de aspiração ou disfagia devem ser tratados com cautela.

Deve-se ter extremo cuidado ao tratar esses pacientes com distonia cervical.

O tratamento para indicações estéticas com XEOMIN[®] não é recomendado para pacientes com história de aspiração ou disfagia.

Indicações neurológicas:

Para o tratamento da distonia cervical e espasticidade do membro superior, XEOMIN[®] deve ser injetado com cuidado quando injetado em locais próximos a estruturas sensíveis, como a artéria carótida, ápices pulmonares e esôfago.



XEOMIN[®] contém albumina, um componente do sangue humano. Medidas padrão para evitar infecções com o 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 etapas efetivas de fabricação para a inativação/remoção de vírus. Apesar destas medidas, quando medicamentos 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.

Formação de anticorpos

Tal como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial para imunogenicidade. Doses muito frequentes podem aumentar o risco de formação de anticorpos, o que pode resultar em falha do tratamento, mesmo se o produto estiver sendo usado para tratar outras indicações.

Blefarospasmo

Devido ao efeito anticolinérgico da toxina botulínica A, XEOMIN[®] deve ser usado com cautela 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 tratado ativamente. Para tanto, poderá ser necessário a utilização de colírios, pomadas, tampões curativos macios ou o fechamento do olho com um tapa-olho ou similar.

As injeções perto do músculo levantador da pálpebra superior devem ser evitadas para reduzir a ocorrência de ptose. A diplopia pode se desenvolver como resultado da difusão da neurotoxina botulínica do tipo A no músculo oblíquo inferior. Evitar injeções mediais na pálpebra inferior pode reduzir esta reação adversa.

Uma redução no piscar após a aplicação 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 examinada cuidadosamente.

Nos tecidos macios da pálpebra, surgem facilmente equimoses. Suave pressão imediata no local da aplicação 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).

A disfagia pode durar até duas ou três semanas após a aplicação, mas já foi observado um caso de duração de até cinco meses. A limitação da dose injetada no músculo esternocleidomastoideo em menos de 100 unidades reduz a ocorrência de disfagia. Pacientes com massa muscular reduzida do pescoço ou pacientes que necessitam de injeções em ambos



os lados do músculo esternocleidomastoideo estão sujeitos a um maior risco.

Espasticidade dos membros superiores em adultos

XEOMIN® como tratamento para a espasticidade focal tem sido estudado em associação com regimes de tratamento padrão usual, e não é pretendido como 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.

Foram notificados novos casos de convulsão ou crises recorrentes, principalmente em pacientes predispostos a sofrer estes eventos. A relação exata entre esses eventos e a aplicação de neurotoxina botulínica não foi estabelecida.

Sialorreia crônica (adultos / crianças / adolescentes)

Em casos de sialorreia induzida por medicamento (por exemplo, por aripiprazol, clozapina, piridostigmina), em primeiro lugar, a possibilidade de substituição, redução ou mesmo cessação do medicamento indutor deve ser considerada antes de usar XEOMIN® para o tratamento de sialorreia.

A eficácia e segurança de XEOMIN® em pacientes com sialorreia induzida por medicamento não foram investigadas.

Se ocorrerem casos de boca seca em associação com a administração de XEOMIN®, deverá ser considerada a redução da dose.

Recomenda-se uma visita ao dentista no início do tratamento. O dentista deve ser informado sobre o tratamento da sialorreia com XEOMIN® para poder decidir sobre as medidas adequadas para a profilaxia da cárie.

Linhas faciais hiperkinéticas

Se os locais de injeção propostos estiverem marcados com uma caneta, o produto não deve ser injetado através das marcas da caneta; caso contrário, pode ocorrer um efeito de tatuagem permanente.

Para reduzir o risco de blefaroptose, as injeções perto do músculo levantador da pálpebra superior e na porção cranial do músculo orbicular do olho devem ser evitadas. As injeções no músculo corrugador devem ser feitas na porção medial do músculo e na porção central do ventre do músculo pelo menos 1 cm acima da borda óssea da órbita do olho.

Injeções muito próximas ao músculo zigomático maior devem ser evitadas para prevenir a ptose labial.

Linhas horizontais da frente: A paralisação das fibras musculares inferiores do músculo frontal com a injeção de XEOMIN® próximo à borda orbital deve ser evitada para reduzir o risco de ptose da sobrancelha.

Efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

XEOMIN® tem 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 astenia, fraqueza muscular, transtornos da visão, 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

Categoria C.

Não há dados suficientes disponíveis para a utilização de toxina botulínica A em grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva. O risco potencial para o ser humano não é conhecido. Por isso, XEOMIN[®] não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que seja claramente necessário.

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

Lactação

Não se sabe se a toxina botulínica A é excretada no leite materno. Deste modo, a aplicação de XEOMIN[®] não é recomendada no período de amamentação.

Uso pediátrico

Relatos espontâneos de possível disseminação da toxina a locais distantes foram descritos como muito raros para outras preparações de toxina botulínica tipo A, em pacientes pediátricos com comorbidades, predominantemente, com paralisia cerebral. Em geral, a dose utilizada nesses casos foi superior à recomendada para esses produtos. Houve relatos espontâneos raros de morte às vezes associada à pneumonia por aspiração em crianças com paralisia cerebral grave, após o tratamento com produtos de toxina botulínica, inclusive após o uso off-label (por exemplo, área do pescoço). O risco é considerado particularmente alto em pacientes pediátricos com um estado de saúde subjacente ruim ou em pacientes com debilidade neurológica significativa, disfagia ou em pacientes com história recente de pneumonia por aspiração ou doença pulmonar. A segurança e eficácia em pacientes pediátricos com idade inferior a 2 anos ou com menos de 12 quilos de peso corporal para sialorreia crônica não foram estabelecidas.

Estudos pré-clínicos

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para os seres humanos, com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança cardiovascular. Os resultados de estudos de toxicidade de dose repetida sobre a toxicidade sistêmica de XEOMIN[®] após injeção intramuscular em animais foram principalmente relacionados à sua ação farmacodinâmica, ou seja, atonia, paresia e atrofia do músculo injetado.

Em um estudo crônico em ratos, XEOMIN[®] foi injetado na glândula salivar. O peso da glândula salivar submandibular injetada foi reduzido em todos os níveis de dosagem, e atrofia acinar da glândula salivar foi observada na dose mais alta de 40 LDU / kg após quatro injeções repetidas de XEOMIN[®] em intervalos de 8 semanas em ratos.

Nenhuma evidência de intolerabilidade local foi observada.



Os estudos de toxicidade reprodutiva com XEOMIN[®] não mostraram efeitos adversos na fertilidade masculina ou feminina em coelhos, nem efeitos diretos no desenvolvimento embriofetal ou no desenvolvimento pré e pós-natal em ratos e / ou coelhos.

No entanto, a administração de XEOMIN[®] em estudos de embriotoxicidade em níveis de dose que exibem toxicidade materna aumentou o número de abortos em coelhos e diminuiu ligeiramente o peso corporal do feto em ratos.

Em um estudo de toxicidade juvenil pós-desmame em ratos, atrofia do epitélio germinativo testicular e hipospermia foram observadas na dose mais alta testada, mas nenhuma toxicidade sistêmica franca, além do retardo de crescimento, foi detectada no nível de dose de 10 unidades / kg e abaixo.

Estudos de genotoxicidade ou carcinogenicidade e não foram realizados 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.

Além disso, quando usado para o tratamento de sialorreia crônica, a irradiação para a cabeça e pescoço e / ou administração de anticolinérgicos (por exemplo, atropina, glicopirrolato, copolamina) pode aumentar o efeito da toxina.

O tratamento de sialorreia com XEOMIN[®] concomitantemente à radioterapia não é recomendado.

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 36 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

Solução reconstituída: Foi demonstrada a estabilidade química e física em uso 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, 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 ou intraglandular

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

XEOMIN[®] só pode ser administrado por profissionais de saúde com qualificação adequada e conhecimento especializado comprovado no tratamento com neurotoxina botulínica, bem como no manejo dos equipamentos necessários, como por exemplo, EMG (eletromiografia).

O XEOMIN[®] reconstituído destina-se a ser administrado por via intramuscular. Se os locais de injeção propostos estiverem marcados com uma caneta, o produto não deve ser injetado através das marcas da caneta; caso contrário, pode ocorrer um efeito de tatuagem permanente.

A dose ótima e a quantidade de pontos de aplicação no músculo em questão devem ser determinadas individualmente, e deve ser feita uma titulação da dose.

Após a reconstituição, XEOMIN[®] deve ser usado em apenas uma sessão de aplicação e apenas em um paciente.

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

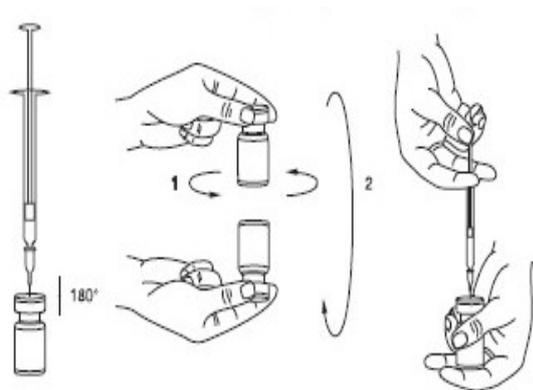
XEOMIN[®] é reconstituído antes do uso com uma solução para injeção de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) sem conservante e estéril. A reconstituição e diluição devem ser realizadas com boas práticas, particularmente em relação à assepsia.

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, injete o solvente 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 aplicação.

XEOMIN[®] reconstituído é uma solução clara, incolor e isenta de partículas.

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE



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:

Diluíte 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 estocada por mais de 24 horas como também qualquer solução reconstituída e não usada deve ser descartada.

Procedimento para o descarte seguro de frascos, seringas e materiais usados Os frascos não utilizados e a 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). Não é necessário que haja orientação eletromiográfica. É recomendado um volume de injeção de aproximadamente 0,05 a 0,1 ml.

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 os espasmos que se localizem nessa região atrapalhem a visão.

A dose inicial recomendada é de 1,25 – 2,5 unidades (volume de 0,05 – 0,1ml) em cada ponto de aplicação. 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.

Devem ser evitadas injeções na proximidade do levantador da pálpebra superior para reduzir o surgimento de ptose. Devido à difusão de toxina botulínica A no músculo inferior oblíquo do olho, 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 aplicação 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. Caso necessário, 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 aplicação não tem benefício adicional.

Torticolo espasmódico

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

Para o tratamento do torticolo 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 então precisar de tratamento. Caso haja dificuldade no isolamento dos músculos individuais, 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 em um único local de aplicação.

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 aplicação



depende do tamanho do músculo que deve ser desnervado quimicamente.

No músculo esternocleidomastoideo, XEOMIN[®] 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 neste músculo.

Em média, o primeiro efeito da aplicação 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

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 aplicações múltiplas 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 aplicação 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 em 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, respectivamente, 170 U e 400 U.

Para tratamentos recorrentes 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 aplicação 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

Ombro rotacionado/ stendido/aduzido internamente		
Deltoideus, pars calvicularis	20-150	1-3
Latissimus dorsi	25-150	1-4
Pectoralis major	20-200	1-6
Subscapularis	15-100	1-4
Teres major	20-100	1-2

A dose máxima recomendada é de até 500 unidades por sessão de tratamento.

A dose ótima e a quantidade de pontos de injeção no músculo em questão devem ser determinadas individualmente, 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 aplicação. Em geral, o efeito do tratamento durou 28 semanas. Novas injeções não devem ocorrer em intervalo de menos de 12 semanas.

Sialorreia crônica

Pacientes adultos: Após a reconstituição, a solução XEOMIN[®] é injetada intraglandularmente usando uma agulha estéril adequada (por exemplo, calibre 27-30 / 0,30-0,40 mm de diâmetro / 12,5 mm de comprimento). Pontos de referência anatômicos ou orientação de ultrassom são recomendados para a localização das glândulas salivares envolvidas.

Deve ser usada uma solução reconstituída na concentração de 5 unidades / 0,1 ml.

XEOMIN[®] é injetado nas glândulas parótidas e submandibulares em ambos os lados (por tratamento, quatro injeções no total). A dose é dividida em uma proporção de 3: 2 entre as glândulas parótidas e submandibulares da seguinte maneira:

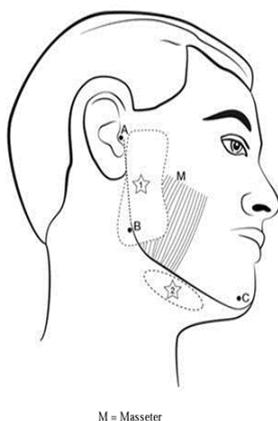


Figura 1

1) Para injetar a glândula parótida, encontre o ponto médio na linha que conecta o trago e o ângulo da mandíbula (Pontos A e B, respectivamente, Figura 1), aproximadamente na altura do lóbulo da orelha. Administre a injeção um dedo anterior a este local (Estrela 1, Figura 1).

2) Para injetar a glândula submandibular, encontre o ponto médio entre o ângulo da mandíbula e o mento (Pontos B e C, respectivamente, Figura 1). Administre a injeção a um dedo medial da superfície inferior da mandíbula neste local (Estrela 2, Figura 1)

Doses de tratamento por glândula - Sialorreia crônica - Pacientes adultos



Glândulas	Unidades	Volume
Glândulas parótidas	30 unidades por lado	0.6 ml por injeção
Glândulas submandibulares	20 unidades por lado	0.4 ml por injeção

O local da injeção deve ser próximo ao centro da glândula.

A dose total recomendada por sessão de tratamento é de 100 unidades.

A repetição do tratamento não deve ser mais frequente do que a cada 16 semanas. Os intervalos de tratamento devem ser determinados com base na necessidade clínica real de cada paciente.

Sialorreia crônica (crianças / adolescentes): Deve ser utilizada uma solução reconstituída na concentração de 2,5 unidades / 0,1 ml. XEOMIN® é injetado nas glândulas parótidas e submandibulares em ambos os lados (por tratamento, quatro

injeções no total). A dose ajustada ao peso corporal é dividida em uma proporção de 3: 2 entre as glândulas parótidas e submandibulares, conforme indicado na tabela abaixo. As doses de tratamento devem ser administradas por classe de peso corporal e a dose total não deve exceder 75 unidades por sessão de tratamento. Nenhuma recomendação posológica pode ser feita para crianças com peso inferior a 12 kg.

Doses de tratamento por classe de peso corporal - Sialorreia crônica (crianças / adolescentes)

Peso corporal	Glândulas parótidas, cada lado		Glândulas submandibulares, cada lado		Dose total, nas duas glândulas, nos dois lados
	Dose por glândula	Volume por injeção	Dose por glândula	Volume por injeção	
[kg]	[Unidades]	[ml]	[Unidades]	[ml]	[Unidades]
≥ 12 e < 15	6	0.24	4	0.16	20
≥ 15 e < 19	9	0.36	6	0.24	30
≥ 19 e < 23	12	0.48	8	0.32	40
≥ 23 e < 27	15	0.60	10	0.40	50
≥ 27 e < 30	18	0.72	12	0.48	60
≥ 30	22.5	0.90	15	0.60	75

O local da injeção deve ser próximo ao centro da glândula.

A repetição do tratamento não deve ser mais frequente do que a cada 16 semanas.

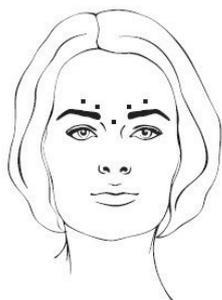
Os intervalos de tratamento devem ser determinados com base na necessidade clínica real de cada paciente.

Linhas faciais hiperkinéticas

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

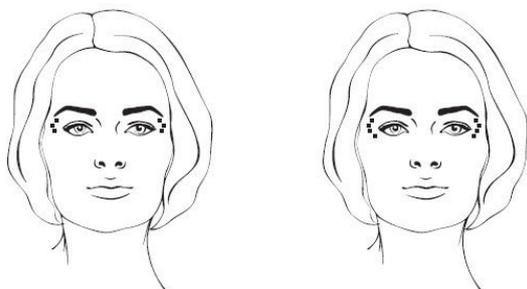
- Linhas glabellares

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 aplicação no músculo prócero, 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.



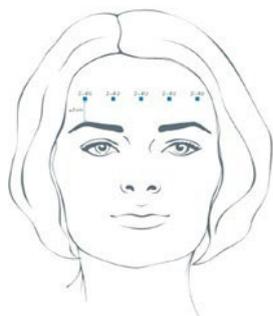
- Rugas periorbitárias laterais

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 aplicação (3 x 4 unidades) ou quatro locais de aplicação (4 x 3 unidades), conforme ilustrado abaixo.



- Rugas frontais

A mímica da região frontal varia muito entre os indivíduos. Os pontos de aplicação não são padronizados e são definidos pelo profissional de saúde de acordo com a necessidade de cada paciente. A dose total recomendada é de 10U a 20U de XEOMIN[®]. A dose pode ser dividida em 5 pontos de aplicação, alinhados horizontalmente 2 cm acima da borda orbital, sendo indicadas 2U a 4U por ponto.



A melhora da gravidade das linhas hiperclínicas tem apresentado efeito significativo dentro de 7 dias, com início na maioria dos pacientes em 2-3 dias, com o efeito máximo observado no dia 30. O efeito foi demonstrado até 4 meses após a administração da aplicação. Em alguns pacientes, 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 devem ser evitadas injeções próximas do músculo elevador da pálpebra superior e na porção craniana do músculo orbicular dos olhos. 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 o tratamento não fizer efeito dentro de um mês após o tratamento inicial, os seguintes procedimentos devem ser realizados:

- 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 aplicação, 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 ausência de 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, métodos alternativos de tratamento deverão ser considerados.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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 aplicação 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 pôde ser esclarecido o contexto causal.

Após a aplicação 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 raramente relatadas. Algumas destas reações foram relatadas após o uso da toxina botulínica de complexo do tipo A 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 aplicação), eritema, prurido, erupções (locais e generalizadas) e dispneia têm sido relatados.

Baseado em estudos clínicos, as informações acerca da frequência das reações adversas para as indicações individuais estão descritas a seguir. As categorias de frequência são definidas como: Muito comum ($\geq 1/10$); Comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$);

Incomum ($\geq 1/1,000$ e $< 1/100$); Rara ($\geq 1/10,000$ e $< 1/1,000$); Muito Rara ($< 1/10,000$) e Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Blefarospasmo

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

Sistema / Órgão	Reação adversa	
Doenças do Sistema Nervoso	Incomum	Cefaleia, parestesia facial
Afecções oculares	Muito comum Comum	Ptose palpebral
	Incomum	Visão borrada, deficiência visual, olhos secos Diplopia, aumento da lacrimação
Doenças gastrointestinais	Comum	Boca seca
	Incomum	Disfagia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Comum	Dor no local da injeção
	Incomum	Fadiga
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Incomum	Fraqueza muscular



Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Incomum	Rash cutâneo
---	---------	--------------

Torcicolo espasmódico

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

Sistema / Órgão	Reação adversa	
Doenças gastrointestinais	Muito comum	Disfagia
	Comum	Boca seca, náusea
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Comum	Dor no local da injeção, astenia
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Comum	Dor no pescoço, fraqueza muscular, mialgia, rigidez musculoesquelética, espasmo muscular
Doenças do Sistema Nervoso	Comum	Cefaleia, pré-síncope, Tontura
	Incomum	Distúrbio da fala
Infecções e infestações	Comum	Infecção do trato respiratório superior
Doenças respiratórias torácicas e do mediastino	Incomum	Disfonia, dispneia
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Comum	Hiperidrose
	Incomum	Rash cutâneo

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 aplicação, 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®:

Sistema / Órgão	Frequência	Reação adversa
Doenças gastrointestinais	Comum	Boca seca
	Incomum	Disfagia, náusea



Perturbações gerais e alterações no local de administração	Incomum	Astenia
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Incomum	Fraqueza muscular, dor nas extremidades, mialgia
Doenças do Sistema Nervoso	Incomum	Cefaleia, hipoestesia

Sialorreia Crônica em Doentes Adultos

As reações adversas que ocorreram em doentes tratados com XEOMIN® na fase duplamente cega e controlada por placebo do estudo em doentes adultos com sialorreia crônica.

Reações adversas com base na experiência clínica com sialorreia crônica em adultos

Sistema do corpo	Frequência	Reação adversa
Doenças do sistema nervoso	Comum	Parestesia
	Incomum	Distúrbio da fala
Problemas gastrointestinais	Comum	Boca seca, disfagia
	Incomum	Saliva alterada (engrossada)

Foram relatados casos de boca seca persistente (> 110 dias) de intensidade grave que podem causar complicações adicionais como gengivite, disfagia e cárie.

Reações adversas com base na experiência clínica com sialorreia crônica em crianças / adolescentes

Sistema do corpo	Frequência	Reação adversa
Problemas gastrointestinais	Incomum	Disfagia, boca seca, saliva alterada (espassada)

Linhas faciais hiperkinéticas

- Linhas glabellares

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

Sistema / Órgão	Reação adversa
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Incomum Equimose no local da injeção, sintomas de gripe, fragilidade (local), fadiga, dor no local da injeção,



		desconforto (sensação de pálpebra e sobrancelhas pesadas)
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Comum Incomum	Sinal de Mefisto Assimetria facial (assimetria das sobrancelhas), espasmos musculares (acima das sobrancelhas)
Doenças do Sistema Nervoso	Comum	Cefaleia
Afecções oculares	Incomum	Edema da pálpebra, visão borrada, ptose da pálpebra
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Incomum	Prurido, ptose da sobrancelha
Infecções e infestações	Incomum	Nasofaringite
Vasculopatias	Incomum	Hematoma

-Rugas periorbitárias laterais

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

Sistema / Órgão	Reação adversa	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Comum	Hematoma no local da injeção
Afecções oculares	Comum	Edema da pálpebra, olho seco

As seguintes reações adversas foram relatadas com XEOMIN® baseadas na experiência clínica com linhas glabellares, rugas periorbitais laterais e rugas frontais:

Sistema / Órgão	Reação adversa	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Comum	Hematoma no local da injeção, dor no local da injeção, eritema no local da injeção, desconforto (sensação de peso na área frontal)
Afecções oculares	Comum	Ptose da pálpebra, olho seco



Doenças do Sistema Nervoso	Muito Comum Comum	Cefaleia Hipostesia
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Comum	Ptose da sobrancelha
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Comum	Assimetria facial, sinal de mefisto
Doenças gastrointestinais	Comum	Náusea

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas de superdose

Doses elevadas de toxina botulínica A podem causar intensas paralisias neuromusculares distantes dos locais de aplicação. Sintomas de uma superdose não são aparentes imediatamente após uma aplicação 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.

Conduas

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, é necessária a hospitalização e a adoção de medidas de suporte geral para o tratamento sintomático. Se ocorrer paralisia da musculatura respiratória, são



necessárias intubação e ventilação assistida até a melhora do padrão respiratório.

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.8802.0001

Farmacêutico Responsável: Angelica Santinelli Teixeira Pinto CRF-SP: 42654

Fabricado por:

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA Dessau-
Rosslau – Alemanha

Embalado por:

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA Reinheim
– Alemanha

Registrado por:

Merz Farmacêutica Comercial Ltda.

Avenida Doutor Cardoso de Melo nº 1184 Conj.131 e 132, Vila Olímpia, São Paulo/SP CEP 04547-130

CNPJ 11.681.446/0001-45 SAC 0800

709 6379

Importado: Merz Farmacêutica Comercial Ltda.

Comercializado por:

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda. Pouso
Alegre - MG

CNPJ 49.475.833/0017-65

Sob licença de Merz Pharmaceuticals GmbH, Frankfurt – Alemanha

Venda sob prescrição médica.



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 05/02/2024.

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VP S)	Apresentações relacionadas
17/12/2019	3486959/19-0	10456- PRODUTO BIOLÓGICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/06/2019	0505927/19-5	11201-PRODUTO BIOLÓGICO- Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	19/08/2019	Dizeres Legais	VP/VPS	100 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC
17/03/2021	1040408/21-2	10456- PRODUTO BIOLÓGICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/03/2021		10456-PRODUTO BIOLÓGICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/03/2021	Dizeres Legais	VP/VPS	100 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC
			18/05/2020	1570400/20-9	10408 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação do prazo de validade do produto terminado	17/02/2021	7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	
				1523752/20-4	1515 – PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Acondicionamento Primário	17/02/2021			

18/05/2022	3268246/22-2	10456-PRODUTO BIOLÓGICO-Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/02/2022	0467452/22-9	7162 - AFE – ALTERAÇÃO MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - IMPORTADORA - ENDEREÇO MATRIZ	02/03/2022	Dizeres Legais	VP/VPS	100 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC
			21/08/2020	2807036/20-4	1532 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Posologia	18/04/2022	2.Resultados de Eficácia 8. Posologia de Modo de Usar	VP/VPS	100 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC
05/03/2024		10456-PRODUTO BIOLÓGICO-Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/09/2021	3748863/21-5	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	25/09/2023	1.Indicações de eficácia 2.Resultados de eficácia 5.Advertências e Precauções 6.Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9.Reações Adversas	VP/VPS	100 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC
			11/07/2023	0713790/23-7	11969 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77c. Ampliação de uso	05/02/2024	1.Indicações de eficácia 4; Contraindicações 5.Advertências e Precauções 6.Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9.Reações Adversas	VP/VPS	100 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC

			21/08/2020	2807036/20-4	1532 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Posologia	18/04/2022	2.Resultados de Eficácia 8. Posologia de Modo de Usar	VP/VPS	100 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC
05/03/2024	0275761/24-0	10456- PRODUTO BIOLÓGICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/09/2021	3748863/21-5	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	25/09/2023	1.Indicações 2.Resultados de eficácia 5.Advertências e Precauções 6.Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9.Reações Adversas	VP/VPS	100 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC
			11/07/2023	0713790/23-7	11969 - PRODUTOS BIOLÓGICOS – 77c. Ampliação de uso	05/02/2024	1.Indicações 2.Resultados de eficácia; Contraindicações 5.Advertências e Precauções 6.Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9.Reações Adversas	VP/VPS	100 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC