

ANNEXO I

**ELENCO DEI NOMI DEL MEDICINALE, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DEI
DOSAGGI, DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DEI TITOLARI DELLE
AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO, DEI CONTENITORI E DEI
CONTENUTI DELLE CONFEZIONI NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia/Denominação</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Embalagem</u>	<u>Dimensão da embalagem</u>
Austria	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unidades	Pó para solução injectável	Via intradérmica	Frasco para injectáveis (vidro)	1 Frasco para injectáveis
Belgium	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unidades	Pó para solução injectável	Via intradérmica	Frasco para injectáveis (vidro)	1 Frasco para injectáveis
Denmark	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unidades	Pó para solução injectável	Via intradérmica	Frasco para injectáveis (vidro)	1 Frasco para injectáveis
Finland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unidades	Pó para solução injectável	Via intradérmica	Frasco para injectáveis (vidro)	1 Frasco para injectáveis
Greece	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unidades	Pó para solução injectável	Via intradérmica	Frasco para injectáveis (vidro)	1 Frasco para injectáveis
Germany	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unidades	Pó para solução injectável	Via intradérmica	Frasco para injectáveis (vidro)	1 Frasco para injectáveis
Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unidades	Pó para solução injectável	Via intradérmica	Frasco para injectáveis (vidro)	1 Frasco para injectáveis
Italy	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unidades	Pó para solução injectável	Via intradérmica	Frasco para injectáveis (vidro)	1 Frasco para injectáveis
Luxembourg	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unidades	Pó para solução injectável	Via intradérmica	Frasco para injectáveis (vidro)	1 Frasco para injectáveis
Portugal	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unidades	Pó para solução injectável	Via intradérmica	Frasco para injectáveis (vidro)	1 Frasco para injectáveis
Spain	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unidades	Pó para solução injectável	Via intradérmica	Frasco para injectáveis (vidro)	1 Frasco para injectáveis
Sweden	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unidades	Pó para solução injectável	Via intradérmica	Frasco para injectáveis (vidro)	1 Frasco para injectáveis

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia/Denominação</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Embalagem</u>	<u>Dimensão da embalagem</u>
Islândia	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unidades	Pó para solução injectável	Via intradérmica	Frasco para injectáveis (vidro)	1 Frasco para injectáveis
Noruega	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unidades	Pó para solução injectável	Via intradérmica	Frasco para injectáveis (vidro)	1 Frasco para injectáveis

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO GLOBAL DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DO MEDICAMENTO BOTOX

- Questões de segurança e de eficácia

O ensaio clínico pivot e a sua variante ensaio clínico aberto demonstram que o Botox, na dose 50 U/axila é eficaz no tratamento sintomático da hiperidrose primária das axilas. Reconhece-se que a dose recomendada não resultou da realização de um estudo para determinação da dosagem, mas sim de um estudo confirmativo (o ensaio clínico pivot). A escolha da dose utilizada no ensaio pivot baseou-se em práticas correntes de utilização não contempladas no RCM (“off label”). A dose revelou-se eficaz e revelou possuir um perfil de segurança aceitável.

A eficácia e a segurança do Botox em utilização repetida em casos de hiperidrose primária das axilas não estão solidamente confirmadas por dados directos. Contudo, tendo em conta a grande base de dados gerada pela sua utilização noutras indicações terapêuticas e a falta de provas em contrário, admite-se que a relação benefício/risco do Botox em casos de utilização a longo prazo seja favorável. É igualmente importante reconhecer que a duração do efeito do Botox na hiperidrose primária é maior do que nas distonias focais, o que implicaria a realização de um ensaio clínico muito prolongado (com a duração de vários anos) caso se quisesse determinar a eficácia de injeções repetidas por meio de tal estudo clínico.

Relação risco/benefício

A injeção intradérmica de Botox na dose de 50 U/ axila e num quadro de ensaio clínico controlado por placebo reduziu a produção média de transpiração para níveis fisiológicos no espaço de uma semana a contar do início da administração do medicamento e o seu benefício manteve-se, em média, durante 30,6 semanas. Estas conclusões clínicas, juntamente com os elevados níveis de satisfação dos pacientes com o tratamento, foram consistentes e estatisticamente superiores às observadas com o placebo. Além disso, o perfil de segurança deste tratamento foi notavelmente benigno, não se tendo verificado quaisquer eventos adversos graves relacionados com o mesmo, entre mais de 440 exposições ao referido tratamento, sem quaisquer diferenças estatisticamente significativas no número total de eventos adversos em comparação com o placebo, nem qualquer alteração do perfil de eventos adversos com exposições repetidas. Por conseguinte, o perfil risco/benefício de Botox na indicação terapêutica proposta pode considerar-se favorável.

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Considerando que:

- se reconhece não ter sido efectuado qualquer estudo específico para determinação da dosagem do medicamento, os dados disponíveis são considerados suficientes para apoiarem a dose de 50 U/axila proposta pelo requerente;
- não se dispõe de dados sobre a utilização repetida e que o número de pacientes estudado nesta indicação terapêutica é diminuto, considera-se que os dados disponíveis são suficientes para apoiarem a eficácia de Botox no tratamento da hiperidrose primária das axilas. Neste momento, o Botox já foi utilizado em milhares de pacientes e para diversas indicações terapêuticas e os dados de segurança obtidos em consequência dessas utilizações totais e em relação a todas as suas indicações terapêuticas são tranquilizantes, tendo em conta os dados obtidos especificamente para este pedido;
- os dados obtidos com base nos 30 pacientes que foram incluídos neste processo podem ser considerados de reduzida dimensão para apoiarem esta indicação terapêutica, tendo em conta todos os dados disponíveis sobre a manutenção da eficácia em tratamentos repetidos com o Botox; a duração do período de acompanhamento em apoio da eficácia de doses repetidas é considerada adequada;

- a base de dados sobre segurança para apoio da utilização repetida e intermitente de Botox e da adequação dos parâmetros de segurança do estudo pivot é reduzida, mas quando considerada conjuntamente com os dados que apoiam a indicação é considerada adequada, visto que a dose utilizada se situa dentro do âmbito das indicações terapêuticas definidas e que o perfil de segurança observado no ensaio clínico pivot não indica que na hiperidrose primária se verifiquem quaisquer efeitos colaterais específicos,

o Comité das Especialidades Farmacêuticas recomendou a concessão da Autorização de Introdução no Mercado para Botox, cujo Resumo das Características do Produto é apresentado no Anexo III (*vide* Anexo 1).

ANEXO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

BOTOX

100 Unidades

Pó para solução injectável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco contém: Complexo de neurotoxina do tipo A de *Clostridium botulinum* (900 kD), 100 unidades/ frasco.

Uma unidade corresponde à dose letal média (DL50) quando o produto reconstituído é injectado intraperitonealmente no ratinho, sob condições definidas.

Estas unidades são específicas do BOTOX® e não se aplicam a outras preparações de toxina botulínica.

Excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injectável.

Pó branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

BOTOX está indicado no controlo de:

Blefarospasmo, espasmo hemifacial e distonias focais associadas.

Distonia cervical idiopática rotacional (torcicolo espasmódico).

Espasticidade focal,

- associada a deformação do pé equino dinâmico, devida a espasticidade em doentes ambulatorios com paralisia cerebral infantil, de idade igual ou superior a dois anos.

- do pulso e da mão em adultos que sofreram acidente vascular cerebral.

Hiperidrose primária das axilas grave e persistente, que interfere com as actividades diárias e resistente a tratamentos tópicos.

4.2 Posologia e modo de administração

As doses recomendadas de BOTOX não são intercambiáveis com outros preparados de toxina botulínica.

As dosagens para os idosos são iguais às dos outros adultos.

A segurança e a eficácia do BOTOX no tratamento do blefarospasmo, do espasmo hemifacial ou da distonia cervical idiopática em crianças (com menos de 12 anos de idade) não foram demonstradas.

A segurança e a eficácia do BOTOX no tratamento da hiperidrose primária das axilas não foi ainda investigada em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

BOTOX só deve ser administrado por médicos com qualificações adequadas e perícia documentada no tratamento e uso do equipamento necessário.

Não foram ainda estabelecidos os níveis de dosagem ideais nem o número de locais de injeção por músculo geralmente válidos. Os regimes de tratamento individuais devem, portanto, ser estabelecidos pelo médico. Os níveis de dosagem ideais devem ser determinados por ajuste da dose individual.

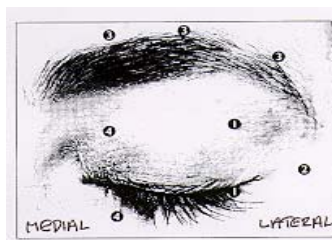
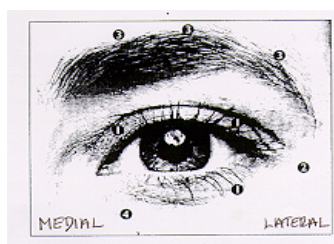
Os volumes de injeção recomendados por local do músculo variam entre 0,05-0,1 ml (blefarospasmo, espasmo hemifacial) e 0,1-0,5 ml (distonia cervical, paralisia cerebral). Os volumes de injeção recomendados por injeção intradérmica na hiperidrose primária das axilas é de 0,1-0,2ml.

Ver também a tabela de diluição na secção 6.6.

Para instruções sobre utilização, manipulação e eliminação dos frascos consultar a secção 6.6.

Blefarospasmo/espasmo hemifacial

Injecta-se BOTOX reconstituído utilizando uma agulha estéril de calibre 27-30 / 0,40 – 0,30 mm. Não é necessário controlo electromiográfico. A dose inicial recomendada é de 1,25 a 2,5 U injectada no orbicularis oculi médio e lateral da pálpebra superior e no orbicularis oculi lateral da pálpebra inferior. Poderão também injectar-se em locais adicionais na zona das sobrancelhas, no orbicularis lateral e na zona facial superior se os espasmos nestas zonas interferirem com a visão. Pode reduzir-se a complicação da ptose se se evitar a injeção próximo do músculo elevador da pálpebra superior. Pode reduzir-se a complicação da diplopia se se evitarem injeções na pálpebra inferior média reduzindo, assim, a difusão para o oblíquo inferior. Os diagramas que se seguem indicam os possíveis locais de injeção:



Em geral, observa-se o efeito inicial das injeções ao fim de três dias, atingindo um pico entre uma a duas semanas pós-tratamento. O efeito de cada tratamento tem uma duração aproximada de três meses, findo o qual se pode repetir o procedimento, conforme necessário. Ao repetir as sessões de tratamento, pode aumentar-se a dose para o dobro, se a resposta ao tratamento inicial for considerada insuficiente. No entanto, não parece que a injeção de mais de 5,0 U em cada local traga qualquer benefício. A dose inicial não deve exceder 25 U por olho. Normalmente não se obtém nenhum benefício adicional se o tratamento for realizado com uma frequência superior do que de 3 em 3 meses.

No tratamento do blefarospasmo a dose total não deve exceder 100 U de 12 em 12 semanas.

Os doentes com espasmo hemifacial ou alterações do VII par devem ser tratados como para o blefarospasmo unilateral, sendo os outros músculos faciais afectados injectados conforme for necessário.

Distonia cervical

Injecta-se BOTOX reconstituído utilizando uma agulha de tamanho adequado (normalmente de calibre 25-30 / 0,50 – 0,30 mm).

O tratamento da distonia cervical pode incluir, tipicamente, a injeção de BOTOX no(s) músculo(s) esternocleidomastoideo, elevador escapular, escaleno, espleno capitis e/ou trapézio. A massa muscular e o grau de hipertrofia ou atrofia são factores a ter em conta ao seleccionar a dose adequada.

No caso de existir dificuldade em isolar os músculos individuais, as injeções devem ser aplicadas com ajuda electromiográfica. Em ensaios clínicos controlados iniciais, efectuados para estabelecer a segurança e a eficácia na distonia cervical, as doses de BOTOX reconstituído variaram entre 140 e 280 U. Em estudos mais recentes, as doses variaram entre 95 e 360 U (com uma média aproximada de 240 U). Tal como com qualquer tratamento medicamentoso, a dosagem inicial num doente sem experiência de tratamento deve começar com a dose eficaz mais baixa. Não se deve injectar mais de 50 U num único local. Não se deve injectar mais de 100 U no esternomastoideo. Para minimizar a incidência de disfagia, não se deve injectar no esternomastoideo bilateralmente. Numa primeira sessão de terapêutica, não se deve injectar mais de 200 U no total, fazendo-se os ajustes adequados nas sessões seguintes em função da resposta inicial. Em nenhuma sessão se deve exceder uma dose total de 300 U. O número ideal de locais de injeção depende do tamanho do músculo.

A melhoria clínica ocorre geralmente durante as duas primeiras semanas a seguir à injeção. O benefício clínico máximo obtém-se, de uma forma geral, aproximadamente seis semanas depois da injeção. Não se recomenda repetir o tratamento com intervalos inferiores a 10 semanas. A duração do efeito benéfico relatada em ensaios clínicos foi bastante variável (de 2 a 33 semanas) com uma duração típica de aproximadamente 12 semanas.

Paralisia cerebral infantil

Injecta-se o BOTOX reconstituído utilizando uma agulha estéril de calibre 23-26 / 0,60 – 0,45 mm. É administrado em cada um dos dois locais das cabeças mediana e lateral do músculo gastrocnémio afectado. Na hemiplegia, a dose inicial total recomendada é de 4 U/kg de peso corporal no membro afectado. Na diplegia, a dose inicial total recomendada é de 6 U/kg de peso corporal, dividida pelos membros afectados. A dose total não deve exceder 200 U.

A melhoria clínica ocorre geralmente nas primeiras duas semanas após a injeção. Deve repetir-se a administração das doses quando o efeito clínico da injeção anterior diminui, mas a frequência das injeções não deve ser superior a três meses. Pode ser possível adaptar o regime de dosagem de forma a obter um intervalo de pelo menos seis meses entre as sessões de tratamento.

Espasticidade focal dos membros superiores associada a acidente vascular cerebral

O BOTOX reconstituído é injectado utilizando uma agulha estéril de calibre 25, 27 ou 30 para os músculos superficiais e uma agulha mais comprida para a musculatura mais profunda. A localização dos músculos envolvidos com controlo electromiográfico ou técnicas de estimulação nervosa pode ser útil. Os vários locais de injeção podem permitir que o BOTOX[®] tenha um contacto mais uniforme com as zonas de inervação do músculo e são especialmente úteis nos músculos maiores.

A dosagem exacta e o número de locais de injeção devem ser adaptados a cada pessoa com base no tamanho, número e localização dos músculos envolvidos, na gravidade da espasticidade, na presença de fraqueza muscular local e na resposta do doente ao tratamento anterior.

Em ensaios clínicos controlados foram administradas as doses seguintes:

Músculo	Dosagem total; Número de locais
Flexor profundo dos dedos	15 - 50 U; 1-2 locais
Flexor superficial dos dedos	15 - 50 U; 1-2 locais
Flexor radial do carpo	15 - 60 U; 1-2 locais
Flexor ulnar do carpo	10 - 50 U; 1-2 locais
Adutor do polegar	20 U; 1-2 locais
Flexor longo do polegar	20 U; 1-2 locais

Nos ensaios clínicos controladas e abertos não controlados, utilizaram-se doses entre as 200 e 240U divididas entre músculos seleccionados em qualquer sessão de tratamento.

Nos ensaios clínicos controlados, os doentes foram seguidos durante 12 semanas após tratamento único. Ocorreu melhoria do tónus muscular num prazo de duas semanas, observando-se normalmente o efeito máximo no prazo de quatro a seis semanas. Num estudo continuado, aberto não controlado, a maioria dos doentes foram reinjectados após intervalos de 12 a 16 semanas quando o efeito sobre o tónus muscular tinha diminuído. Estes doentes receberam até quatro injeções com uma dose cumulativa máxima de 960 Unidades ao longo de 54 semanas. Caso o médico considere apropriado, poderá administrar doses repetidas se o efeito da injeção anterior tiver diminuído. As reinjeções não devem ser feitas antes das 12 semanas. O grau e o padrão de espasticidade muscular na altura da reinjeção podem necessitar de alterações na dose de BOTOX e nos músculos a serem injectados. Deverá utilizar-se a dose eficaz mais baixa.

Hiperidrose primária das axilas

O BOTOX reconstituído (100U/4,0ml) é injectado com uma agulha de calibre 30.

Administram-se 50U de BOTOX por via intradérmica, distribuídos de forma uniforme em vários locais com intervalos de 1-2cm da área hiperidrotica de cada axila. A área hiperidrotica pode ser definida com a utilização de uma técnica de coloração padrão, como por exemplo o teste iodo-amido de Minor. Não se recomenda a utilização de doses diferentes de 50 U, uma vez que não foram estudadas outras doses por axila.

Verifica-se melhoria clínica geralmente dentro da primeira semana após a injeção. Poderá administrar-se uma segunda injeção de BOTOX quando o efeito clínico da primeira aplicação diminuir e o médico considerar que seja necessário. As injeções não devem ser dadas com intervalos inferiores a 16 semanas (ver secção 5.1.).

Todas as indicações

No caso de insucesso do tratamento após a primeira sessão, isto é ausência de melhoria clínica significativa em relação à linha de partida ao fim de um mês após a injeção, devem tomar-se as seguintes medidas:

- Verificação clínica, que pode incluir exame electromiográfico em ambiente especializado, da acção da toxina no(s) músculo(s) injectado(s);
- Análise das causas de insucesso, isto é, má selecção dos músculos a injectar, dose insuficiente, má técnica na injeção, aparecimento de contractura fixa, músculos antagonistas demasiado fracos, formação de anticorpos neutralizadores da toxina;
- Reavaliação da indicação adequada do tratamento com toxina botulínica do tipo A;
- Na ausência de efeitos indesejáveis secundários à primeira sessão de tratamento, instituir uma segunda sessão de tratamento da seguinte maneira: i) ajustar a dose, tendo em conta a análise do insucesso do tratamento anterior; ii) utilizar EMG; e iii) manter um intervalo de três meses entre as duas sessões de tratamento.

No caso de insucesso do tratamento ou de redução do efeito após injeções repetidas devem empregar-se métodos de tratamento alternativos.

4.3 Contra-indicações

BOTOX está contra-indicado,

- em indivíduos com hipersensibilidade conhecida ao complexo de neurotoxina tipo A de Clostridium botulinum (900kD) ou a qualquer dos excipientes ;
- na presença de miastenia grave ou Síndrome de Eaton Lambert.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

É necessário compreender a anatomia relevante e quaisquer alterações na anatomia devidas a intervenções cirúrgicas anteriores, antes de administrar o BOTOX.. Não se devem exceder as doses e as frequências de administração recomendadas para o BOTOX.

Muito raramente, pode ocorrer uma reacção anafiláctica após injeção da toxina botulínica. Portanto deve ter-se disponível epinefrina (adrenalina) e outras medidas anti-anafiláticas. Por favor, ver a secção 4.8 c) para mais informação.

Houve relatos raros e espontâneos de morte, por vezes associada a disfagia, pneumonia e/ou outras condições debilitantes significativas, após tratamento com toxina botulínica do tipo A.

Devem avisar-se os doentes ou os prestadores de cuidados no sentido de procurarem assistência médica imediata caso surjam problemas a nível da deglutição, da fala ou da respiração.

Flutuações clínicas durante o uso repetido de BOTOX (como com todas as toxinas botulínicas) podem ser resultantes de procedimentos diferentes de reconstituição do frasco, intervalos das injeções, músculos injectados e valores de potência ligeiramente diferentes fornecidos pelo método do teste biológico usado.

Doses demasiado frequentes ou excessivas podem ter como resultado a formação de anticorpos que podem provocar resistência ao tratamento.

Tal como com qualquer tratamento que tenha o potencial de permitir que doentes anteriormente sedentários retomem a sua actividade, o doente sedentário deve ser avisado de que deve retomar gradualmente a sua actividade.

É necessário tomar cuidado quando se utiliza BOTOX na presença de inflamação no local ou nos locais de injeção propostos ou quando existe fraqueza excessiva ou atrofia do músculo alvo. Também é necessário tomar cuidado quando se utiliza BOTOX no tratamento de doentes com esclerose lateral amiotrófica ou alterações que provocam disfunção neuromuscular periférica.

BOTOX contém albumina sérica humana. Quando se administram medicamentos derivados de sangue ou plasma humanos não se pode excluir totalmente a possibilidade de transmitir agentes infecciosos. Para reduzir o risco de transmissão de agentes infecciosos, aplicam-se controlos rigorosos na selecção de doadores de sangue e doações. Além disso, no processo de produção estão incluídos procedimentos de inactivação de vírus.

Blefarospasmo

A redução do pestanejo, após a injeção de toxina botulínica no músculo orbicularis, pode conduzir a uma patologia da córnea. Deve fazer-se um exame cuidadoso da sensibilidade da córnea nos olhos previamente operados, não fazer a injeção na área da pálpebra inferior para evitar o ectropion e tratar energeticamente qualquer lesão epitelial. Isto pode requerer o uso de gotas protectoras, pomadas, lentes de contacto moles terapêuticas ou cobrir o olho com pachos ou por outros meios.

Nos tecidos moles da pálpebra ocorrem equimoses com facilidade. Isto pode ser minimizado fazendo pressão suavemente no local da injeção imediatamente após a sua aplicação.

Devido à actividade anticolinérgica da toxina botulínica, é necessário tomar precauções ao tratar doentes que corram o risco de glaucoma de ângulo fechado.

Distonia cervical

Os doentes com distonia cervical devem ser informados da possibilidade de experimentarem disfagia que pode ser muito ligeira mas que poderá ser grave. Em consequência da disfagia poderá, potencialmente, haver aspiração, dispneia e, ocasionalmente, necessidade de alimentação por sonda. Há casos raros de relatos de disfagia seguida de pneumonia por aspiração e morte. A disfagia pode persistir durante duas a três semanas após a injeção, embora haja referências de duração até cinco meses após a injeção.

A ocorrência de disfagia pode ser reduzida limitando a dose injectada no esternocleidomastoideu a menos de 100 U. Foi referido que os doentes com menor massa muscular no pescoço, ou os doentes aos quais são administradas injeções bilaterais no esternocleidomastoideu, correm um maior risco de sofrer de disfagia. A disfagia é atribuída à dispersão da toxina na musculatura esofágica.

Espasticidade focal associada a paralisia cerebral infantil e espasticidade da mão e pulso em doentes adultos que tenham sofrido acidente vascular cerebral

O BOTOX é um tratamento da espasticidade focal que só foi estudado associado ao padrão usual de regimes de tratamento e que não se destina a ser um substituto destas modalidades de tratamento. Não é provável que o BOTOX seja eficaz na melhoria da amplitude de movimentos de uma articulação afectada por uma contractura fixa.

Hiperidrose primária das axilas

Deve ser efectuado um exame físico do doente e a sua história clínica bem como exames adicionais para excluir potenciais causas de hiperidrose secundária (por ex. hipertiroidismo, feocromocitoma). Isto irá evitar o tratamento sintomático da hiperidrose sem o diagnóstico e/ou tratamento da doença subjacente.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Teoricamente, o efeito da toxina botulínica pode ser potenciado por antibióticos aminoglicosídicos ou espectinomicina, ou outros produtos medicamentosos que interfiram na transmissão neuromuscular (isto é, relaxantes musculares tipo tubocurarina).

Não foram efectuados testes específicos para estabelecer a possibilidade de interacção clínica com outros medicamentos. Não foram referidas interacções de significado clínico.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados do uso de toxina botulínica tipo A na mulher grávida. Estudos em animais revelaram toxicidade na reprodução (ver Secção 5.3). Não se sabe qual o risco potencial no ser humano. O BOTOX não deve ser utilizado durante a gravidez a não ser que seja claramente necessário.

Aleitamento

Não existe informação sobre a excreção de BOTOX no leite humano. Não se recomenda o uso de BOTOX durante a lactação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos do BOTOX sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas só podem ser avaliados após o tratamento.

4.8 Efeitos indesejáveis

a) Gerais

Com base nos dados de ensaios clínicos controlados seria de esperar que os doentes experimentassem uma reacção adversa após o tratamento com BOTOX na ordem dos 35% para o blefarospasmo, 28% para a distonia cervical, 17% para a paralisia cerebral infantil e 11% para a hiperidrose primária das axilas.

Dos doentes que participaram em ensaios clínicos tratados com BOTOX devido a espasticidade focal do membro superior associada a acidente vascular cerebral, 16% experimentaram uma reacção adversa.

Geralmente, os efeitos secundários manifestam-se nos primeiros dias a seguir à injeção e são transitórios.

A fraqueza muscular local representa a acção farmacológica esperada da toxina botulínica no tecido muscular.

Como é de esperar de qualquer aplicação de injeção intramuscular, pode verificar-se dor localizada, sensibilidade e/ou hematoma associados à injeção. Relataram-se também febre e síndrome gripal após injeções de toxina botulínica.

b) Reacções adversas - frequência por indicação

Apresenta-se a frequência das reacções adversas para cada indicação, tendo como base a experiência clínica. A frequência é definida do seguinte modo: Muito comum (>1/10); Comum (>1/100, <1/10); Pouco comum (>1/1000, <1/100); Raro (>1/10 000, <1/1000); Muito raro (<1/10 000).

Blefarospasmo/espasmo hemifacial

Muito comum:	Ptose.
Comum:	Queratite pontilhada superficial, lagofthalmia, olho seco, irritação, fotofobia, lacrimação.
Pouco comum:	Queratite, ectrópio, diplopia, tonturas, erupção cutânea difusa/dermatite, entrópio, fraqueza facial, face descaída, cansaço, alterações visuais, visão desfocada.
Raro:	Inchaço das pálpebras.
Muito raro:	Glaucoma de ângulo fechado, ulceração da córnea.

Distonia cervical

Muito comum:	Disfagia (ver Secção c) abaixo), fraqueza local, dor.
Comum:	Tonturas, hipertonia, torpor, fraqueza geral, sonolência, síndrome gripal, mal-estar, secura oral, náuseas, cefaleia, rigidez, sensibilidade dolorosa, rinite, infecção das vias respiratórias superiores.
Pouco comum:	Dispneia, diplopia, febre, ptose, alteração da voz.

Paralisia cerebral infantil

Muito comum:	Infecção viral, infecção do ouvido.
Comum:	Mialgia, fraqueza muscular, incontinência urinária, sonolência, anormalidade da marcha, mal-estar, erupção, formigueiro.

Espasticidade focal dos membros superiores associada a acidente vascular cerebral

Comum:	equimose/púrpura/hemorragia no local da injeção, dor nos braços, fraqueza muscular, hipertonia, ardor no local de injeção
Pouco comum:	hipestesia, artralgia, astenia, dor, bursite, dermatite, cefaleia, hipersensibilidade no local da injeção, mal-estar, náuseas, parestesia, hipotensão postural, prurido, rash, incoordenação, amnésia, parestesia perioral, depressão, insónia, edema periférico, vertigens (alguns dos efeitos pouco comuns poderão estar relacionados com a doença)

Hiperidrose primária das axilas

Comum:	Sudação não axilar, reacções no local da injeção, dor, vasodilatação (rubores quentes)
Pouco comum:	Fraqueza dos braços, prurido, mialgia, disfunções articulares, dores de braços.

c) Informação adicional

A gravidade da disfagia pode ser ligeira a intensa, com possibilidade de aspiração, que pode, ocasionalmente, exigir intervenção médica. Ver Secção 4.4, Advertências e precauções especiais de utilização.

Houve relatos raros e espontâneos de morte, por vezes associada a disfagia, pneumonia e/ou outras debilidades significativas, após o tratamento com toxina botulínica do tipo A.

Desde que este medicamento foi introduzido no mercado foram referidas raramente, as seguintes situações: erupção cutânea (incluindo eritema multiforme, urticária e erupção psoriasiforme), prurido e reacção alérgica.

Houve também relatos raros de efeitos adversos que envolvem o sistema cardiovascular, incluindo arritmia e enfarte do miocárdio, alguns com desfechos fatais. Alguns destes doentes apresentavam factores de risco que incluíam doença cardiovascular.

Foram recebidos relatos de casos raros de reacção anafiláctica a uma injeção de BOTOX[®] utilizada concomitantemente com outros medicamentos susceptíveis de causar reacções similares.

Foi referido um caso de neuropatia periférica num adulto grande do sexo masculino após lhe terem sido administrados quatro conjuntos de injeções de BOTOX, que totalizaram 1800 U (para espasmo no pescoço e nas costas e dor intensa) num período de 11 semanas.

Foi referido muito raramente glaucoma de ângulo fechado após tratamento com toxina botulínica para o blefarospasmo.

Uma doente desenvolveu plexopatia braquial dois dias após a injeção de 120 unidades de BOTOX para tratamento de distonia cervical, tendo recuperado ao fim de cinco meses.

Ao tratar a hiperidrose primária das axilas, foi notificado um aumento da sudorese não axilar em 4,5% dos doentes num prazo de 1 mês após a injeção e não demonstrou qualquer padrão em relação aos locais anatómicos afectados. Observou-se uma resolução em aproximadamente 30% dos doentes num prazo de quatro meses.

Foi também notificada com pouca frequência (0,7%) fraqueza dos braços que se apresentou de forma ligeira e transitória, não exigiu tratamento e a recuperação deu-se sem sequelas. Este efeito adverso poderá estar relacionado com o tratamento, com a técnica de injeção ou ambos. Caso haja descrição deste efeito adverso, pouco frequente, deve ser considerada a hipótese de realizar um exame neurológico. É também aconselhável uma reavaliação da técnica de injeção antes da injeção seguinte, para assegurar a colocação adequada das injeções intradérmicas.

4.9 Sobredosagem

Não existe qualquer referência a casos de toxicidade sistémica resultante de injeção acidental de BOTOX. Desconhecem-se casos de ingestão de BOTOX. Os sinais de sobredosagem não se tornam aparentes imediatamente após a injeção. Em caso de injeção ou ingestão acidentais, o doente deve ser seguido pelo médico durante vários dias, para vigilância de sinais e sintomas de fraqueza sistémica ou paralisia muscular.

Deve considerar-se o internamento hospitalar dos doentes que apresentem sintomas de envenenamento pela toxina botulínica do tipo A (fraqueza generalizada, ptose, diplopia, alterações da deglutição e da fala, ou paresia dos músculos respiratórios).

Com doses elevadas verifica-se paralisia muscular generalizada e profunda. Quando os músculos da orofaringe e do esófago são afectados pode ocorrer pneumonia por aspiração. Se os músculos respiratórios ficarem paralizados será necessário recorrer à intubação e à respiração assistida até à recuperação do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: relaxante muscular, de acção periférica
Classificação ATC M03A X01

Grupo farmacoterapêutico: outras preparações em dermatologia.
Classificação ATC D11AX

O complexo de neurotoxina do tipo A de *Clostridium botulinum* bloqueia a libertação periférica da acetilcolina nos terminais nervosos colinérgicos pré-sinápticos cindindo a SNAP-25, uma proteína integral para acostagem bem sucedida e libertação da acetilcolina das vesículas localizadas dentro das terminações nervosas.

Após a injeção, verifica-se uma ligação inicial rápida de alta afinidade da toxina aos receptores específicos da superfície das células. Segue-se depois a transferência da toxina através da membrana plasmática por endocitose mediada pelos receptores. Por último, a toxina é libertada no citosol. Este último processo é acompanhado pela inibição progressiva da libertação da acetilcolina, manifestando-se os sinais clínicos ao fim de 2 a 3 dias, e verificando-se o efeito máximo 5 a 6 semanas após a injeção.

A recuperação após injeção intramuscular verifica-se normalmente num período de 12 semanas depois da injeção, à medida que novos terminais nervosos se desenvolvem e se voltam a ligar às placas terminais. Após injeção intradérmica, em que o alvo são as glândulas ecrinas o efeito durou em média 7,5 meses após a primeira injeção no doente tratado com 50U por axila. Contudo, em 27,5% dos doentes a duração do efeito foi de um ano ou mais. Não foi estudada a recuperação após injeção intradérmica dos terminais do nervo simpático que irrigam as glândulas sudoríparas.

O complexo de neurotoxina de BOTOX provém de um novo Banco de “Master Cells”. Estudos clínicos em adultos com esta nova preparação de BOTOX demonstraram uma eficácia similar, em toda a gama de dosagens, à da preparação de BOTOX anteriormente disponível. Não se efectuaram estudos clínicos em crianças com a nova preparação.

Hiperidrose primária das axilas

Foi realizado um estudo clínico multicêntrico, em dupla ocultação em doentes com hiperidrose axilar primária bilateral persistente, a qual foi definida como a determinação gravimétrica de pelo menos 50 mg de produção espontânea de sudação em cada axila, durante 5 minutos à temperatura ambiente, em descanso. Foram incluídos 320 doentes que receberam aleatoriamente, 50 Unidades de BOTOX (N=242) ou placebo (N=78). Os respondedores ao tratamento foram definidos como os doentes que mostraram pelo menos uma redução de 50% na sudação axilar em relação à linha de base. Na primeira avaliação, na 4ª semana após a injeção, a taxa de resposta no grupo tratado com BOTOX foi de 93,8% comparada com os 35,9% no grupo tratado com placebo ($p<0,001$). A incidência dos respondedores entre doentes tratados com BOTOX continuou a ser significativamente superior ($p<0,001$) relativamente aos doentes do grupo placebo em todos os momentos de avaliação até às 16 semanas após o tratamento..

Um estudo de seguimento aberto incluiu 207 doentes que receberam até 3 tratamentos de BOTOX. De um modo geral, 174 doentes completaram o período de 16 meses dos dois estudos combinados (4 meses do estudo em dupla ocultação e 12 meses do estudo de seguimento aberto). A incidência da resposta clínica na semana 16, após o primeiro ($n=287$), segundo ($n=123$) e terceiro ($n=30$) tratamentos foi de 85,0%, 86,2% e 80%, respectivamente. A duração média do efeito, com base nos estudos de seguimento combinados de dose única e de desenho aberto foi de 7,5 meses após o primeiro tratamento; no entanto, para 27,5% dos doentes a duração de efeito foi de 1 ano ou superior.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

a) Características gerais da substância activa:

Estudos de distribuição em ratos indicam uma difusão muscular lenta do ^{125}I -complexo de neurotoxina botulínica A no músculo gastrocnémio após a injeção, seguida de metabolismo sistémico rápido e de excreção urinária. A quantidade de material com marcador radioactivo no músculo diminuiu com semi-vida de aproximadamente 10 horas. No local da injeção a radioactividade estava ligada a grandes moléculas de proteína enquanto que no plasma se ligou a moléculas pequenas, o que sugere um rápido metabolismo sistémico do substrato. Nas 24 horas seguintes à dosagem, 60% da radioactividade foi excretada na urina. A toxina é provavelmente metabolizada por proteases, sendo os componentes moleculares reciclados através de etapas metabólicas normais.

Devido à natureza deste produto, não se efectuaram estudos clássicos de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação da substância activa.

b) Características nos doentes:

Pensa-se que há pouca distribuição sistémica das doses terapêuticas de BOTOX. Estudos clínicos que utilizaram técnicas electromiográficas de fibra única revelaram um aumento da actividade neuromuscular electrofisiológica em músculos distantes do local da injeção, sem se verificarem quaisquer sinais ou sintomas clínicos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de reprodução

Quando se administraram, por via intramuscular, injeções de BOTOX a ratinhos, ratos e coelhos, durante o período de organogénese da gravidez, o “No Observed Adverse Effect Level” (NOAEL) de desenvolvimento foi de 4,1 e 0,125 U/Kg, respectivamente. Doses mais elevadas estiveram associadas a reduções dos pesos corporais dos fetos e/ou atraso na ossificação, e nos coelhos observaram-se abortos.

Outros estudos

Além da toxicidade de reprodução , efectuaram-se os seguintes estudos de segurança pré-clínica do BOTOX: Toxicidade aguda, toxicidade de injeções repetidas, tolerância local, efeito mutagénico, efeito antigénico, compatibilidade com o sangue humano. Estes estudos não revelaram riscos especiais para o ser humano com dosagens clinicamente relevantes. A dose máxima recomendada para o ser humano, numa sessão, é de 300 U (correspondente a 6U/kg numa pessoa de 50 Kg). A DL₅₀ intramuscular divulgada para macacos jovens é de 39U/kg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Albumina humana
Cloreto de sódio

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco não aberto: 2 anos.

Frasco reconstituído: 4 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Frasco não aberto: Guardar entre 2°C a 8°C (no frigorífico) ou num congelador a temperatura igual ou inferior a -5°C.

Frasco reconstituído: Guardar a 2°C-8°C (no frigorífico)

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro do Tipo I incolor, com a capacidade nominal de 10 ml, com uma tampa de borracha e selo de alumínio inviolável.

6.6 Instruções para utilização, manipulação e eliminação

É boa prática efectuar a reconstituição do frasco e a preparação da seringa sobre toalhas de papel revestidas de plástico de forma a apanhar quaisquer derrames. Reconstituir o BOTOX com uma solução salina estéril normal sem conservante (cloreto de sódio a 0,9% para injeção). Retirar uma quantidade apropriada de solvente (ver tabela de diluição mais adiante) com uma seringa.

Quantidade de solvente adicionado (Cloreto de sódio a 0,9% para injeção)	Dose resultante (Unidades por 0,1 ml)
0,5 ml	20,0 U
1,0 ml	10,0 U
2,0 ml	5,0 U
4,0 ml	2,5 U
8,0 ml	1,25 U

Dado que o BOTOX é desnaturado pela formação de bolhas ou por agitação violenta semelhante, injectar suavemente o solvente dentro do frasco. Pôr de parte o frasco se o vácuo não arrastar o solvente para o seu interior. O BOTOX reconstituído é uma solução transparente incolor a ligeiramente amarelada, livre de partículas. A solução reconstituída deverá ser visualmente inspeccionada quanto à limpidez e ausência de partículas, antes de ser utilizada. Depois de reconstituído, o BOTOX pode ser guardado no frigorífico (2 a 8°C) durante um máximo de 4 horas antes de ser utilizado. Este produto é para ser usado uma única vez e qualquer resto de solução deve ser eliminado.

Para uma eliminação segura, os frascos não usados devem ser reconstituídos com uma pequena quantidade de água e depois esterilizados em autoclave. Os frascos e seringas usados e os derrames, etc. devem ser esterilizados numa autoclave, ou deve inactivar-se o BOTOX residual utilizando solução de hipoclorito diluído (0,5%) durante 5 minutos.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
County Mayo
Ireland

Distribuidor exclusivo para Portugal:

Profarin Lda
Tv. do Giestal, 46 - 1º E
1300-278 Lisboa

8. NÚMERO(S) DE autorização de introdução no mercado

3186186

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

16 Maio 2000

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO:

Fevereiro de 2003

ANEXO IV

CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Condições da autorização de introdução no mercado

Exigências do CPMP relativamente do estudo de segurança de seguimento suplementares avaliação prospectiva a longo prazo do impacto de Botox

Devem ser fornecidos dados suplementares_sobre a segurança para avaliação prospectiva do impacto a longo prazo do terapêutica com Botox na hiperidrose primária das axilas.

Deverá ser efectuado um estudo de longo prazo em conformidade com o protocolo clínico revisto pelo CPMP, que deverá fornecer dados (segurança; análise primária eficácia descritiva) em 100 pacientes, no mínimo, expostos a três tratamentos com BTX-A (todos os pacientes devem ser acompanhados durante um período mínimo de 30 meses).

O CPMP deverá ser notificado do início do recrutamento de pacientes e deverá ser fornecido um relatório intercalar no final do processo de recrutamento. O relatório final deverá ser fornecido 6 meses após a conclusão do estudo.