

# BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

# XEOMIN®

## toxina botulínica tipo A

### • APRESENTAÇÕES:

Pó líófilo para solução injetável

Frasco ampola com 100 unidades DL<sub>50</sub>. Cartucho com 1 frasco ampola.

### VIA IM

### USO ADULTO

### • COMPOSIÇÃO:

Cada frasco ampola contém:

toxina botulínica tipo A (150 kDa), isenta de complexos protéicos...100 unidades DL<sub>50</sub>\*

Excipientes: sacarose e albumina humana.

\* Uma unidade corresponde à dose letal média (DL<sub>50</sub>) quando o produto reconstituído é injetado intraperitonealmente em ratos sob condições definidas.

Devido à diferença no teste de (DL<sub>50</sub>), estas unidades são específicas para o XEOMIN® e não são intercambiáveis com outras preparações de toxina botulínica.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES:

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

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:

#### ESTUDO COM XEOMIN® EM BLEFAROSPASMO

Foi realizado estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo cego com XEOMIN® e produto de referência em 304 pacientes com idade entre 18 e 75 anos de idade, originados de 42 hospitais localizados na Europa e Israel<sup>2,3</sup>.

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

#### EFICÁCIA DO XEOMIN® NO TORCICOLO ESPASMÓDICO

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

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

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

#### Referência bibliográfica

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

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Farmacodinâmica

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

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

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

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

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

#### Farmacocinética

a) Características gerais da substância ativa

Os estudos clássicos de cinética e distribuição não podem ser conduzidos com a toxina botulínica tipo A, porque a substância ativa é aplicada em

pequenas quantidades (picogramas por injeção) e porque ela se liga muito rapidamente e irreversivelmente aos terminais nervosos colinérgicos.

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

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

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

b) Distribuição da substância ativa em pacientes

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

### 4. CONTRA-INDICAÇÕES

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

Este medicamento é contra-indicado para menores de 18 anos.

### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Efeitos adversos relacionados à propagação da toxina botulínica em local distante ao local de administração foram reportados, algumas vezes resultando em morte, a qual em alguns casos foi associada com disfagia, pneumonia e/ou debilidade significante.

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

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

Uma reação anafilática pode raramente ocorrer após injeção de toxina botulínica tipo A. Adrenalina e outros cuidados médicos para tratamento de choque anafilático devem estar disponíveis.

Antes de administrar XEOMIN®, o médico deve familiarizar-se com a anatomia do paciente, bem como de qualquer alteração na anatomia devido a intervenções cirúrgicas anteriores. É necessário um cuidado especial quando o local da injeção for próximo de estruturas sensíveis, como a artéria carótida e ápices pulmonares.

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

XEOMIN® deve ser usado com cuidado:

- se ocorrer distúrbios da coagulação de qualquer tipo, inclusive sangramentos;
- em pacientes que estiverem sendo tratados com anti-coagulantes;
- em paciente que estiverem sofrendo de esclerose lateral amiotrófica ou outras doenças que levem à falha de funções neuromusculares periféricas;
- em caso de pronunciada fraqueza ou atrofia do músculo injetado.

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

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

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

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

XEOMIN® contém albumina, um componente do sangue humano. Medidas padrão, para evitar que infecções no uso de medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano, incluem cuidadosa seleção de doadores, rastreamento de doações individuais e pool de plasma quanto a marcadores específicos de infecção e a inclusão de efetivas etapas de fabricação para a inativação/remoção de vírus. Apesar destas medidas, quando medicamentos que tenham sido fabricados a partir de sangue ou plasma humano 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 Farmacopéia Européia por processos estabelecidos.

#### Blefarospasmo

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

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

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

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

#### Torcicolo espasmódico

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

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

#### Efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas:

XEOMIN® tem uma pequena ou 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. Por isso, os pacientes devem evitar estas tarefas até que suas capacidades estejam plenamente restabelecidas.

#### Restrições a grupos de risco:

##### Gravidez

O produto está classificado como categoria C.

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

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

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

##### Lactante

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

##### Pediatria

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

#### Estudos pré-clínicos

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

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

### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Teoricamente, o efeito de toxina botulínica tipo A pode ser potencializado por antibióticos aminoglicosídeos ou outros medicamentos que interfiram com a transmissão neuromuscular, por exemplo, relaxantes musculares do tipo tubocurarina.

Por isso, a utilização simultânea de XEOMIN® com aminoglicosídeos ou espectinomomicina exige cuidado especial. Relaxantes dos músculos periféricos devem ser utilizados com cuidado, eventualmente deve ser reduzida a dose inicial do relaxante ou então utilizar uma substância de ação intermediária como vecurônio ou atracúrio em vez de uma substância de efeitos mais longos.

4-Aminoquinolina podem reduzir o efeito de XEOMIN®.

#### Principais interações com testes laboratoriais:

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

### 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

#### Cuidados especiais no descarte:

Para um descarte seguro, frascos não usados devem ser reconstituídos com uma pequena quantidade de água e autoclavados. Qualquer frasco e seringa usados e material derramado devem ser autoclavados, ou o XEOMIN® restante deve ser inativado com uma solução diluída de hidróxido de sódio (NaOH 0,1N).

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® está apresentado como um pó para solução injetável. Este pó é branco.

Quando reconstituído é uma solução transparente e sem partículas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

XEOMIN® reconstituído é destinado à injeção intramuscular.

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

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

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

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

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

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

É uma boa prática realizar a reconstituição e preparação da seringa sobre toalhas de papel plastificadas, para receber eventuais derramamentos. Uma quantidade apropriada de diluente (veja a tabela de diluição) é aspirada pela seringa. A parte exposta da tampa de borracha do frasco deve ser limpa com álcool (70 %) antes de ser perfurada pela agulha. O diluente precisa ser cuidadosamente injetado no frasco perfurado. O frasco perfurado deve ser descartado caso não haja vácuo o suficiente no frasco para sugar o diluente da seringa. A solução de XEOMIN® reconstituída é 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 particulado.

As dissoluções recomendadas estão listadas na tabela a seguir:

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

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

Para um descarte seguro, frascos não usados devem ser reconstituídos com uma pequena quantidade de água e autoclavados. Qualquer frasco e seringa usados e material derramado devem ser autoclavados, ou o XEOMIN® restante deve ser inativado com uma solução diluída de hidróxido de sódio (NaOH 0,1N).

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

### Blefarospasmo

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

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

A dose inicial recomendada é de 1,25–2,5 unidades (volume de 0,05–0,1 ml) em cada ponto de injeção. Inicialmente, não devem ser aplicados mais de 25 unidades por olho. No tratamento do blefarospasmo recomenda-se não ultrapassar uma dose total de 100 unidades a cada 12 semanas.

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

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

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

### Torticolo espasmódico

No tratamento do torticolo espasmódico com XEOMIN®, a dosagem deve

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

Para o tratamento do 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 e então precisar de tratamento. Caso surjam dificuldades no isolamento dos músculos individuais, então as injeções devem ser realizadas usando apoio eletromiográfico. Na escolha da dosagem adequada, devem ser considerados a massa muscular e grau da hipertrofia ou atrofia.

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

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

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

Em média, o primeiro efeito da injeção surge dentro de sete dias. O efeito de cada tratamento dura em geral cerca de 3–4 meses, porém pode durar bem menos ou bem mais. O período entre cada sessão de tratamento deve ser de no mínimo 10 semanas.

### Para todas as indicações

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

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

Na falta do efeito terapêutico, o paciente deverá ser considerado como uma falha primária da terapia. Não foi investigado se na terapia com XEOMIN® a falha secundária da terapia pela formação de anticorpos é menos frequente do que com preparados convencionais com complexo de toxina botulínica tipo A. Em caso de falha de terapia, deverão ser considerados métodos alternativos de tratamento.

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

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Efeitos adversos podem ser provocados por injeções de toxina botulínica tipo A posicionadas erroneamente, as quais temporariamente paralisam grupos de músculos próximos. Doses grandes podem levar à paralisia de grupos de músculos mais afastados do local de injeção. Usualmente os efeitos adversos surgem na primeira semana após a injeção e são passageiros. Eles podem estar limitados ao local da injeção (por exemplo: dores locais, sensibilidade ao tato e hematomas na região do local de injeção).

### Blefarospasmo

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

- Reação comum (>1/100 e <1/10): ptose, olhos secos.
- Reação incomum (>1/1.000 e <1/100): parestasias, cefaléia, conjuntivite, secura da boca, rash, fraqueza muscular e feridas.

Além destes, os seguintes efeitos adversos e suas respectivas frequências são conhecidos para o preparado contendo a convencional toxina botulínica tipo A com complexo protéico, usado como comparativo no estudo clínico com o XEOMIN®. É possível que estes efeitos adversos também surjam com o XEOMIN®:

- Reação comum (>1/100 e <1/10): ceratite punctiforme superficial, lagofalmia, irritação dos olhos, fotofobia, lacrimação.
- Reação incomum (>1/1.000 e <1/100): tontura, paralisia da face, ceratite, ectrópio, diplopia, entrópico, disfunções visuais, vista embaçada, dermatite, fraqueza dos músculos da face, cansaço.
- Reação rara (>1/10.000 e <1/1.000): inchaço das pálpebras.
- Reação muito rara (<1/10.000): glaucoma de ângulo estreito, ulceração da córnea.

### Torticolo espasmódico

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

- Reação comum (>1/100 e <1/10): disfagia, fraqueza muscular, dores lombares.
- Reação incomum (>1/1.000 e <1/100): cefaléia, tremor, dor nos olhos, disfonía, diarreia, secura da boca, vômitos, colite, rash cutâneo, eritema, prurido, sudorese, dores nos ossos, mialgia, astenia, inflamação do local de injeção, local da injeção dolorido quando pressionado.

Além destes, os seguintes efeitos adversos e suas respectivas frequências são conhecidos para o preparado contendo a convencional toxina botulínica tipo A com complexo protéico, usado como comparativo no estudo clínico com o XEOMIN®. É possível que estes efeitos adversos também surjam com o XEOMIN®:

- Reação muito comum (>1/10): dores, fraqueza local.
- Reação comum (>1/100 e <1/10): tontura, dormência, sonolência, rinite, infecção das vias aéreas superiores, náusea, secura na boca, feridas, rigi-

dez, hipertonicidade muscular, fraqueza generalizada, sintomas de gripe, desconforto.

- Reação incomum (>1/1.000 e <1/100): diplopia, ptose, dispnéia, alteração da voz, febre.

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

### Generalidades

Os seguintes dados adicionais são baseados em publicações de outros preparados convencionais com complexo de toxina botulínica tipo A.

Efeitos adversos relacionados com a propagação da toxina distante do local de administração foram muito raramente reportados (fraqueza muscular exagerada, disfagia, pneumonia por aspiração com resultado fatal em alguns casos).

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 tipo A, ou por doenças cardiovasculares pré-existentes.

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

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

Foram descritos eritema multiforme, urticária, eczemas do tipo psoríase, prurido e reações alérgicas com o uso de preparados convencionais com o complexo de toxina botulínica tipo A, porém, não pode ser esclarecido o contexto causal.

Após a injeção de complexo de toxina botulínica tipo 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.

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

## 10. SUPERDOSE

### Sintomas de superdosagem:

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

### Conduitas:

Em caso de superdosagem o paciente deve ser monitorado por médicos por vários dias. Se aparecer sinais de intoxicação, hospitalização com medidas de suporte geral é necessária. Intubação e ventilação assistida são necessárias até a melhora do padrão respiratório, se ocorrer paralisia do músculo respiratório.

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

### DIZERES LEGAIS

MS – 1.0974.0215

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

Importado e distribuído por:

BIOLAB SANUS Farmacêutica Ltda.  
Av. Paulo Ayres, 280 - Taboão da Serra – SP  
CEP 06767-220 SAC 0800 709 6379  
CNPJ 49.475.833/0001-06  
Indústria Brasileira

Fabricado por:

Merz Group Services GmbH  
Dessau-Rosslau / Alemanha

Embalado por:

Merz Group Services GmbH  
Reinheim / Alemanha

Sob licença de Merz Pharmaceuticals GmbH, Frankfurt/Alemanha

Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 07/12/2009

