



BOTOX[®]

ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Pó congelado a vácuo estéril

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

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE



BOTOX[®]

toxina botulínica A (*)

APRESENTAÇÕES

Pó congelado a vácuo estéril.

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

VIA INTRAMUSCULAR / INTRADÉRMICA conforme indicação de tratamento.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

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

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

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

(*) BOTOX[®] é uma forma congelada a vácuo e estéril da toxina botulínica A, produzida a partir da cultura da cepa Hall de clostridium botulinum tipo A, desenvolvida em meio contendo hidrolisado de caseína, glicose e extrato de levedura.

(**) Cada unidade (U) corresponde à dose intraperitoneal letal média (DL-50) de BOTOX[®] calculada em camundongos. O método utilizado para realizar a determinação da atividade biológica é específico do produto da Allergan - BOTOX[®]. Devido aos detalhes desta determinação, tais como veículo, esquema de diluição e protocolos laboratoriais para as várias determinações da DL₅₀ em camundongos, as unidades da atividade biológica de BOTOX[®] não podem ser comparadas ou convertidas em unidades de quaisquer outras toxinas botulínicas avaliadas através de quaisquer outros métodos específicos. A atividade específica de BOTOX[®] é de aproximadamente 20 unidades/nanograma do complexo protéico de neurotoxina.

Entendendo, portanto, que os produtos biológicos não são iguais, a agência regulatória norte-americana, *Food and Drug Administration* (FDA) atribuiu nomenclaturas diferenciadas às toxinas botulínicas A comercializadas nos Estados Unidos. A toxina botulínica A, fabricada pela empresa Allergan - BOTOX[®],



recebeu a nomenclatura “OnabotulinumtoxinA” (Toxina Onabotulínica A, em português – Farmacopéia Brasileira). Desta forma, a nomenclatura OnabotulinumtoxinA / Toxina Onabotulínica A pode ser encontrada em informações de literatura e material impresso referente ao produto BOTOX® .

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

Como estas unidades são exclusivas para BOTOX® e não são intercambiáveis com outras preparações/ marcas comerciais de toxina botulínica, recomenda-se a anotação da marca do produto, com identificação de lote na ficha dos pacientes.

1. INDICAÇÕES

BOTOX® é indicado para:

- Tratamento de estrabismo e blefarospasmo associado com distonia, incluindo blefarospasmo essencial benigno ou distúrbios do VII par craniano em pacientes com idade acima de 12 anos
- Tratamento de distonia cervical
- Tratamento de espasmo hemifacial
- Tratamento de espasticidade muscular
- Tratamento de linhas faciais hiperdinâmicas.
- Tratamento de hiperidrose focal, palmar e axilar
- Tratamento de incontinência urinária causada por hiperatividade neurogênica do músculo detrusor da bexiga, não tratada adequadamente por anticolinérgicos.
- Profilaxia em adultos de migrânea crônica* - enxaquecas crônicas e refratárias com comprometimento importante da qualidade de vida e das atividades diárias (laborativas, sociais, familiares e de lazer).

* o termo “enxaqueca” e “migrânea” são sinônimos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Todas as indicações de BOTOX® foram avaliadas em estudos clínicos controlados, randomizados, duplo-cegos comparativos com placebo ou abertos. A documentação é extensa e fornece resultados de eficácia diferenciados conforme a indicação, de modo que são mencionados apenas alguns desses resultados:



Estrabismo: em estudo, 677 pacientes com estrabismo foram tratados com uma ou mais injeções e 55% desses pacientes melhoram o alinhamento ocular em 10 dioptrias ou menos quando avaliados 6 meses ou mais após as injeções. (Scott AB. Botulinum Toxin Treatment of Strabismus. Focal Points. 1989; 7: 1-11.).

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

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

Distonia cervical: Um estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, placebo controlado foi conduzido com pacientes adultos portadores de DC. O estudo foi dividido em 2 períodos de tratamento; um período “aberto” durante o qual todos os pacientes receberam tratamento de BOTOX[®], com dosagem e locais de injeção determinados em base individual pelo investigador; e um período duplo cego onde os pacientes considerados responsivos no período “aberto” receberam BOTOX[®] ou placebo. A dose total de BOTOX[®] foi de até 360U. Os pacientes foram seguidos então em intervalos de 2 semanas no pós-tratamento até 10 semanas. BOTOX[®] foi tanto clinicamente e estatisticamente significativamente superior ao placebo no que diz respeito às duas variáveis de eficácia primária em 6 semanas. BOTOX[®] também foi estatisticamente significativamente melhor que o placebo na redução da intensidade e frequência de dor. Melhoras significativas na avaliação de incapacidade funcional realizadas pelo médico e paciente na sexta semana foram também observadas. (Allergan. BTX-140-8051 A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study of intramuscular BOTOX[®] (botulinum toxin type A) purified neurotoxin complex for the treatment of cervical dystonia. 1998; Brashear et al. Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Intramuscular



BOTOX[®] for the treatment of Cervical Dystonia. 5th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders , 4-243. 1998. Ref Type: Abstract).

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

Espasticidade: Em um estudo paralelo, placebo controlado, duplo-cego de 3 meses realizado em crianças com paralisia cerebral, com idades entre 2 a 16 anos portadoras de pés equínos, 72 pacientes foram tratados com 4 U/kg peso de BOTOX[®] para as cabeças mediais e laterais do músculo gastrocnêmio (2 U/kg/músculo para pacientes hemiplégicos e 1U/kg/músculo para pacientes diplégicos) e re-tratados novamente na semana 4. A dose cumulativa de BOTOX[®] em mais de 4 semanas foi de 2-4 U/kg/muscular e no geral 8 U/kg de peso até ao máximo de 200 unidades por tratamento. BOTOX[®] foi significativamente mais eficaz que o placebo, avaliando-se a melhora de 2 ou mais pontos medidos pela Physician's Rating Scale (PRS) no quesito padrão de marcha dinâmica. No estudo a longo prazo, de 39 meses, na parte de acompanhamento aberto destes pacientes, os músculos gastrocnêmio medial e lateral receberam dose de 2 U/kg/músculo com uma dose total máxima de 200U de BOTOX[®]. A porcentagem de 41% a 67% dos pacientes mostraram uma melhora, baseada no PRS do padrão de marcha dinâmico no período de 3 anos.(Allergan. OCUL-119-8051 A multicenter, open-label clinical trial of BOTOX[®] (botulinum toxin type A) injectable for pediatric ambulatory cerebral palsy. 1996).

Estudos para a redução da espasticidade dos músculos adutores de coxa mostraram que BOTOX[®] é eficaz na redução da dor e da espasticidade, melhorando a função de quadril. Um estudo duplo-cego placebo-controlado (n = 16), em crianças com idades entre 2 a 10 anos, mostrou que 4 unidades de BOTOX[®]/ kg de peso para cada grupo de músculo adutor (dose total 8 unidades/kg de peso) administrada 5-10 dias antes de cirurgia isolada e programada de adutores reduz significativamente as pontuações das escalas de



dor. (Barwood S, Baillieu C, Boyd R et al. Analgesic effects of botulinum toxin A: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2000 February;42(2):116-21).

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

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

Hiperidrose: Foi observada resposta favorável em 93,8% com a toxina botulínica tipo A em comparação com placebo (35,9%) em estudo envolvendo 328 pacientes. (Naumann M. *Scientific and Therapeutic Aspects of Botulinum Toxin*. 2002). Em um estudo duplo-cego, placebo controlado com 322 pacientes com hiperidrose primária resistente, randomizados em 1:1:1 receberam tratamentos com 50U BOTOX[®] (N=104), 75U de BOTOX[®] (N=110) ou placebo (N=108). O índice de resposta ao tratamento foi maior nos pacientes que receberam 50U (54.8%) e 75U (49.1%) de BOTOX[®] do que no grupo placebo (5.6%) (P < 0.001). (Allergan. 191622-016 A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel study of the safety and efficacy of repeated treatment with one of two dosages of BOTOX[®] (botulinum toxin type A) purified neurotoxin complex for the treatment of primary axillary hyperhidrosis. 2003).



Bexiga hiperativa neurogênica: Dois estudos clínicos duplo-cego, placebo-controlado, randomizados, multicêntrico de fase 3 foram conduzidos em pacientes com incontinência urinária causada por hiperatividade neurogênica do músculo detrusor da bexiga, não tratada adequadamente por anticolinérgicos. Um total de 691 pacientes com lesão da medula espinhal ou pacientes de esclerose múltipla, não adequadamente tratados por agente anticolinérgico, foram inscritos. Esses pacientes foram randomizados para receber 200U de BOTOX[®] (n = 227), 300U de BOTOX[®] (n = 223), ou placebo (n = 241). Em dois estudos fase 3, foram notadas melhoras significativas no grupo tratado com BOTOX[®] (200U e 300U) em comparação com placebo, na variável de eficácia primária de mudança de linha de base relativa à frequência semanal de episódios de incontinência, no ponto de tempo de eficácia primária de 6 semanas, incluindo uma porcentagem de pacientes secos que se tornaram secos. Melhoras significativas nos parâmetros de urodinâmica, incluindo o aumento da capacidade máxima cistométrica também foram observadas, assim como diminuições na pressão pico do músculo durante a primeira contração involuntária do músculo. Foram também relatadas melhorias significativas no paciente relacionadas com a saúde e com a qualidade de vida, medidas pelo Incontinence Quality of Life questionnaire (I-QOL) (incluindo prevenção e limitação do comportamento, impacto psicológico e constrangimento social). A duração média de resposta nos dois estudos, com base na solicitação dos pacientes para re-tratamento, foi de 256-295 dias (36-42 semanas) para o grupo de dose 200 unidades em comparação com 92 dias (13 semanas) com placebo. Para todos os pontos de eficácia, os pacientes experimentaram resposta consistente com o re-tratamento. Nos estudos piloto, nenhum dos pacientes com inadequação neurogênica do músculo detrusor (n= 475) desenvolveu anticorpos neutralizantes. (Allergan. 191622-515. A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Safety and Efficacy of a Single Treatment with Two Dose Levels of BOTOX[®] (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex Followed by Treatment with BOTOX[®] in Patients with Urinary Incontinence Due to Neurogenic Detrusor Overactivity. 2010; Allergan. 191622-516. A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Safety and Efficacy of a Single Treatment with Two Dose Levels of BOTOX[®] (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex Followed by a Treatment with BOTOX[®] in Patients with Urinary Incontinence Due to Neurogenic Detrusor Overactivity. 2010).

Migrânea crônica: BOTOX[®] foi avaliado em dois estudos clínicos de Fase 3, multicêntricos, multinacionais, de 56 semanas, que incluíram uma fase duplamente cega de 24 semanas, com dois ciclos de injeção, comparativa entre BOTOX[®] e placebo, seguida por uma fase aberta de 32 semanas, com três ciclos de injeção. Ao todo foram estudados 1.384 adultos portadores de migrânea crônica [688 nos grupos tratados com BOTOX[®] e 696 nos grupos tratados com placebo], que nunca haviam recebido ou que não estavam recebendo qualquer profilaxia para cefaleia concomitantemente durante o período basal de 28



dias, apresentavam crises de cefaleia por ≥ 15 dias, 50% deles portadores de enxaqueca/enxaqueca provável, e ≥ 4 episódios de cefaleia. Esses pacientes foram randomizados para receberem injeções de placebo ou de BOTOX[®] nas doses de 155 unidades até 195 unidades a cada 12 semanas, com o máximo de 5 ciclos de injeção. Foi permitido o uso de tratamentos agudos para cefaleia (65,5% dos pacientes fez uso agudo abusivo desses tratamentos no período basal). Foi demonstrado que o tratamento com BOTOX[®] proporcionou melhora estatisticamente significativa ($p < 0,001$) e melhora clinicamente relevante em relação à avaliação basal em comparação com o placebo para as variáveis principais de eficácia (frequência de dias com cefaleia, de dias com enxaqueca provável, número de dias com enxaqueca moderada/grave, frequência de episódios de enxaqueca). Ao resultados do ensaio *Headache Impact Test - (HIT-6)* e os questionários de qualidade de vida específicos de enxaqueca (*MSQ – Migraine-Specific Quality of Life*) indicaram que BOTOX[®] teve uma duração de ação sustentada e apresentou melhores pontuações para funcionalidade, vitalidade, distúrbios psicológicos e totais de qualidade de vida. (Allergan. 191622-079: A Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of BOTOX[®] (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex as Headache Prophylaxis in Migraine Patients with 15 or more Headache Days per 4-week Period in a 24-week, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group Phase followed by a 32-week Open-label Extension Phase; Allergan. 191622-080: A Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of BOTOX[®] (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex as Headache Prophylaxis in Migraine Patients with 15 or more Headache Days per 4-week Period in a 24-week, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group Phase followed by a 32-week Open-label Extension Phase).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacologia Clínica

BOTOX[®] é classificado terapeuticamente como agente paralisante neuromuscular. Age bloqueando a condução neuromuscular devido à ligação nos receptores terminais dos nervos simpáticos motores, inibindo a liberação de acetilcolina. Quando injetado por via intramuscular em doses terapêuticas, provoca o relaxamento muscular parcial por desnervação química localizada.

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

Farmacodinâmica

O princípio ativo de BOTOX[®] é um complexo protéico derivado do clostridium botulinum. A toxina botulínica do tipo A, quando injetada no músculo, inibe temporariamente a junção neuromuscular, através da inibição da liberação de acetilcolina em resposta a um impulso nervoso.



As terminações nervosas da junção neuromuscular não mais respondem aos impulsos nervosos e a liberação de quimiotransmissores é impedida (desnervação química). A transmissão do impulso é restabelecida em duas etapas: (1) a proliferação nervosa dos neurônios afetados estabelece uma conexão temporária e (2) a placa motora terminal original é reativada.

Quando injetado por via intradérmica, BOTOX[®] produz denervação química temporária da glândula sudorípara resultando em redução local do suor.

BOTOX[®] também bloqueia a liberação de neurotransmissores associados com a origem da dor. O mecanismo presumido para profilaxia de migrânea é o bloqueio de sinais periféricos para o sistema nervoso central, que inibe a sensibilização central, conforme confirmado em estudos pré-clínicos e clínicos.

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

Farmacocinética

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pessoas com antecedentes hipersensibilidade a qualquer dos ingredientes contido na formulação e na presença de infecção no local da aplicação.

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

- pacientes com infecção do trato urinário no momento do tratamento;
- pacientes com retenção urinária aguda no momento do tratamento, não cateterizados;
- pacientes não predispostos/ capazes de realizar cateterismo vesical pós-tratamento se necessário.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A eficácia e segurança de BOTOX[®] dependem do armazenamento adequado do produto, seleção correta da dose e técnicas apropriadas de reconstituição e administração. Os médicos que fizerem uso de



BOTOX[®] em seus pacientes devem entender profundamente de anatomia neuromuscular topográfica e funcional das regiões a serem tratadas, bem como estar a par de quaisquer alterações anatômicas que tenham ocorrido com o paciente devido a procedimentos cirúrgicos anteriores. Devem conhecer também técnicas-padrão de eletromiografia ou de eletroestimulação. Eventos adversos graves foram reportados por pacientes que receberam BOTOX[®] diretamente nas glândulas salivares, na região oro-lingual-faríngea, esôfago e estômago. Alguns pacientes possuíam disfagia pré-existente ou debilidade significativa. Pneumotórax associado ao procedimento foi relatado após a administração de BOTOX[®] próximo ao tórax. Precaução deve ser tomada na utilização de BOTOX[®] na presença de inflamação no local da injeção, quando há fraqueza excessiva ou atrofia do músculo alvo.

Conforme esperado para qualquer procedimento injetável, pode ocorrer: dor localizada, inflamação, parestesia, hipoestesia, sensibilidade, inchaço/ edema, eritema infecção localizada, sangramento ou hematoma. Relacionadas com a agulha: dor e/ ou ansiedade tem resultados em respostas vasovagal incluindo hipotensão sintomática transitória e síncope.

Reações de Hipersensibilidade

Reações sérias e ou imediatas de hipersensibilidade como anafilaxia e doença do soro foram raramente reportadas, assim como outras formas de manifestação de hipersensibilidade como urticária, edema de partes moles e dispneia. Algumas destas reações foram reportadas após a administração de BOTOX[®], isoladas ou em conjunto com a associação a outros produtos que apresentam reações similares. Se uma destas reações ocorrer, a aplicação deste produto deve ser descontinuada e uma terapia apropriada deve ser instalada imediatamente. Um caso fatal de anafilaxia foi reportado, no qual o paciente morreu após receber uma injeção de BOTOX[®] inapropriadamente diluído com 5ml de lidocaína a 1%. O envolvimento de BOTOX[®], da lidocaína ou ambos neste caso não pode ser determinado com segurança.

Doenças neurológicas pré-existentes.

Extrema precaução deve ser tomada quando da administração de BOTOX[®] em indivíduos portadores de doenças neurológicas envolvendo o neurônio motor periférico (ex.: esclerose lateral amiotrófica ou neuropatia) ou em patologias da junção neuromuscular (ex.: miastenia gravis, Síndrome de Lambert-Eaton). Pacientes com distúrbios na junção neuromuscular, podem aumentar o risco de efeitos clínicos adversos sistêmicos, incluindo disfagia severa e comprometimento respiratório com doses habituais de BOTOX[®]. Já houveram raros casos de administração de toxina botulínica em pacientes com patologia da junção neuromuscular desconhecida ou não reconhecida onde os mesmos mostraram uma extrema sensibilidade com efeitos indesejáveis sistêmicos em doses habituais. Em alguns casos, a disfagia perdurou por vários meses e foi necessária a introdução de alimentação parenteral. Quando expostos a



doses muito altas, pacientes com doenças neurológicas como paralisia cerebral pediátrica ou adultos com espasticidade, também podem aumentar o risco de efeitos clínicos sistêmicos significativos.

Efeitos adversos a distância do ponto de injeção.

Dados de segurança pós comercialização de BOTOX[®] e de outras toxinas botulínicas aprovadas sugerem que os efeitos da toxina botulínica pode em alguns casos, serem observados a distância do ponto de injeção. Os sintomas são consistentes com o mecanismo de ação descrito para a toxina botulínica e aparecem de horas a semanas após a injeção, e podem incluir fraqueza muscular, ptose, diplopia, visão borrada, flacidez facial, desordens de deglutição e fala, constipação, aspiração, pneumonia, dificuldade respiratória e depressão respiratória. Os riscos destes sintomas é provavelmente aumentado em crianças tratadas por espasticidade, mas os sintomas podem também aparecer em outros pacientes tratados por outras condições ou com comorbidades que poderiam os predispor a estes sintomas, incluindo adultos tratados por espasticidade ou outras condições com altas doses. Dificuldades de deglutição e respiração podem levar a risco de vida e já foi reportada morte apesar de não se conseguir estabelecer uma relação de causa-efeito definitivamente associada a BOTOX[®]. Pacientes necessitam ser advertidos para procurar auxílio médico imediato na vigência de dificuldade de deglutição, fala ou dificuldade respiratória.

Sistema cardiovascular

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

Convulsões

Novas ocorrências e recorrências de convulsões tem sido reportadas, tipicamente em pacientes predispostos a este tipo de evento. A exata relação deste evento com a injeção de toxina botulínica não foi estabelecida. Os casos reportados foram predominantemente em crianças com paralisia cerebral tratados devido a espasticidade.

Imunogenicidade

A formação de anticorpos neutralizantes para a toxina botulínica pode reduzir a efetividade do tratamento com BOTOX[®] pela inativação da atividade biológica da toxina. O fator crítico para a formação de anticorpos neutralizantes não foi ainda bem caracterizado. O potencial de formação de anticorpos neutralizantes pode ser minimizado pela injeção da menor dose efetiva com o intervalo mais longo possível entre as injeções.

Albumina Humana



Este produto contém albumina, um derivado do sangue humano. Graças a uma triagem efetiva dos doadores e dos processos de fabricação do produto, é extremamente remota a possibilidade de transmissão de alguma doença viral. O risco teórico da transmissão da doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD) também é considerado extremamente remoto. Nenhum caso de transmissão de doença viral ou de CJD foi identificada como tendo sido transmitida através da albumina.

Precauções e advertências gerais por indicação

Blefaroespasmos / espasmo hemifacial: Redução do ato de piscar após a injeção de BOTOX[®] no músculo orbicular dos olhos pode levar a uma exposição da córnea, defeito epitelial permanente e ulceração da córnea especialmente em pacientes com distúrbios do VII par craniano. Um caso de perfuração da córnea em um olho nesta circunstância, exigiu a enxertia de córnea. Um teste cuidadoso da sensibilidade corneal nos olhos antes do procedimento é recomendado, assim como evitar-se a injeção na porção média da linha ciliar para se evitar o ectrópio, e aplicar tratamento vigoroso para qualquer efeito epitelial da aplicação. Isto pode requerer curativos protetores, lentes de contato ou curativos oclusivos do olho. Devido a atividade anticolinérgica da toxina botulínica, cuidado extra deve ser tomado quando pacientes com risco de glaucoma forem tratados, incluindo pacientes de ângulos anatômicos estreitos.

Bexiga Hiperativa Neurogênica: Precaução médica apropriada deve ser dedicada à realização de uma citoscopia. Em pacientes que não estão em regime de cateterismo vesical, o volume residual de urina deve ser avaliado dentro de 2 semanas após o tratamento, e, periodicamente por até 12 semanas. Os pacientes devem ser orientados a contactar o médico se sentirem dificuldades no esvaziamento vesical como também da necessidade de uma cateterização. Disreflexia autonômica associada ao procedimento pode ocorrer. Assistência médica imediata pode ser requerida.

Estrabismo: BOTOX[®] não é efetivo no estrabismo paralítico crônico, exceto para reduzir a contratatura ao antagonista em conjunto com a correção cirúrgica. A eficácia de BOTOX[®] em desvios de mais de 50 dioptrias, no estrabismo restritivo, na Síndrome de Duane com fraqueza do reto lateral, e no estrabismo secundário causado por cirurgia pregressa com excesso de redução do antagonista é duvidosa. De modo a comprovar a eficiência, múltiplas injeções ao longo do tempo podem ser requeridas.

Durante a administração de BOTOX[®] para o tratamento do estrabismo, podem ocorrer hemorragias retrobulbares suficientes para comprometer a circulação da retina que ocorreram pela penetração da agulha da órbita. É recomendado que instrumental apropriado esteja disponível e seja utilizado para o exame e decompressão da órbita. A penetração do globo ocular pelas agulhas também pode ocorrer. Um oftalmoscópio para o diagnóstico desta ocorrência deve estar disponível.



Induzir a paralisia em um ou mais músculos extra-oculares pode provocar uma desorientação espacial, visão dupla, ou dificuldade de localização de distâncias. Cobrir o olho afetado pode aliviar estes sintomas.

Distonia cervical: Disfagia é um evento adverso comumente relatado após o tratamento em pacientes com distonia cervical para todos os tipos de toxinas botulínicas. Pacientes com distonia cervical devem ser informados da possibilidade de experimentarem disfagia que pode ser leve ou grave. A disfagia pode persistir por duas ou três semanas após a injeção, mas tem sido relatado até cinco meses após a injeção. Consequente à disfagia pode ocorrer potencialmente aspiração, disfonia e ocasionalmente a necessidade de se instalar alimentação parenteral por sonda nasogástrica. Em casos raros, já foi descrito que a disfagia foi seguida de pneumonia aspirativa e morte. Injeções no músculo elevador da escápula podem estar associadas com o aumento do risco de infecção respiratória e disfagia.

A disfagia tem contribuído para o decréscimo da ingestão de água e comida, resultado em perda de peso e desidratação. Pacientes com disfagia sub-clínica podem ter um risco aumentado de experimentar uma disfagia mais grave após uma nova injeção de BOTOX[®].

Limitar a dose injetada no músculo esternocleidomastoideo para menos de 100U pode diminuir a ocorrência de disfagia. Tem sido reportados como tendo maior risco de desenvolver quadros de disfagia, pacientes com pequena massa muscular cervical ou pacientes que recebem tratamento bilateralmente sobre os músculos esternocleidomastoideos. A disfagia é atribuída a uma difusão local da toxina em direção a musculatura esofageal.

Pacientes e assistentes devem ser advertidos para procurar cuidados médicos imediatos aos sintomas de dificuldade de deglutição, fala ou respiração.

Espasticidade: BOTOX[®] é indicado para o tratamento da espasticidade focal e, neste caso, apenas foi estudado em associação com os esquemas padrão de cuidados. BOTOX[®] não é eficaz para melhorar a amplitude de movimento em articulação afetada por uma contratura sabidamente fixa.

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



Migrânea Crônica: BOTOX[®] é indicado para a profilaxia das enxaquecas crônicas e refratárias com comprometimento importante da qualidade de vida e das atividades diárias (laborativas, sociais, familiares e de lazer). BOTOX[®] não está indicado na enxaqueca e outros tipos de cefaléias crônicas e diárias como: cefaléias do tipo tensional crônica, cefaléia cervicogênica, hemicraniana contínua e cefaléia persistente e diária.

Hiperidrose: Causas secundárias de hiperidrose (por exemplo, hipertiroidismo e feocromocitoma), devem ser consideradas para evitar o tratamento da hiperidrose sem o diagnóstico e/ou tratamento da doença de base.

Linhas faciais hipercinéticas: Redução do ato de piscar após a injeção de BOTOX[®] no músculo orbicular dos olhos pode levar a uma exposição da córnea, defeito epitelial persistente e ulceração de córnea especialmente em pacientes com lesão do VII par craniano. Cuidado deve ser tomado quando se utilizar BOTOX[®] em pacientes com inflamação no local da injeção, marcada assimetria facial, ptose, dermatocalásio excessivo, cicatrizes dérmica profundas, pele sebácea espessa ou substancial inabilidade de diminuição da linhas glabellares devido ao distanciamento físico entre elas.

Precauções e advertências para populações especiais

Uso em Idosos

Estudos clínicos de BOTOX[®] não incluíram número suficiente de indivíduos com idade acima de 65 anos para determinar se eles respondem diferentemente dos indivíduos mais jovens. Outras experiências clínicas não identificaram diferenças nas respostas entre pacientes idosos e jovens. De modo geral, a escolha da dose para pacientes idosos requer cuidado, recomendando-se iniciar com a dose mais baixa.

Uso Pediátrico

BOTOX[®] pode ser utilizado em crianças com paralisia cerebral sendo que a posologia deve ser adaptada ao peso corporal (ver Posologia). A segurança e eficácia de BOTOX[®] não foram estabelecidas em crianças, abaixo de 2 anos de idade, portadoras de paralisia cerebral; em crianças abaixo de 12 anos de idade para blefaroespasmos, espasmo hemifacial, estrabismo ou hiperidrose; em pacientes abaixo de 16 anos para distonia cervical; em pacientes abaixo de 18 anos para espasticidade, migrânea crônica, tratamento da hiperatividade da bexiga ou incontinência urinária devido a hiperatividade neurogênica do músculo detrusor da bexiga e linhas faciais hipercinéticas.

Uso durante a Gestação

Gravidez categoria C.

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



Não há estudos adequados bem controlados sobre a administração de BOTOX[®] em mulheres durante a gravidez. Considerando que os estudos em animais nem sempre são preditivos de resposta humana, BOTOX[®] somente deve ser administrado durante a gravidez se os potenciais benefícios justificarem o potencial risco para o feto. Se este medicamento for utilizado durante a gestação, ou se a mulher engravidar durante o tratamento, a paciente deve ser advertida quanto aos potenciais riscos.

Uso durante a Amamentação

Não existem dados disponíveis sobre a excreção desta droga pelo leite humano. O uso de BOTOX[®] durante o aleitamento não é recomendado.

Carcinogênese, Mutagênese, Diminuição da Fertilidade

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

Efeitos sobre a habilidade de dirigir automóvel e utilizar máquinas

Astenia, fraqueza muscular, tontura, distúrbios visuais já foram reportados após o tratamento com BOTOX[®].

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O efeito da toxina botulínica pode ser potencializado por antibióticos aminoglicosídicos ou quaisquer outras drogas que interfiram com a transmissão neuromuscular. Testes específicos não foram conduzidos para estabelecer interações medicamentosas com outros produtos. Não foram reportados interações medicamentosas clínicas significativas.

O efeito da administração de diferentes sorotipos de neurotoxina botulínica ao mesmo tempo ou com muitos meses de intervalo entre elas é desconhecido. A fraqueza excessiva pode ser piorada com a administração de uma outra toxina botulínica antes do término dos efeitos da toxina botulínica administrada previamente.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Em sua embalagem intacta, BOTOX[®] pode ser conservado tanto em *freezer* em temperatura de - 5°C ou inferior, ou em geladeira entre 2° e 8° C.

O prazo de validade de BOTOX[®] encontra-se impresso na embalagem do produto.



Número de lote, data de fabricação e validade: vide embalagem.

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

Após preparo, manter sob refrigeração (2°C a 8°C) por até 3 dias.

BOTOX[®] é um pó seco congelado a vácuo. Após reconstituição, a solução deve ser livre de partículas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

DEVE SER APLICADO SOMENTE POR MÉDICO PREVIAMENTE TREINADO PARA USO CORRETO DO PRODUTO E EQUIPAMENTOS NECESSÁRIOS.

Antes de utilizar o medicamento, confira o nome no rótulo, para não haver enganos. Não utilize BOTOX[®] caso haja sinais de violação e/ou danificações no lacre do frasco-ampola.

Técnica de Diluição

Para reconstituir BOTOX[®] congelado a vácuo estéril, utilizar solução salina – 0,9% de cloreto de sódio **sem conservantes**, estéril, injetável.

Aspirar a quantidade necessária de diluente com a seringa apropriada. Injetar o diluente no frasco lentamente, misturando delicadamente (ver tabelas de diluição). Rejeitar o frasco se não houver vácuo, ou seja, quando o vácuo não aspirar o diluente para dentro do frasco. Anotar a data e a hora de reconstituição no espaço reservado no rótulo do frasco.

BOTOX[®] deve ser administrado dentro de 3 dias (72 horas) após a reconstituição. BOTOX[®] reconstituído deve ser uma solução clara, livre de partículas. Produtos parenterais devem ser inspecionados visualmente para detecção de partículas e alterações de coloração antes da administração. **Somente utilizar seringas e agulhas estéreis cada vez que fizer necessária a diluição ou retirada de BOTOX[®] do frasco.**

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

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



4 mL	1.25	2.5	5
8 mL	NA	1.25	2.5
10 mL	NA	1	2

Nota: Essas diluições são calculadas para uma aplicação com volume de 0,1ml. Um aumento ou diminuição na dose de BOTOX[®] é também possível com a administração de um volume maior ou menor, de 0,05 ml (50% a menos em uma dose) a 0,15 ml (50% a mais em uma dose).

Reconstituição de BOTOX[®] para bexiga hiperativa neurogênica

Reconstituir dois frascos de BOTOX[®] 100 unidades (ou 1 frasco de BOTOX[®] 200 unidades), cada um com 8mL de solução salina a 0.9% sem conservantes, utilizando uma seringa de 10ml e misturando gentilmente. Passar o conteúdo total das seringas reconstituídas para uma outra seringa de 35ml. Completar nesta seringa com mais 14ml de solução salina a 0.9% sem conservantes, e misturar gentilmente. O volume total obtido será de 30ml contendo 200U de BOTOX[®], que poderá ser injetado utilizando esta mesma seringa de 35ml, ou ser transferido para seringas menores, sob técnica asséptica, de acordo com a preferência do médico injetor.

Técnica de Manuseio

A injeção de BOTOX[®] é preparada aspirando-se a toxina diluída do frasco, em quantidade suficiente e ligeiramente superior à dose desejada. As bolhas de ar na seringa devem ser expelidas e a seringa deve ser conectada à agulha selecionada. O volume excedente é expelido através da agulha para um recipiente de sobras, a fim de assegurar a desobstrução da agulha e confirmar que não há vazamento na junção seringa-agulha.

Para injetar no paciente podem-se utilizar agulhas calibre 25 a 30 para alguns tipos de músculos. Pode ser útil a localização dos músculos envolvidos por eletromiografia ou por técnicas de estimulação elétrica dos nervos.

Via de Administração

Para redução da sudorese na hiperidrose, a via é intradérmica e para obtenção de relaxamento muscular nas demais indicações a via é intramuscular. Em determinadas situações o uso da eletromiografia ou técnica da eletroestimulação dos músculos, pode auxiliar na localização apropriada do músculo a ser injetado.

Para tratamento da incontinência urinária causada por bexiga hiperativa, a via de administração é intramuscular, no músculo detrusor da bexiga com auxílio de cistoscopia.

Orientação para Descarte



Todos os frascos usados e os equipamentos utilizados devem ser cuidadosamente descartados, conforme é normalmente realizado com todos os detritos de origem médica.

Posologia

As doses recomendadas para BOTOX[®] - não são apropriadas para uso com outras preparações/ marcas comerciais de toxina botulínica.

O método de administração depende das características individuais do paciente, da indicação, da localização e da extensão do comprometimento dos grupos musculares envolvidos.

Níveis de doses ótimas e números de pontos de injeção por músculo não foram ainda estabelecidos para todas as indicações. A dose exata e o número de pontos de injeção devem ser adaptados às necessidades dos pacientes baseado no tamanho, número e localização dos músculos a serem tratados, severidade da doença e presença de fraqueza muscular frente a resposta individual dos pacientes em tratamentos prévios e condição médica do paciente.

Como em qualquer tratamento, deve se iniciar com a menor dosagem recomendada. A dose pode ser aumentada gradualmente em tratamentos subsequentes até a dose máxima indicada, se necessário. Os intervalos entre as injeções de BOTOX[®] geralmente, não devem ser mais frequentes do que a cada três meses. Dosagem, indicação e recomendações de administração devem ser seguidas. Embora não há dados clínicos controlados disponíveis para tratamentos simultâneos de múltiplas indicações, como uma consideração de ordem prática, no tratamento de pacientes adultos, a dose cumulativa máxima geralmente não deve ultrapassar 400 unidades, em um intervalo de três meses. No tratamento de pacientes pediátricos, a dose cumulativa máxima geralmente não deve exceder 8 U / kg, até um máximo de 300 unidades, num intervalo de 3 meses.

Posologia por indicação

- **Blefarospasmo**

A dose inicial recomendada varia de 1,25U a 2,5U, injetada nas regiões medial e lateral do músculo orbicular da pálpebra superior e região lateral do músculo orbicular da pálpebra inferior. Geralmente, o início da ação se manifesta dentro de 3 dias e atinge o pico máximo de uma a duas semanas após a aplicação. O efeito do tratamento dura aproximadamente três meses, e pode ser repetido quando necessário. A dose cumulativa de BOTOX[®] no período de 2 meses não deve exceder 200 unidades. Evitando a injeção próxima ao elevador da pálpebra superior, pode-se reduzir a possibilidade de aparecer ptose como complicação. Evitando a injeção na pálpebra inferior média, e, assim reduzindo a difusão para o músculo oblíquo inferior, pode-se reduzir a possibilidade de aparecer diplopia como complicação.



A dose inicial não deve exceder 25U por olho. Nas sessões de repetição de tratamento, a dose pode ser aumentada até o dobro da dose previamente administrada se a resposta do tratamento inicial for considerada insuficiente (definida como um efeito que dura pouco, menos que dois meses). Por outro lado, na maioria das situações parece que o benefício é mínimo com a injeção de mais de 5U por ponto de injeção.

- **Espasmo hemifacial**

Pacientes com espasmo hemifacial ou distúrbio do VII par craniano devem ser tratados do mesmo modo descrito para o blefarospasmo unilateral. Injeções adicionais podem ser necessárias no corrugador, zigomático maior, orbicular da boca, e/ou outros músculos conforme a extensão do espasmo.

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

- **Estrabismo**

BOTOX[®] foi desenvolvido para administração nos músculos extra-oculares, utilizando a atividade elétrica obtida através da ponta da agulha injetável, como guia para a aplicação no músculo desejado.

Para preparar o olho para a aplicação, recomenda-se a aplicação de várias gotas de um anestésico local e um descongestionante que devem ser aplicados alguns minutos antes da injeção de BOTOX[®].

I - Doses iniciais em unidades (abreviação = U): Usar a dose mais baixa para desvios menores. Usar doses superiores somente com desvios maiores.

1. Para músculos verticais, e para estrabismo horizontal inferior a 20 dioptrias: 1,25U a 2,5U em qualquer músculo.
2. Para estrabismo horizontal de 20 dioptrias a 50 dioptrias: 2,5U a 5,0U em qualquer músculo.
3. Para paralisia persistente do VI par craniano com um mês ou mais de duração: 1,25U a 2,5U no músculo reto medial.

As doses iniciais de BOTOX[®] promovem a paralisia dos músculos injetados, um a dois dias após a aplicação, aumentando em intensidade durante a primeira semana. A paralisia dura de 2 a 6 semanas e gradualmente desaparece em um período de tempo equivalente. Supercorreções com duração superior a 6 meses têm sido raras.

II - Doses subsequentes para estrabismo recorrente ou residual.

Cerca de metade dos pacientes requerem doses subsequentes devido à resposta paralítica inadequada do músculo à dose inicial ou devido a fatores mecânicos, tais como desvios grandes ou limitações, ou devido à ausência de fusão motora binocular para estabilizar o alinhamento. Recomenda-se que os pacientes sejam re-examinados, entre 7 a 14 dias após cada injeção, para verificar os resultados de efeito da dose.



Pacientes apresentando paralisia adequada do músculo desejado e que requerem injeções subsequentes, devem receber uma dose comparável à dose inicial.

Para pacientes com paralisia incompleta do músculo desejado, as doses adicionais podem ser até duas vezes maiores que a dose inicial administrada previamente. Injeções subsequentes não devem ser administradas até que os efeitos da dose anterior tenham sido dissipados, o que é demonstrado pela movimentação dos músculos injetados ou adjacentes a esse.

A dose máxima recomendada para qualquer músculo é de 25U. Recomenda-se que a variação de volume para todas as aplicações referentes a estrabismo situe-se entre 0,05 ml a 0,15 ml por músculo.

- **Espasticidade**

Espasticidade associada ao acidente vascular cerebral: Em estudos científicos clínicos abertos e controlados as doses utilizadas para músculos individualizados chegaram a 400U, como dose total, por sessão de tratamento. Em estudos abertos controlados e não controlados, usualmente foram utilizadas 200-240 unidades no punho a músculos flexores divididas entre os músculos selecionados e tratados em cada sessão de tratamento.

Em estudos clínicos controlados, a melhora no tônus muscular ocorre com duas semanas com o pico de efeito geralmente visto entre a quarta e a sexta semana. Em trabalhos abertos, não controlados de seguimento muitos pacientes são re-injetados após um intervalo de 12 a 16 semanas, quando os efeitos sobre o tônus muscular diminuem. Estes pacientes recebem até quatro injeções com uma dose cumulativa de 960 unidades durante 54 semanas. Se for considerado apropriado pelo médico, a repetição da dose pode ser administrada quando os efeitos da injeção anterior tiver diminuído. Re-injeções não devem ser realizadas com intervalo menor que 12 semanas. O grau e o padrão muscular de espasticidade na hora da re-injeção poderão ditar a necessidade de alteração das doses de BOTOX[®] e dos músculos a serem injetados. A menor dose efetiva deve ser utilizada.

A seguir é apresentada a orientação geral de doses para a injeção de BOTOX[®] (no tratamento da espasticidade dos membros superiores associada ao acidente vascular cerebral ou traumatismo craniano):

Músculo	Dose total; Número de pontos de injeção
Bíceps braquial	100 – 200U; 1-4 pontos
Flexor profundo dos dedos	15 – 50U; 1 –2 pontos
Flexor superficial dos dedos	15 – 50U; 1 –2 pontos
Flexor radial do carpo	15 – 60U; 1 –2 pontos
Flexor ulnar do carpo	10 – 50U; 1 –2 pontos
Adutor do polegar	20U; 1 –2 pontos



Flexor longo do polegar	20U; 1 –2 pontos
-------------------------	------------------

Espasticidade relacionada à paralisia cerebral (pediátrica): A identificação das metas de tratamento e da responsabilidade específica dos músculos nos padrões espásticos, necessitam ser determinadas antes da injeção de BOTOX[®]. É necessário o exame clínico dos músculos em um padrão de espasticidade focal e o uso da eletroneuromiografia, ultrassonografia ou eletroestimulação pode ajudar na acuracidade do procedimento.

Em estudos clínicos a dose por músculo variou de 0.5-2U/Kg de peso corporal para membros superiores e de 2.0-4.0U/Kg de peso corporal para membros inferiores por sessão de tratamento. Para o tratamento da deformidade em pé eqüino, a dose total chegou a 4U/kg ou 200U (o que é uma pequena quantidade) dividida em dois pontos de aplicação em cada cabeça do músculo gastrocnêmio lateral e medial. Em outros músculos, a dose por músculo variou de 3.0-8.0U/Kg de peso corporal, não excedendo 300U divididas entre os músculos selecionados em todas as sessões de tratamento. No seguimento dos resultados de um injeção no músculo gastrocnêmio, um possível envolvimento dos músculos tibial anterior e posterior pode ser visto e assim surgir a necessidade de um tratamento adicional no sentido de melhorar a posição do pé e do tornozelo na fase de balanço e apoio da marcha.

A Tabela abaixo recomenda as doses para a injeção de BOTOX[®] no tratamento da espasticidade focal em crianças acima de 2 anos de idade. A dose máxima total é de 8U/Kg de peso corporal até o máximo de 300U divididas entre os músculos a serem tratados em qualquer sessão de tratamento ou intervalos de 3 meses.

Músculos do membro superior	Dosagem em unidades/kg/ músculo	Número de injeções por músculo
Bíceps braquial	0.5 - 2.0	2-4 pontos
Braquial	0.5 - 2.0	1-2 pontos
Braquioradial	0.5 - 2.0	1-2 pontos
Flexor ulnar do carpo	0.5 - 2.0	1-2 pontos
Flexor radial do carpo	0.5 - 2.0	1-2 pontos
Pronador redondo	0.5 - 2.0	1-2 pontos
Pronador quadrado	0.5 - 2.0	1-2 pontos
Flexor profundo dos dedos	0.5 - 2.0	1 ponto
Flexor superficial dos dedos	0.5 - 2.0	1 ponto

Flexor longo do polegar	0.5- 2.0	1 ponto
Flexor curto do polegar	0.5 - 2.0	1 ponto
Oponente do polegar	0.5 - 2.0	1 ponto
Adutor do polegar	0.5 - 2.0	1 ponto
Músculos do membro inferior	Dosagem em unidades/kg/ músculo	Número de injeções por músculo
Adutores de quadril (adutor longo, adutor curto, adutor maior, isquiotibial medial)	4.0	2 pontos
Gastrocnêmio medial	2.0	1-2 pontos
Gastrocnêmio lateral	2.0	1-2 pontos

A melhora clínica geralmente ocorre dentro das duas primeiras semanas após a injeção. A repetição das doses deve ser administrada quando os efeitos clínicos da doses anterior tiverem diminuído, mas tipicamente não antes de 3 meses de intervalo entre as injeções. O grau de espasticidade muscular na época da re-injeção poderá determinar a necessidade de alteração das doses de BOTOX[®] e dos músculos a serem injetados.

- **Distonia**

Distonia cervical: Têm sido utilizados vários esquemas posológicos, sendo que a dose deve ser titulada individualmente baseando-se na posição da cabeça e do pescoço do indivíduo, da localização da dor, da hipertrofia muscular, do peso do paciente, e da resposta do paciente em caso de repetição do procedimento. O tratamento da distonia cervical pode incluir uma ou mais injeções de BOTOX[®] nos músculos esternocleidomastoideo, elevador da escápula, escaleno, esplênio da cabeça e/ou trapézio.

Em estudos clínicos controlados, as doses variaram entre 95U e 360U (com média aproximada de 240U). Assim como para qualquer medicamento, a dose inicial em um paciente comum deve corresponder à dose eficaz mais baixa possível. Não mais do que 50 unidades aplicadas em cada ponto de injeção. Limitando-se o total de dose injetada no músculo esternocleidomastoide em 100U ou menos, pode-se diminuir a ocorrência de disfagia. O numero ótimo de pontos de injeção é dependente do tamanho do músculo a ser injetado.

A melhora clínica geralmente ocorre dentro das duas primeiras semanas após a injeção. O benefício clínico máximo geralmente ocorre aproximadamente em seis semanas após a injeção. Intervalo de tratamento menor que 2 meses não é recomendado. A duração do efeito terapêutico relatado nos estudos



clínicos apresentou variação substancial (de 2 a 32 semanas), com uma duração típica de aproximadamente 12 a 16 semanas, dependendo da doença e da resposta individual do paciente.

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

- **Hiperidrose**

Hiperidrose axilar: A dose inicial recomendada é de 50U por área hiperidrotica de cada axila, injetadas em plano intradérmico com 2,5 a 5U por injeção, distribuídas em múltiplos pontos (10 a 15) e distando 1-2 cm entre si. Estas doses e pontos são sugeridos para a diluição de 100U em 4 ml (ver tabela de diluição) de solução fisiológica 0,9% sem conservantes. A área hiperidrotica pode ser determinada utilizando testes padronizados como o Teste de Minor (teste do iodo-amido). Cada dose é injetada aproximadamente a 2 mm de profundidade com a agulha angulada a 45° em relação à superfície da pele, com o bisel voltado para cima, a fim de minimizar perdas e assegurar que a aplicação seja intradérmica.

A melhora clínica geralmente ocorre dentro da primeira semana após a injeção. A duração média da resposta é de 6-8 meses quando realizados tratamentos repetidos > 4 tratamentos. A repetição da injeção de BOTOX[®] pode ser realizada quando os efeitos clínicos da primeira injeção declinarem e o médico considerar a necessidade do re-tratamento. As injeções não devem ser aplicadas com intervalos menores que 2 meses.

Hiperidrose palmar: As injeções palmares podem ser dolorosas para alguns pacientes. A anestesia utilizada em estudos preliminares abertos publicados incluiu um creme anestésico tópico, ou anestesia local, tal como bloqueio dos nervos ulnar e mediano.

A área a ser injetada deve ser definida utilizando técnicas padrão de coloração, como por exemplo, o teste de iodo-amido de Minor.

BOTOX[®] deve ser reconstituído com solução salina estéril a 0,9% sem conservantes com diluição sugerida de 2U/0,05 ml por ponto em plano intradérmico. A aplicação deve ser distribuída uniformemente por toda a área hiperidrotica distando 1-2 cm entre si com agulha calibre 30.

Em publicações de estudos preliminares, abertos, foram relatadas doses variando entre aproximadamente 50 a 150 Unidades por palma. A dose total por palma pode ser modificada com base no tamanho da mão e ou resultados de aplicações anteriores.

As injeções mais profundas, além das camadas subdérmicas, podem aumentar o risco de fraqueza muscular. Dispositivos pressurizados, sem agulhas (tais como o Dermojet[®], Robins Instruments, Inc.) não são recomendados, pois podem diminuir a eficácia e podem causar efeitos colaterais, tais como hematomas e/ou danos aos nervos locais.

A repetição das injeções para a hiperidrose palmar não devem ser feitas mais frequentemente do que a cada três meses.

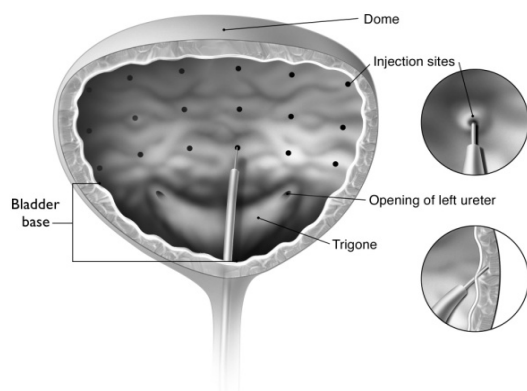
- **Linhas Hipercinéticas ou de Expressão**

BOTOX[®] deve ser reconstituído com solução salina estéril a 0,9% sem conservantes (50U/ 1,25ml ou 100U/ 2,5 ml) é injetado usando uma seringa estéril de 30 gauges em plano intramuscular. A dose e o número de pontos de injeção devem ser adaptados às necessidades dos pacientes, baseados em suas características e localização dos músculos a serem tratados.

Para reduzir a incidência de ptose como complicação, evitar a injeção próxima do músculo elevador da pálpebra superior. As injeções mediais no corrugador devem ser feitas pelo menos 1 cm acima da crista óssea supra-orbital. De modo geral não são recomendados intervalos menores que 3 meses entre as aplicações. A duração de efeito é de aproximadamente 3-4 meses na maioria dos pacientes, mas já foi relatado efeitos de até 6 meses em alguns pacientes.

- **Incontinência urinária causada por bexiga hiperativa neurogênica**

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



BOTOX[®] reconstituído é injetado por via intramuscular no músculo detrusor com o auxílio de um cistoscópio flexível ou rígido. A bexiga deve ser instilada com solução salina suficiente para proporcionar visualização adequada para realizar as injeções. Pode ser utilizada uma lavagem com anestésico local (por exemplo, lidocaína) ou sedação, para facilitar as injeções para pacientes que apresentam problemas para tolerar o procedimento (ex., espasticidade, disreflexia autonômica, etc). O anestésico

local ou a sedação devem ser administrados conforme rotina do especialista. A dose recomendada de 200U de BOTOX[®] é injetada sob visualização cistoscópica direta nas paredes do músculo detrusor e cúpula, evitando o trigono e a base vesical. A agulha deve ser inserida no músculo detrusor com aproximadamente 2 mm de profundidade, e devem ser aplicadas 30 injeções de 1ml cada, com espaços de aproximadamente 1 cm entre elas.

Depois da aplicação das injeções, a solução salina utilizada para visualização das paredes da bexiga deve ser imediatamente drenada. O paciente deverá permanecer em observação por no mínimo 30 minutos após a injeção.

Melhoras clínicas podem ocorrer dentro de 2 semanas. A repetição da injeção de BOTOX[®] pode ser realizada quando os efeitos clínicos da primeira injeção declinarem e o médico considerar a necessidade do re-tratamento (a média de duração nos estudos clínicos de fase III foram de 36-42 semanas para 200U de BOTOX[®]). As injeções devem obedecer o intervalo o mais longo possível, e não devem ser aplicadas com intervalos menores que 3 meses.

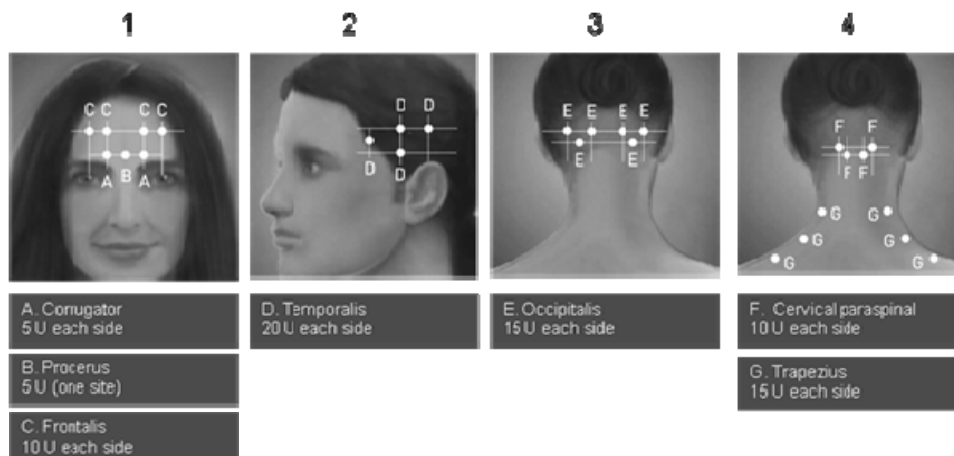
- **Profilaxia de migrânea crônica**

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

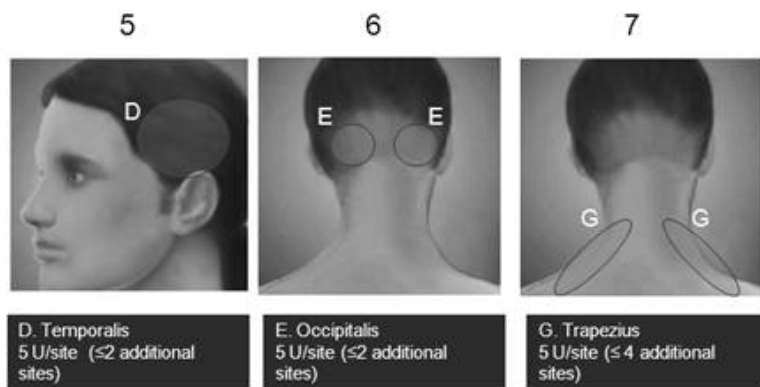
Uma agulha de 2,5 cm pode ser necessária para a região do pescoço para pacientes com pescoço grosso. Com exceção para o músculo procerus, que pode ser injetado através de 1 ponto na região medial do músculo, todos os outros músculos devem ser injetados como indicado abaixo, com metade dos pontos aplicados à esquerda e metade à direita na cabeça e no pescoço. A recomendação para os casos de re-tratamento é de 12 semanas. Se houver um ponto localizado de dor predominante, injeções adicionais de um ou ambos os lados podem ser administradas em até 3 grupos musculares específicos (occipital, temporal, e trapézio), até a dose máxima de cada músculo como indica a tabela abaixo.

Pontos de aplicação para migrânea crônica:

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



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



Dose requerida por local de aplicação nos músculos da cabeça e do pescoço

Área muscular Cabeça/pescoço	Número de Unidades por músculo (número de locais de injeção) ^a		
	Esquerdo	Direito	Total
Frontal	10U (2 locais)	10U (2 locais)	20U (4 locais)
Corrugador	5U (1 local)	5 (1 local)	10U (2 locais)
Procero	--	--	5U(1 local)
Occipital	15U (3 locais) a	15U (3 locais) a	30U (6 locais) a
	20U (4 locais)	20U (4 locais)	40U (8 locais)
Temporal	20U (4 locais) a	20U (4 locais) a	40U (8 locais) a
	25U (5 locais)	25U (5 locais)	50U (10 locais)
Trapézio	15U (3 locais) a	15U (3 locais) a	30U (6 locais) a
	25U (5 locais)	25U (5 locais)	50U (10 locais)
Grupo muscular Cervical paraespinal	10U (2 locais)	10U (2 locais)	20U (4 locais)
Total mínimo	--	--	155U (31 locais) a
			195 U (39 locais)

(a) o volume da injeção em cada local deve ser de 0,1ml e a dose em cada local é de 5U de BOTOX.

9. REAÇÕES ADVERSAS



Reações Adversas Gerais

Em geral as reações adversas ocorrem dentro dos primeiros dias após a injeção e embora geralmente sejam transitórios, podem apresentar duração de vários meses, ou em raros casos, mais longa.

A fraqueza muscular representa uma ação farmacológica esperada da toxina botulínica no tecido muscular. Entretanto, também tem sido relatado fraqueza de músculos adjacentes e/ou músculos distantes, devido à difusão da toxina.

Conforme esperado para qualquer procedimento injetável, dor no local de aplicação, inflamação, parestesia, hipoestesia, sensibilidade anormal à compressão, intumescimento/edema, eritema, infecção localizada, hemorragia e/ou ardor foram associados com a injeção. Dor não relacionada com a punção e/ou ansiedade, podem resultar em resposta vaso vagal, incluindo hipotensão sintomática transitória e síncope.

Reações adversas – frequência por indicação

Os parâmetros de frequência das reações adversas para cada indicação são definidos como: Muito comum (> 1/10), Comum (> 1/100 e < 1/10), Incomum (> 1/1.000 e < 1/100), Rara (> 1/10.000 e < 1.000) e Muito rara (> 1/10.000).

Blefarospasmo/espasmo hemifacial

Os dados agrupados de estudos clínicos controlados e abertos envolvendo 1732 pacientes tratados com BOTOX[®] mostraram o relato das seguintes reações adversas:

Muito Comum: ptose palpebral.

Comuns: ceratite superficial puntiforme, lagoftalmos, olho seco, fotofobia, irritação ocular, aumento de lacrimejamento e equimoses.

Incomuns: ceratite, ectrópio, diplopia, entrópico, borramento de visão, tontura, erupção cutânea, paralisia facial, cansaço.

Raras: edema palpebral.

Muito Raras: ceratite ulcerativa, defeito epitelial corneal, perfuração da córnea.

Estrabismo

Os dados de segurança obtidos dos estudos clínicos envolvendo 2058 pacientes tratados com BOTOX[®] mostraram o relato das seguintes reações adversas:

Muito Comuns: ptose palpebral, distúrbios do movimento ocular.

Incomuns: hemorragias retrobulbares, perfuração do olho, pupila de Holmes-Adie.

Raras: hemorragia vítrea.

Distonia Cervical



Os dados de segurança obtidos dos estudos clínicos controlados com placebo, duplo-mascarados, envolvendo 231 pacientes tratados com BOTOX[®] mostraram o relato das seguintes reações adversas:

Muito Comuns: disfagia, fraqueza muscular e dor local.

Comuns: rinite, infecção das vias aéreas superiores, tontura, hipertonia, hipoestesia, sonolência, cefaleia, boca seca, náusea, rigidez musculoesquelética, astenia, mal estar geral, síndrome gripal. Incomuns: dispneia, diplopia, febre, ptose palpebral.

Paralisia cerebral pediátrica

Espasticidade dos membros superiores: foram relatados os seguintes eventos adversos em crianças tratadas para espasticidade dos membros superiores, envolvendo 74 pacientes:

Muito Comuns: desconforto no local da injeção.

Comuns: gripe, pneumonia, inabilidade, hipocinesia, fraqueza muscular, espasmos musculares, dedo em gatilho, polaciúria, vômitos, deslocamento articular, quedas, contusão, ardor no local da injeção, dor no local da injeção.

Espasticidade dos membros inferiores: os dados de segurança obtidos de dois estudos clínicos randomizados, controlados com placebo, duplo-mascarados, e um estudo de extensão aberto, envolvendo aproximadamente 304 pacientes tratados com BOTOX[®] mostraram o relato das seguintes reações adversas:

Muito Comuns: infecção viral, infecção no ouvido.

Comuns: sonolência, distúrbio da marcha, parestesia, erupção cutânea, mialgia, fraqueza muscular, dor nas extremidades, incontinência urinária, quedas, mal estar geral, dor no local da injeção e astenia.

Espasticidade focal associada com acidente vascular cerebral

Os dados de segurança obtidos de estudos clínicos duplo-mascarados e abertos, envolvendo 339 pacientes tratados com BOTOX[®] mostraram o relato das seguintes reações adversas:

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

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

Hiperidrose

Os dados de segurança obtidos de estudos clínicos duplo-mascarados e abertos, envolvendo 397 pacientes tratados com BOTOX[®] mostraram o relato das seguintes reações adversas:

Muito Comuns: dor no local da injeção.



Comuns: cefaleia, parestesia, ondas de calor, náusea, hiperidrose, odor anormal na pele, prurido, nódulo subcutâneo, alopecia, dor na extremidade, dor, edema no local da injeção, hemorragia no local da injeção, hipersensibilidade no local da injeção, irritação no local da injeção, astenia.

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

Nota: foi relatado aumento na sudorese não axilar em 4,5% dos pacientes dentro de um mês após a injeção, sem um padrão com relação aos locais anatômicos afetados. Houve desaparecimento em aproximadamente 30% dos pacientes dentro de quatro meses.

Incontinência Urinária devido a hiperatividade neurogênica do detrusor da bexiga

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

Muito Comuns: infecção do trato urinário, retenção urinária

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

*reações adversas relacionadas ao procedimento.

Linhas faciais hipercinéticas

Linhas glabellares

Os dados de segurança obtidos de estudos clínicos multicêntricos, duplo-mascarados, controlados com placebo, envolvendo 405 pacientes tratados com BOTOX[®], mostraram o relato das seguintes reações adversas:

Comuns: cefaleia, parestesia, ptose palpebral, náusea, eritema, tensão na pele, fraqueza muscular, dor facial, edema no local da injeção, equimose, dor no local da injeção, irritação no local da injeção.

Linhas frontais

Os dados de segurança obtidos de estudos clínicos mostraram as seguintes reações adversas:

Muito Comuns: cefaleia, edema palpebral, ardor no local da injeção, prurido no local da injeção e dor facial.

Rugas periorbitais:

Os dados de segurança obtidos de estudos clínicos mostraram as seguintes reações adversas:

Muito Comuns: ardor no local da injeção.



Comuns: cefaleia, ptose palpebral, dor facial.

Rara: diplopia, fraqueza muscular.

Migrânea Crônica

Os dados de segurança obtidos de estudos clínicos duplo-mascarados controlados com placebo, envolvendo 687 pacientes tratados com BOTOX[®] mostraram o relato das seguintes reações adversas:

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

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

Experiência pós-comercialização

Houve raros relatos espontâneos de óbito, algumas vezes associado com disfagia, pneumonia e/ou outra debilidade significativa, após o tratamento com a toxina botulínica. Também foram relatadas reações graves e/ou reação de hipersensibilidade imediata tal como anafilaxia e doença do soro, assim como outras manifestações de hipersensibilidade incluindo urticária, edema de tecidos moles e dispnéia. Algumas dessas reações foram relatadas após o uso de BOTOX[®], tanto isoladamente quanto juntamente com outros produtos associados com reações semelhantes. Foi relatado um caso de anafilaxia fatal no qual o paciente foi a óbito após ter recebido uma injeção de BOTOX[®] diluído com 5ml de lidocaína a 1%. A relação causal do BOTOX[®], da lidocaína ou de ambos não pode ser determinada de modo confiável. Houve também relatos de eventos adversos raros envolvendo o sistema cardiovascular, incluindo arritmia e infarto do miocárdio, alguns com evolução fatal após o tratamento com BOTOX[®]. Alguns desses pacientes apresentavam fatores de risco cardiovascular incluindo doença cardiovascular. Foram também relatados: início de convulsões ou convulsões recorrentes após o tratamento com BOTOX[®], geralmente em pacientes predispostos. Foi relatado muito raramente, glaucoma de ângulo fechado após o tratamento de blefarospasmo com BOTOX[®].

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



Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país (Profilaxia em adultos de migrânea crônica) e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa /index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal."

10. SUPERDOSE

Superdosagem para BOTOX[®] é um termo relativo e depende da dose total injetada, local de injeção e propriedades dos tecidos subjacentes aos injetados. Os sinais e sintomas de superdosagem podem não ser percebidos imediatamente após a injeção. Doses excessivas podem produzir paralisia neuromuscular local, ou à distância, generalizada e profunda. Se injeção acidental, ingestão oral ou superdosagem forem consideradas, o paciente deve ser clinicamente monitorado por até várias semanas visando detectar a evolução de sinais e sintomas de fraqueza muscular, os quais podem ser locais ou distantes do local de aplicação e podem incluir ptose, diplopia, disfagia, disartria, fraqueza generalizada ou falência respiratória. Estes pacientes devem ser considerados para avaliação médica adicional e a terapia médica apropriada imediatamente instituída, a qual pode incluir hospitalização.

Se a musculatura da orofaringe e esôfago for afetada, pode ocorrer aspiração levando à pneumonia aspirativa. Se os músculos respiratórios tornaram-se paralisados ou suficientemente enfraquecidos, intubação e respiração assistida podem ser necessárias até total recuperação do quadro. Cuidados de apoio podem envolver a necessidade de traqueostomia e/ou ventilação mecânica prolongada, além de outros cuidados gerais de suporte.

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

Reg. ANVISA/MS - 1.0147.0045

Farm. Resp.: Elizabeth Mesquita

CRF-SP nº 14.337

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA





Fabricado por: Allergan Pharmaceuticals Ireland

Westport - Irlanda

Registrado por: ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Av. Dr. Cardoso de Melo, 1855

Bloco 1 - 13º andar - Vila Olímpia

São Paulo - CEP 04548-005

CNPJ: 43.426.626/0001-77

Importado e Distribuído por: ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Guarulhos, São Paulo

® Marcas Registradas de Allergan, Inc.

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800-17-4077

Discagem Direta Gratuita



Papel Reciclável

© 2013 Allergan, Inc.

CCDS 15 Sep2011_V. RA03_13