

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

BOTOX 100 Unidades Allergan Pó para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Toxina botulínica* do tipo A, 100 unidades Allergan/frasco para injetáveis.

* de Clostridium botulinum

As unidades de toxina botulínica não são intercambiáveis de um medicamento para outro.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável.

Pó branco.

BOTOX apresenta-se como um depósito branco fino, que pode ser difícil de visualizar, na base do frasco para injetáveis.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

BOTOX está indicado no tratamento de:

Afeções neurológicas:

Botox está indicado para o tratamento sintomático de:

- Espasticidade focal do tornozelo e pé em doentes pediátricos em ambulatório com paralisia cerebral, com idade igual ou superior a dois anos como coadjuvante da terapia de reabilitação.
- Espasticidade focal do pulso e da mão em doentes adultos após acidente vascular cerebral.
- Espasticidade focal do tornozelo e do pé em doentes adultos após acidente vascular cerebral (ver secção 4.4).
- Blefarospasmo, espasmo hemifacial e distonias focais associadas.
- Distonia cervical (torcicolo espasmódico).
- Alívio dos sintomas em doentes adultos com diagnóstico de enxaqueca crónica (cefaleias durante ≥ 15 dias por mês, dos quais pelo menos 8 dias são com enxaqueca) que

apresentam resposta inadequada ou intolerância às medicações profiláticas da enxaqueca (ver secção 4.4).

Afeções da bexiga:

- Bexiga hiperativa idiopática com sintomas de incontinência, urgência e frequência urinária em doentes adultos que apresentam resposta inadequada ou intolerância à medicação anticolinérgica.
- Incontinência urinária em adultos com hiperatividade neurogénica do músculo detrusor resultante de bexiga neurogénica devido a lesão subcervical estável da espinal medula ou esclerose múltipla.

Afeções cutâneas e dos anexos cutâneos:

- Hiperidrose primária das axilas grave e persistente, que interfere com as atividades diárias e que é resistente ao tratamento tópico.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

As unidades de toxina botulínica não são intercambiáveis de um produto para outro. As doses recomendadas em Unidades Allergan são diferentes das de outras preparações de toxina botulínica.

A enxaqueca crónica deverá ser diagnosticada por neurologistas especializados no seu tratamento, e o BOTOX deverá ser exclusivamente administrado sob a supervisão de neurologistas especializados no tratamento da enxaqueca crónica.

Doentes idosos

Não é necessário um ajuste específico da dose para a utilização em idosos. A posologia deve iniciar-se com a dose mais baixa recomendada para a indicação específica. Para injeções repetidas recomenda-se a utilização da dose eficaz mais baixa com o intervalo entre as injeções o mais alargado possível, conforme clinicamente indicado. Os doentes idosos com antecedentes clínicos significativos e medicação concomitante devem ser tratados com precaução. Os dados clínicos em doentes com mais do que 65 anos de idade tratados com BOTOX para espasticidade do membro superior e inferior após acidente vascular cerebral são limitados. Consultar as secções 4.4, 4.8 e 5.1 para informações adicionais.

População pediátrica

A segurança e a eficácia de BOTOX não foram estabelecidas em outras indicações para além das descritas na secção 4.1 para a população pediátrica. Não podem ser feitas recomendações posológicas para outras indicações além da espasticidade focal pediátrica.

associada a paralisia cerebral. Os dados atualmente disponíveis por indicação estão descritos nas secções 4.2, 4.4, 4.8 e 5.1, conforme apresentado na tabela seguinte.

BOTOX apenas deve ser administrado por médicos experientes na avaliação e tratamento da espasticidade focal pediátrica como parte de um programa estruturado de reabilitação.

- Blefarospasmo/Espasmo hemifacial	12 anos (ver secções 4.4 e 4.8)
- Distonia cervical	12 anos (ver secções 4.4 e 4.8)
- Espasticidade focal em doentes pediátricos	2 anos (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8)
- Hiperhidrose primária das axilas	12 anos (experiência limitada em adolescentes entre os 12 e os 17 anos, ver secções 4.4, 4.8 e 5.1)

A informação que se segue é importante:

Se estiverem a ser utilizados frascos para injetáveis com doses diferentes de BOTOX na mesma sessão de tratamento, devem tomar-se precauções na utilização da quantidade correta de solvente aquando da reconstituição de um determinado número de unidades por 0,1 ml. A quantidade de solvente varia entre o BOTOX 50 Unidades Allergan, o BOTOX 100 Unidades Allergan e o BOTOX 200 Unidades Allergan. Cada seringa deve ser convenientemente rotulada.

BOTOX só deve ser reconstituído com soro fisiológico normal estéril sem conservantes (solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%). Retirar a quantidade apropriada de solvente (ver tabela de diluição abaixo) para uma seringa.

Este produto destina-se a uma administração única e qualquer solução remanescente deve ser rejeitada.

Para instruções sobre utilização, manuseamento e eliminação dos frascos para injetáveis, por favor consulte a secção 6.6.

Tabela de diluição para o BOTOX 50, 100 e 200 Unidades Allergan frascos para injetáveis para todas as indicações, com exceção das afeções da bexiga:

	Frasco para injetáveis de 50 Unidades	Frasco para injetáveis de 100 Unidades	Frasco para injetáveis de 200 Unidades
Dose resultante (Unidades/0,1 ml)	Quantidade de solvente (soro fisiológico normal estéril sem conservantes (solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%)) adicionado ao frasco para injetáveis de 50 Unidades	Quantidade de solvente (soro fisiológico normal estéril sem conservantes (solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%)) adicionado ao frasco para injetáveis de 100 Unidades	Quantidade de solvente (soro fisiológico normal estéril sem conservantes (solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%)) adicionado ao frasco para injetáveis de 200 Unidades

20 Unidades	0,25 ml	0,5 ml	1 ml
10 Unidades	0,5 ml	1 ml	2 ml
5 Unidades	1 ml	2 ml	4 ml
2,5 Unidades	2 ml	4 ml	8 ml
1,25 Unidades	4 ml	8 ml	N/A

Bexiga hiperativa

Recomenda-se a utilização de um frasco para injetáveis de 100 Unidades ou de dois frascos para injetáveis de 50 Unidades para facilitar a reconstituição.

Instruções de diluição utilizando dois frascos para injetáveis de 50 Unidades:

- Reconstitua dois frascos para injetáveis de 50 Unidades de BOTOX, cada um com 5 ml de soro fisiológico normal estéril sem conservantes (solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%) e agite suavemente.

- Retire 5 ml de cada frasco para injetáveis para uma seringa única de 10 ml.

Este processo originará uma seringa de 10 ml contendo um total de 100 Unidades de BOTOX reconstituído. Utilize imediatamente a seringa após reconstituição. Descarte o soro fisiológico que não tenha sido utilizado.

Instruções de diluição utilizando um frasco para injetáveis de 100 Unidades:

- Reconstitua um frasco para injetáveis de 100 Unidades de BOTOX, com 10 ml de solução de soro fisiológico normal estéril sem conservantes (solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%) e agite suavemente.

- Retire 10 ml do frasco para injetáveis para uma seringa de 10 ml.

Este processo originará uma seringa de 10 ml contendo um total de 100 Unidades de BOTOX reconstituído. Utilize imediatamente a seringa após reconstituição. Descarte o soro fisiológico que não tenha sido utilizado.

Instruções de diluição utilizando um frasco para injetáveis de 200 Unidades:

- Reconstitua um frasco para injetáveis de 200 Unidades de BOTOX, com 8 ml de soro fisiológico normal estéril sem conservantes (solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%) e agite suavemente.

- Retire 4 ml do frasco para injetáveis para uma seringa de 10 ml.

- Complete a reconstituição adicionando 6 ml de solução de soro fisiológico normal estéril sem conservantes (solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%) na seringa de 10 ml e agite suavemente.

Este processo originará uma seringa de 10 ml contendo um total de 100 Unidades de BOTOX reconstituído. Utilize imediatamente a seringa após reconstituição. Descarte o soro fisiológico que não tenha sido utilizado.

Este produto é de utilização única e qualquer produto não utilizado deve ser eliminado.

Incontinência urinária devido a hiperatividade neurogénica do músculo detrusor:

Recomenda-se a utilização de um frasco para injetáveis de 200 Unidades ou de dois frascos para injetáveis de 100 Unidades para facilitar a reconstituição.

Instruções de diluição utilizando quatro frascos para injetáveis de 50 Unidades:

- Reconstitua quatro frascos para injetáveis de 50 Unidades de BOTOX, cada um com 3 ml de soro fisiológico normal estéril sem conservantes (solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%) e agite os frascos para injetáveis suavemente.
- Retire 3 ml do primeiro frasco para injetáveis e 1 ml do segundo frasco para injetáveis para uma seringa de 10 ml.
- Retire 3 ml do terceiro frasco para injetáveis e 1 ml do quarto frasco para injetáveis para uma segunda seringa de 10 ml.
- Retire os restantes 2 ml do segundo e do quarto frasco para injetáveis para uma terceira seringa de 10 ml.
- Complete a reconstituição adicionando 6 ml de soro fisiológico normal estéril sem conservantes (solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%) a cada uma das três seringas de 10 ml e agite suavemente.

Este processo originará três seringas de 10 ml contendo um total de 200 Unidades de BOTOX reconstituído. Utilize imediatamente a seringa após reconstituição. Descarte o soro fisiológico que não tenha sido utilizado.

Instruções de diluição utilizando dois frascos para injetáveis de 100 Unidades:

- Reconstitua dois frascos para injetáveis de 100 Unidades de BOTOX, cada um com 6 ml de soro fisiológico normal estéril sem conservantes (solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%) e agite suavemente os frascos para injetáveis.
- Retire 4 ml de cada frasco para injetáveis para cada uma das duas seringas de 10 ml.
- Retire os restantes 2 ml de cada frasco para injetáveis para uma terceira seringa de 10 ml.
- Complete a reconstituição adicionando 6 ml de soro fisiológico normal estéril sem conservantes (solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%) a cada uma das seringas de 10 ml e agite suavemente.

Este processo originará três seringas de 10 ml contendo um total de 200 Unidades de BOTOX reconstituído. Utilize imediatamente a seringa após reconstituição. Descarte o soro fisiológico que não tenha sido utilizado.

Instruções de diluição utilizando um frasco para injetáveis de 200 Unidades:

- Reconstitua um frasco para injetáveis de 200 Unidades de BOTOX com 6 ml de soro fisiológico normal estéril sem conservantes (solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%) e agite o frasco para injetáveis suavemente.
- Retire 2 ml do frasco para injetáveis para cada uma das três seringas de 10 ml.
- Complete a reconstituição adicionando 8 ml de soro fisiológico normal estéril sem conservantes (solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%) a cada uma das seringas de 10 ml e agite suavemente.

Este processo originará três seringas de 10 ml contendo um total de 200 Unidades de BOTOX reconstituído. Utilize imediatamente a seringa após reconstituição. Descarte o soro fisiológico que não tenha sido utilizado.

Modo de administração

Consulte as orientações específicas para cada indicação que se encontram descritas abaixo.

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

Não foram ainda estabelecidos, para todas as indicações, a dose ideal nem o número de locais de injeção por músculo geralmente adequados. Nestes casos, os regimes de tratamento individuais devem, portanto, ser estabelecidos pelo médico. A dose ideal deve ser determinada por ajuste da dose individual, mas a dose máxima recomendada não deve ser excedida.

AFEÇÕES NEUROLÓGICAS

Espasticidade focal dos membros inferiores em doentes pediátricos

Agulha recomendada: Agulha estéril de tamanho apropriado. O comprimento da agulha deve ser determinado com base na localização e profundidade do músculo.

Guia de administração: Recomenda-se a localização dos músculos envolvidos com técnicas como a orientação electromiográfica da agulha, estimulação do nervo ou ultrassonografia. Antes da injeção pode ser usada anestesia local ou anestesia local associada a sedação mínima ou moderada, conforme a prática local. Não foi avaliada a segurança e eficácia de BOTOX no tratamento da espasticidade pediátrica sob anestesia geral ou sedação/analgesia profunda. O diagrama seguinte indica os locais de injeção na espasticidade pediátrica dos membros inferiores.

Dose recomendada: A dose recomendada para tratar a espasticidade pediátrica dos membros inferiores é de 4 Unidades/kg a 8 Unidades/kg de peso corporal divididos pelos músculos afetados.

Doses de BOTOX por músculo na Espasticidade Pediátrica dos Membros Inferiores

Músculos injetados	BOTOX 4 Unidades/kg* (máximo de Unidades por músculo)	BOTOX 8 Unidades/kg** (máximo de Unidades por músculo)	Número de locais de injeção
Músculos do tornozelo obrigatórios			2
Gastrocnémio médio	1 Unidade/kg (37,5 Unidades)	2 Unidade/kg (75 Unidades)	
Gastrocnémio cabeça lateral	1 Unidade/kg (37,5 Unidades)	2 Unidade/kg (75 Unidades)	2
Sóleu	1 Unidade/kg	2 Unidade/kg	2

	(37,5 Unidades)	(75 Unidades)	
Tibial posterior	1 Unidade/kg (37,5 Unidades)	2 Unidade/kg (75 Unidades)	2

* não excedendo a dose total de 150 Unidades

* não excedendo a dose total de 300 Unidades

Dose total máxima: A dose total de BOTOX administrado por sessão de tratamento nos membros inferiores não deve exceder 8 Unidades/kg de peso corporal ou 300 Unidades, o que for inferior. Se for considerado apropriado pelo médico assistente, deve ser considerada a re-injeção do doente quando o efeito clínico da injeção prévia tiver diminuído, não antes de 12 semanas após a injeção anterior. Quando se tratam ambos os membros inferiores a dose total não deve exceder a mais baixa de 10 Unidades/kg de peso corporal ou 340 Unidades, num intervalo de 12 semanas.

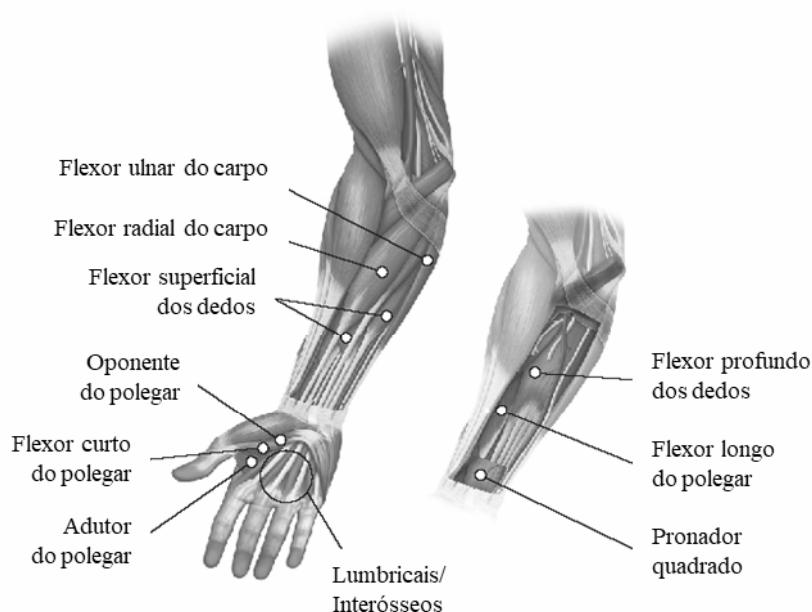
Informação adicional: O tratamento com BOTOX não se destina a substituir os tratamentos padrão habituais dos regimes de reabilitação. A melhoria clínica ocorre geralmente nas primeiras duas semanas após a injeção. O tratamento repetido deve administrar-se quando o efeito clínico da injeção anterior diminui, mas não mais frequentemente do que de três em três meses.

Espasticidade focal dos membros superiores associada a AVC em adultos

Agulha recomendada: Agulha estéril de calibre 25, 27 ou 30. O comprimento da agulha deverá ser determinado tendo em consideração a localização e a profundidade do músculo.

Guia de administração: Pode ser útil a localização dos músculos envolvidos com recurso à eletromiografia ou a técnicas de estimulação nervosa ou de ultrassonografia. Os vários locais de injeção podem permitir que o BOTOX tenha um contacto mais uniforme com as zonas de inervação do músculo e são especialmente úteis nos músculos maiores.

O diagrama seguinte indica os locais de injeção para adultos com espasticidade dos membros superiores:



Dose recomendada: A dose recomendada para o tratamento da espasticidade dos membros superiores em adultos é de até 240 Unidades divididas entre os músculos afetados, conforme indicado na tabela seguinte. A dose máxima para um tratamento é de 240 Unidades.

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

Músculo	Dose recomendada; Número de locais
Antebraço Pronador quadrado	10 – 50 Unidades; 1 local
Pulso Flexor radial do carpo Flexor ulnar do carpo	15 – 60 Unidades; 1-2 locais 10 – 50 Unidades; 1-2 locais
Dedos/Mão Flexor profundo dos dedos Flexor superficial dos dedos Lumbricais* Interósseos*	15 – 50 Unidades; 1-2 locais 15 – 50 Unidades; 1-2 locais 5 – 10 Unidades; 1 local 5 – 10 Unidades; 1 local
Polegar Adutor do polegar Flexor longo do polegar Flexor curto do polegar	20 Unidades; 1-2 locais 20 Unidades; 1-2 locais 5 – 25 Unidades; 1 local

Oponente do polegar	5 – 25 Unidades; 1 local
---------------------	--------------------------

*Quando a injeção for administrada nos músculos lumbricais e/ou interósseos, a dose máxima recomendada é de 50 Unidades por mão.

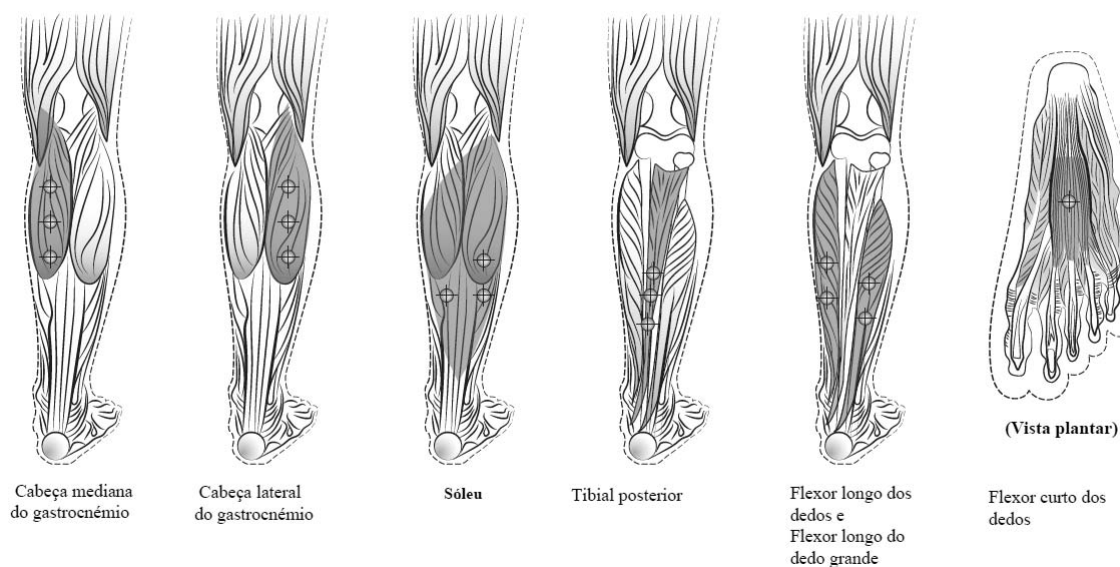
Informação adicional: Nos ensaios clínicos controlados, os doentes foram seguidos durante 12 semanas após um tratamento único. Ocorreu uma melhoria no tônus muscular em duas semanas, observando-se normalmente o efeito máximo em quatro a seis semanas. Num estudo de continuação, em regime aberto, a maioria dos doentes foram reinjetados após um intervalo de 12 a 16 semanas, quando o efeito sobre o tônus muscular tinha diminuído. Estes doentes receberam até quatro injeções com uma dose cumulativa máxima de 960 Unidades ao longo de 54 semanas. Caso o médico considere apropriado, podem ser administradas doses repetidas, quando o efeito da injeção anterior tiver diminuído, mas não antes de 12 semanas após a injeção anterior. O grau e o padrão de espasticidade muscular na altura da reinjeção podem originar alterações na dose de BOTOX e nos músculos a serem injetados. Deve ser utilizada a dose mínima eficaz.

Espasticidade focal dos membros inferiores associada a AVC em adultos

Agulha recomendada: Agulha estéril de calibre 25, 27 ou 30. O comprimento da agulha deverá ser determinado tendo em consideração a localização e a profundidade do músculo.

Guia de administração: Pode ser útil a localização dos músculos envolvidos com recurso à eletromiografia ou a técnicas de estimulação nervosa. Os vários locais de injeção podem permitir que o BOTOX tenha um contacto mais uniforme com as zonas de inervação do músculo e são especialmente úteis nos músculos maiores.

O diagrama seguinte indica os locais de injeção para adultos com espasticidade do membro inferior:



Dose recomendada: A dose recomendada para o tratamento da espasticidade do membro inferior de adultos envolvendo o tornozelo e o pé é de 300 a 400 Unidades divididas por até 6 músculos. A dose máxima recomendada para um tratamento é de 400 Unidades.

Indicação da dose de BOTOX por Músculo para a Espasticidade do Membro Inferior de adultos:

Músculo	Dose recomendada Dose Total; Número de locais
Gastrocnêmio	
Cabeça mediana	75 Unidades; 3 locais
Cabeça lateral	75 Unidades; 3 locais
Sóleo	75 Unidades; 3 locais
Tibial posterior	75 Unidades; 3 locais
Flexor longo do hálux	50 Unidades; 2 locais
Flexor longo dos dedos	50 Unidades; 2 locais
Flexor curto dos dedos	25 Unidades; 1 local

Informação adicional: Caso o médico considere apropriado, podem ser administradas doses repetidas, quando o efeito da injeção anterior tiver diminuído, mas não antes de 12 semanas após a injeção anterior.

Blefarospasmo/espasmo hemifacial

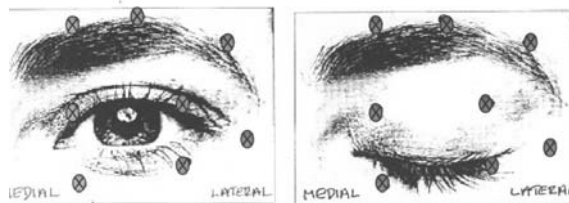
Agulha recomendada: Agulha estéril de calibre 27-30/0,40 – 0,30 mm.

Guia de administração: Não é necessário controlo eletromiográfico

Dose recomendada: A dose inicial recomendada é de 1,25 a 2,5 Unidades injetadas no orbicular mediano e lateral da pálpebra superior e no orbicular lateral da pálpebra inferior. Poderão também injetar-se em locais adicionais na zona das sobrancelhas, no orbicular lateral e na zona facial superior, se os espasmos nestas zonas interferirem com a visão.

Dose máxima total: A dose inicial não deve exceder 25 Unidades por olho. No tratamento do blefarospasmo a dose total não deve exceder 100 Unidades de 12 em 12 semanas.

Informação adicional: Pode reduzir-se a complicação da ptose se se evitar a injeção próximo do músculo elevador da pálpebra superior. Pode reduzir-se a complicação da diplopia se se evitarem injeções na pálpebra inferior mediana reduzindo, assim, a difusão para o oblíquo inferior. Os diagramas seguintes indicam os possíveis locais de injeção:



Em geral, o efeito inicial das injeções é observado ao fim de três dias, atingindo um pico entre uma a duas semanas após o tratamento. Cada tratamento tem uma duração aproximada de três meses, passados os quais se pode repetir o procedimento caso seja necessário. Nas sessões de tratamento seguintes, pode aumentar-se a dose até ao dobro, se a resposta ao tratamento inicial for considerada insuficiente. No entanto, parece ser reduzido o benefício obtido com a injeção de mais de 5 Unidades em cada local. Normalmente, não se obtém nenhum benefício adicional se o tratamento for realizado mais frequentemente do que de 3 em 3 meses.

Os doentes com espasmo hemifacial ou alterações do VII par de nervo craniano devem ser tratados como para o blefarospasmo unilateral (p. ex. grande zigomático, orbicular do olho), sendo que os outros músculos faciais afetados podem ser injetados consoante seja necessário.

Distonia cervical

Agulha recomendada: Agulha de tamanho adequado (normalmente de calibre 25-30 / 0,50 – 0,30 mm).

Guia de administração: Em ensaios clínicos, o tratamento da distonia cervical incluiu, tipicamente, a injeção de BOTOX no(s) músculo(s) esternocleidomastoideu, elevador da omoplata, escaleno, esplénico da cabeça, semiespinal, longo e/ou trapézio. Esta lista não é exaustiva uma vez que pode haver envolvimento de qualquer um dos músculos responsáveis pelo controlo da posição da cabeça e assim necessitar de tratamento.

A massa muscular e o grau de hipertrofia ou de atrofia são fatores a ter em consideração ao selecionar a dose adequada. Os padrões de ativação muscular podem alterar espontaneamente na distonia cervical sem alteração na apresentação clínica da distonia.

No caso de existir alguma dificuldade em isolar os músculos individuais, as injeções devem ser aplicadas com ajuda eletromiográfica.

Dose recomendada: Numa primeira sessão de tratamento, não se devem injetar mais de 200 Unidades no total e nas sessões seguintes podem ser feitos ajustes em função da resposta inicial.

Nos ensaios clínicos controlados iniciais, efetuados para estabelecer a segurança e a eficácia na distonia cervical, as doses de BOTOX reconstituído variaram entre 140 e 280 Unidades. Em estudos mais recentes, as doses variaram entre 95 e 360 Unidades (com uma média aproximada de 240 Unidades). Tal como com qualquer tratamento medicamentoso, a dose inicial num doente sem experiência de tratamento deve começar com a dose eficaz mais baixa. Não se devem injetar mais de 50 Unidades num único local. Não se devem injetar mais de 100 Unidades no esternomastoideu. Para minimizar a incidência de disfagia, não se deve injetar o esternomastoideu bilateralmente.

Dose total máxima: Em nenhuma sessão se deve exceder uma dose total de 300 Unidades. O número ideal de locais de injeção depende do tamanho do músculo. Não se recomendam intervalos de tratamento inferiores a 10 semanas.

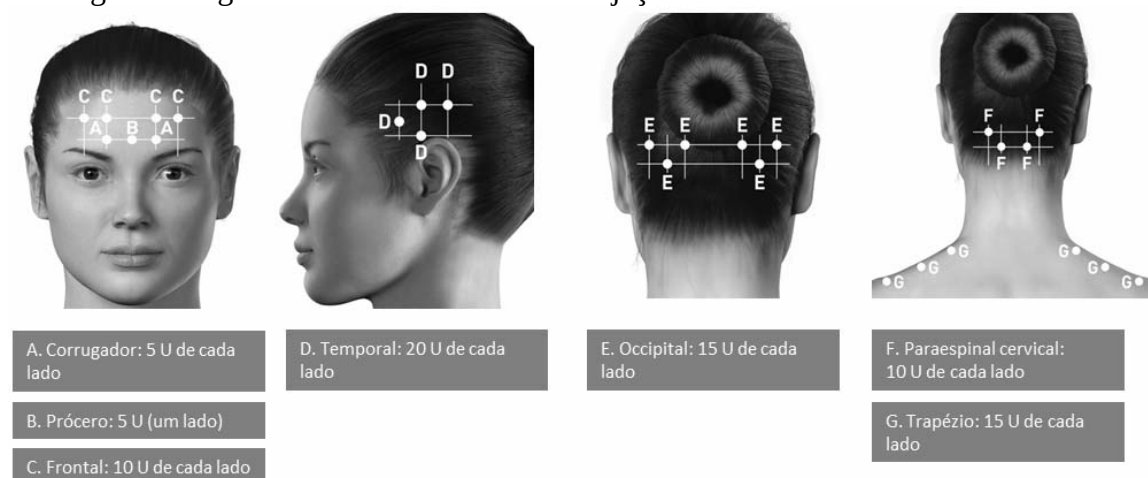
Informação adicional: A melhoria clínica ocorre geralmente durante as duas primeiras semanas a seguir à injeção. O benefício clínico máximo obtém-se, de uma forma geral, aproximadamente seis semanas após a injeção. A duração do efeito benéfico reportada em ensaios clínicos foi bastante variável (de 2 a 33 semanas) com uma duração típica de aproximadamente 12 semanas.

Enxaqueca crónica

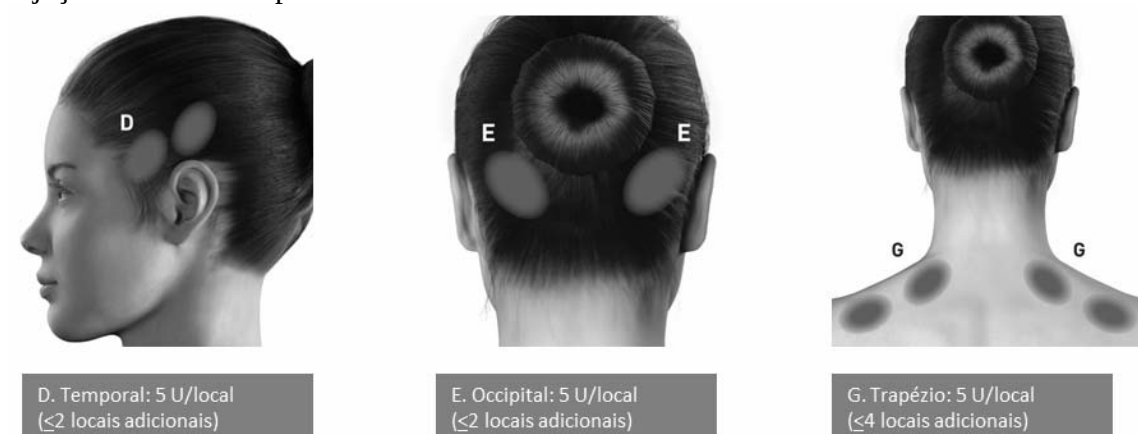
Agulha recomendada: Agulha estéril de calibre 30, de 1,27 cm.

Guia de administração: As injeções devem ser divididas por 7 áreas musculares específicas da cabeça/pescoço, conforme especificado na tabela abaixo. Poderá ser necessária a utilização de uma agulha de 2,54 cm na região do pescoço para doentes que tenham os músculos do pescoço mais desenvolvidos. À exceção do músculo prócero, em que a injeção deve ser aplicada num único local (linha média), todos os músculos devem ser injetados bilateralmente, sendo que metade das injeções devem ser administradas no lado esquerdo e a outra metade no lado direito da cabeça e pescoço. Se existirem locais de dor predominante, poderão ser administradas injeções adicionais num ou em ambos os locais de, no máximo, 3 grupos musculares específicos (occipital, temporal e trapézio), até à dose máxima por músculo, conforme indicado na tabela abaixo.

Os diagramas seguintes indicam os locais de injeção:



Os diagramas seguintes indicam os grupos musculares recomendados para a aplicação de injeções adicionais opcionais:



Dose recomendada: 155 Unidades a 195 Unidades, administradas por via intramuscular, através de uma injeção de 0,1 ml (5 Unidades), em 31 a 39 locais.

Dose de BOTOX por músculo para a Enxaqueca Crónica:

	Dose recomendada
Área da Cabeça/Pescoço	Dose total (número de locais a)
Corrugador b	10 Unidades (2 locais)
Prócero	5 Unidades (1 local)
Frontal b	20 Unidades (4 locais)
Temporal b	40 Unidades (8 locais) até 50 Unidades (até 10 locais)
Occipital b	30 Unidades (6 locais) até 40 Unidades (até 8 locais)
Grupo muscular paraespinal cervical b	20 Unidades (4 locais)
Trapézio b	30 Unidades (6 locais) até 50 Unidades (até 10 locais)
Intervalo de dose total:	155 Unidades a 195 Unidades 31 a 39 locais

a 1 local de injeção IM = 0,1 ml = 5 Unidades de BOTOX

b Dose distribuída bilateralmente

Informação adicional: O plano recomendado para a repetição do tratamento é de 12 em 12 semanas.

AFEÇÕES DA BEXIGA:

Os doentes não podem apresentar infeção das vias urinárias na altura do tratamento. Deverá ser administrada profilaxia antibiótica 1-3 dias antes do tratamento, no dia do tratamento, e 1-3 dias após o tratamento.

Recomenda-se que seja descontinuada a terapêutica antiplaquetária dos doentes, pelo menos, 3 dias antes da administração da injeção. Os doentes a fazer terapêutica anticoagulante terão de ser monitorizados de forma adequada de forma a reduzir o risco de hemorragia.

Para o tratamento da incontinência urinária, BOTOX deve ser administrado por médicos com experiência na avaliação e tratamento da disfunção da bexiga (p. e. urologistas e uro-ginecologistas).

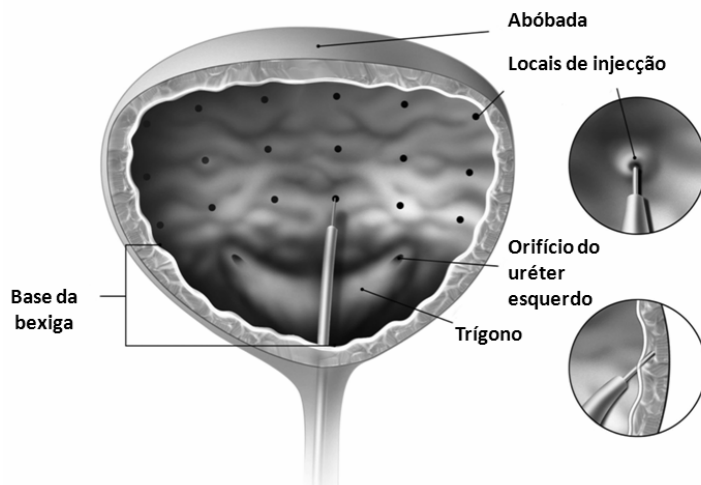
Bexiga hiperativa

Agulha recomendada: Pode ser utilizado um cistoscópio rígido ou flexível. A agulha de injeção deverá ser cheia (preparada) com aproximadamente 1 ml de BOTOX reconstituído antes do início das injeções (dependendo do comprimento da agulha) de forma a remover o ar eventualmente existente.

Guia de administração: Antes da injeção, poderá ser utilizada uma instilação intravesical de um anestésico local diluído, com ou sem sedação, de acordo com a prática local. Caso seja efetuada a instilação de um anestésico local, a bexiga deverá ser drenada e irrigada com soro fisiológico estéril, antes da realização dos passos seguintes do procedimento.

O BOTOX reconstituído (100 Unidades/10 ml) é injetado no músculo detrusor através de cistoscópio rígido ou flexível, evitando o trígono e a base da bexiga. Deverá ser instilada uma quantidade suficiente de soro fisiológico na bexiga de forma a permitir uma visualização adequada para aplicação das injeções; no entanto deve-se evitar uma distensão excessiva.

A agulha deverá ser introduzida cerca de 2 mm no músculo detrusor, e as 20 injeções de 0,5 ml cada (volume total de 10 ml) deverão ser dadas com cerca de 1 cm de distância entre elas (ver figura abaixo). Na última injeção, deverá ser injetado cerca de 1 ml de soro fisiológico estéril para que haja a aplicação total da dose. Após a aplicação das injeções, o soro fisiológico utilizado para visualização da parede da bexiga não deverá ser drenado para que os doentes possam mostrar a sua capacidade de micção antes de terem alta. O doente deverá ser mantido em observação durante, pelo menos, 30 minutos após a injeção e até conseguir urinar de forma espontânea.



Dose recomendada: A dose recomendada é de 100 Unidades de BOTOX, em injeções de 0,5 ml (5 Unidades) em 20 localizações no músculo detrusor.

Informação adicional: A melhoria do estado clínico pode ocorrer em 2 semanas. Os doentes deverão ser considerados para nova injeção quando o efeito clínico da injeção anterior tiver diminuído (em estudos clínicos de fase 3, a duração média foi de 166 dias [~24 semanas] com base no pedido do doente para repetição do tratamento), mas nunca antes de 3 meses a contar da aplicação da injeção anterior na bexiga.

Incontinência urinária devido a hiperatividade neurogénica do músculo detrusor

Agulha recomendada: Pode ser utilizado um cistoscópio rígido ou flexível. A agulha de injeção deverá ser cheia (preparada) com aproximadamente 1 ml antes do início das injeções (dependendo do comprimento da agulha) de forma a remover o ar eventualmente existente.

Guia de administração: Antes da injeção, poderá ser utilizada uma instilação intravesical de um anestésico diluído (com ou sem sedação) ou anestesia geral, de acordo com a prática local. Caso seja efetuada a instilação de um anestésico local, a bexiga deverá ser drenada e lavada com soro fisiológico estéril, antes da realização dos passos seguintes do procedimento de injeção.

O BOTOX reconstituído (200 Unidades/30 ml) é injetado no músculo detrusor através de cistoscópio rígido ou flexível, evitando o trígono e a base da bexiga. Deverá ser instilada uma quantidade suficiente de soro fisiológico na bexiga de forma a permitir uma visualização adequada para aplicação das injeções; no entanto deve-se evitar uma distensão excessiva.

A agulha deverá ser introduzida cerca de 2 mm no músculo detrusor, e as 30 injeções de 1 ml cada (volume total de 30 ml) deverão ser dadas com cerca de 1 cm de distância entre elas (ver figura acima). Na última injeção, deverá ser injetado cerca de 1 ml de soro fisiológico estéril para que haja a aplicação total da dose. Após a aplicação das injeções, o soro fisiológico utilizado para visualização da parede da bexiga deverá ser drenado. O doente deverá ser mantido em observação durante, pelo menos, 30 minutos após a injeção.

Dose recomendada: A dose recomendada é de 200 Unidades de BOTOX, em injeções de 1 ml (~6,7 Unidades) em 30 localizações no músculo detrusor.

Informação adicional: A melhoria do estado clínico ocorre, geralmente, em 2 semanas. Os doentes deverão ser considerados para nova injeção quando o efeito clínico da injeção anterior tiver diminuído (em estudos clínicos de fase 3, a duração média foi de 256-295 dias (~36-42 semanas) para 200 Unidades de BOTOX) com base no pedido do doente para repetição do tratamento, mas nunca antes de 3 meses a contar da aplicação da injeção anterior na bexiga.

AFEÇÕES CUTÂNEAS E DOS ANEXOS CUTÂNEOS:

Hiperidrose primária das axilas

Agulha recomendada: Agulha estéril de calibre 30.

Guia de administração: A área hiperidrotica pode ser definida utilizando técnicas de coloração padrão, como por exemplo o Teste Minor com iodo-amido.

Dose recomendada: Administram-se 50 Unidades de BOTOX por via intradérmica, uniformemente distribuídas por vários locais com intervalos de 1-2 cm na área hiperidrotica de cada axila.

Dose total máxima: Não se recomenda a utilização de uma dose que não seja a de 50 Unidades por axila. As injeções não devem ser repetidas com intervalos inferiores a 16 semanas (ver secção 5.1.).

Informação adicional: Verifica-se uma melhoria clínica geralmente na primeira semana após a injeção. Poderá administrar-se uma segunda injeção de BOTOX quando o efeito clínico da primeira aplicação diminuir e se o médico considerar necessário.

TODAS AS INDICAÇÕES:

Em caso de insucesso do tratamento após a primeira sessão de tratamento, isto é, ausência de melhoria clínica significativa em relação à situação inicial ao fim de um mês após a injeção, devem tomar-se as seguintes medidas:

- Verificação clínica, que pode incluir exame eletromiográfico em ambiente especializado, da ação da toxina no(s) músculo(s) injetado(s);
- Análise das causas de insucesso, p. e., má seleção dos músculos a injetar, dose insuficiente, má técnica de injeção, aparecimento de contratura fixa, músculos antagonistas demasiado fracos, formação de anticorpos neutralizadores da toxina;
- Reavaliação da adequabilidade do tratamento com toxina botulínica do tipo A;
- Na ausência de efeitos indesejáveis secundários na primeira sessão de tratamento, instituir uma segunda sessão de tratamento da seguinte forma: i) ajustar a dose, tendo em conta a análise do insucesso do tratamento anterior; ii) utilizar EMG; e iii) manter um intervalo de três meses entre as duas sessões de tratamento.

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

No tratamento de doentes adultos, incluindo o tratamento de indicações múltiplas, a dose acumulada máxima não pode exceder as 400 Unidades, em intervalos inferiores a 12 semanas.

4.3 Contraindicações

BOTOX está contraindicado,

- em indivíduos com hipersensibilidade conhecida à toxina botulínica do tipo A ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- na presença de infeção no local de injeção proposto.

BOTOX utilizado no tratamento das afeções da bexiga está também contraindicado nas seguintes situações:

- em doentes com uma infeção aguda das vias urinárias na altura do tratamento;
- em doentes com retenção urinária aguda na altura do tratamento, que não utilizem cateter regularmente;
- em doentes que não estejam dispostos e/ou não consigam iniciar a cateterização após o tratamento se necessário.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Não devem ser excedidas as doses e as frequências de administração recomendadas para o BOTOX devido ao potencial para sobredosagem, fraqueza muscular excessiva, difusão da toxina para locais distantes e formação de anticorpos neutralizantes. A dose inicial para doentes que não foram tratados previamente deve ser a dose mais baixa recomendada para a indicação específica.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Os médicos prescritores e os doentes devem estar cientes de que mesmo que as injeções anteriores tenham sido bem toleradas podem ocorrer efeitos adversos. Deste modo, devem tomar-se precauções em cada administração.

Foram notificados efeitos secundários relacionados com a difusão da toxina para locais distantes do local de administração (ver secção 4.8), resultando, por vezes, em morte, que em alguns casos esteve associada a disfagia, pneumonia e/ou debilidade significativa. Os sintomas são consistentes com o mecanismo de ação da toxina botulínica e foram notificados no espaço de horas a semanas após a injeção. O risco de aparecimento de sintomas é provavelmente maior em doentes com patologias e comorbilidades subjacentes, as quais os predispõem para o aparecimento destes sintomas, incluindo crianças e adultos que efetuaram um tratamento para a espasticidade e que são tratados com doses elevadas.

Doentes tratados com doses terapêuticas podem também sentir fraqueza muscular exagerada.

As implicações do benefício-risco para cada doente devem ser tidas em consideração antes do início do tratamento com BOTOX.

Foi também notificada disfagia após injeção noutros locais para além da musculatura cervical (ver secção 4.4. «Distonia cervical»).

BOTOX deve apenas ser usado com extrema precaução e sob estreita supervisão em doentes com evidências subclínicas ou clínicas de perturbações na transmissão neuromuscular, p. ex., miastenia gravis ou síndrome Eaton-Lambert, em doentes com

doenças neuropáticas motoras periféricas (p.ex., esclerose amiotrófica lateral ou neuropatia motora) e em doentes com afeções neurológicas subjacentes. Estes doentes podem ter uma sensibilidade aumentada a agentes tais como o BOTOX, mesmo em doses terapêuticas, o que originar fraqueza muscular excessiva e um risco aumentado de efeitos sistêmicos clinicamente significativos incluindo disfagia grave e compromisso respiratório. O produto com toxina botulínica deve ser usado sob supervisão médica nestes doentes e deve apenas ser utilizado se o benefício do tratamento superar o risco. Doentes com antecedentes de disfagia e aspiração devem ser tratados com extrema precaução.

Os doentes, ou os prestadores de cuidados, devem ser alertados no sentido de procurarem assistência médica imediata caso surjam perturbações a nível da deglutição, fala ou respiração.

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

É necessário compreender a anatomia relevante e quaisquer alterações na anatomia devido a intervenções cirúrgicas anteriores, antes da administração de BOTOX e a sua injeção em estruturas anatómicas vulneráveis deve ser evitada.

Foi notificado pneumotórax associado ao procedimento de injeção após a administração de BOTOX perto do tórax. É necessário tomar precaução quando a injeção for administrada na proximidade do pulmão (em particular dos ápices pulmonares) ou nas outras estruturas anatómicas vulneráveis.

Foram notificados eventos adversos graves, incluindo casos fatais em doentes que receberam injeções de BOTOX, à margem das indicações aprovadas, diretamente nas glândulas salivares, região oro-lingual-faríngea, esófago e estômago. Alguns dos doentes sofriam de disfagia ou debilidade significativa pré-existent.

Foram raramente notificadas reações de hipersensibilidade graves e/ou imediatas, incluindo anafilaxia, doença do soro, urticária, edema dos tecidos moles e dispneia. Algumas destas reações foram notificadas após a utilização de BOTOX, tanto isolada como concomitantemente, com outros produtos associados a reações semelhantes. Se ocorrer uma reação deste tipo após uma injeção com BOTOX, o tratamento deve ser interrompido e deve ser imediatamente instituída uma terapêutica adequada, como epinefrina. Foi notificado um caso de anafilaxia, no qual o doente morreu após ter sido injetado com BOTOX inadequadamente diluído com 5 ml de lidocaína a 1%.

Tal como com qualquer outra injeção, podem ocorrer efeitos relacionados com o procedimento. Uma injeção pode provocar infeção localizada, dor, inflamação, parestesia, hipostesia, sensibilidade ao toque, tumefação, eritema, e/ou

hemorragia/equimose. A dor relacionada com a agulha e/ou ansiedade, pode resultar em resposta vasovagal, p.ex., síncope, hipotensão, etc.

É necessário tomar precaução quando se utiliza BOTOX na presença de inflamação no local ou nos locais de injeção propostos ou quando existe fraqueza excessiva ou atrofia do músculo alvo. É também necessário tomar precaução quando se utiliza BOTOX no tratamento de doentes com patologias neuropáticas motoras periféricas (p. e. esclerose lateral amiotrófica ou neuropatia motora).

Foram também notificados eventos adversos após a administração de BOTOX que envolveram o sistema cardiovascular, incluindo arritmia e enfarte do miocárdio, alguns com desfecho fatal. Alguns destes doentes tinham fatores de risco incluindo doença cardiovascular.

Têm sido notificados casos de novas convulsões ou convulsões recorrentes, tipicamente em doentes adultos e pediátricos com predisposição para este tipo de eventos. Não foi estabelecida a relação exata entre estes eventos e a injeção com toxina botulínica. As notificações em crianças foram predominantemente em doentes com paralisia cerebral tratados para a espasticidade.

A formação de anticorpos neutralizantes da toxina botulínica tipo A pode reduzir a eficácia do tratamento com BOTOX, por inativação da atividade biológica da toxina. Os resultados de alguns estudos sugerem que as injeções de BOTOX em intervalos mais frequentes ou em doses mais elevadas podem levar a um aumento da incidência de formação de anticorpos. Quando apropriado, a potencial formação de anticorpos pode ser minimizada pela injeção da dose eficaz mais baixa com o intervalo clinicamente indicado mais longo possível entre as injeções.

Flutuações clínicas durante o uso repetido de BOTOX (como com todas as toxinas botulínicas) podem resultar de diferentes procedimentos de reconstituição do frasco para injetáveis, intervalos entre as injeções, músculos injetados e valores de potência ligeiramente diferentes aos fornecidos pelo método do ensaio biológico usado.

Rastreabilidade

De forma a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, devem ser claramente registados o nome e número do lote do produto administrado.

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia de BOTOX noutras indicações para além das descritas para a população pediátrica na secção 4.1 não foram estabelecidas. Após a comercialização foram notificados muito raramente casos relacionados com a possível difusão da toxina para locais distantes do local de administração em doentes pediátricos com

comorbilidades, predominantemente em doentes com paralisia cerebral. Em geral, a dose utilizada nestes casos foi superior à recomendada (ver secção 4.8).

Tem havido raras notificações espontâneas de casos fatais, por vezes associados a pneumonia por aspiração em crianças com paralisia cerebral grave após o tratamento com toxina botulínica, incluindo a utilização à margem das indicações terapêuticas (p. e. área do pescoço). Devem ser tomadas precauções extremas no tratamento de doentes pediátricos com debilidade neurológica significativa, disfagia, ou com antecedentes recentes de pneumonia por aspiração ou doença pulmonar. O tratamento de doentes debilitados deve apenas ser considerado quando os benefícios para o doente forem considerados superiores aos riscos.

AFEÇÕES NEUROLÓGICAS:

Espasticidade focal do tornozelo e do pé associada a paralisia cerebral infantil e espasticidade focal do tornozelo, pé, pulso e mão em doentes adultos após acidente vascular cerebral

BOTOX é um tratamento da espasticidade focal que só foi estudado em associação com os habituais regimes de tratamento e que não se destina a ser um substituto destas modalidades de tratamento. Não é provável que o BOTOX seja eficaz na melhoria da amplitude de movimentos de uma articulação afetada por uma contractura fixa.

BOTOX não deve ser utilizado para o tratamento da espasticidade do membro superior (mão e pulso) e do membro inferior (tornozelo e pé) em doentes adultos após AVC, caso não se preveja que a redução do tónus muscular resulte numa melhoria da função (p. ex. melhoria no andar) ou numa melhoria dos sintomas (p. ex. redução da dor) ou para facilitar o cuidado aos doentes. Na espasticidade do membro inferior, a melhoria da função ativa pode ser limitada caso o tratamento com BOTOX seja iniciado 2 anos ou mais após o AVC ou em doentes com espasticidade do tornozelo menos grave (Escala de Ashworth Modificada (MAS) < 3).

É necessário tomar precaução no tratamento de doentes adultos com espasticidade após AVC que tenham um risco aumentado de quedas.

BOTOX deve ser utilizado com precaução no tratamento da espasticidade focal do membro superior (pulso e mão) e do membro inferior (tornozelo e pé) em doentes idosos após AVC com co-morbilidades significativas e o tratamento só deve ser iniciado caso o benefício supere os potenciais riscos.

BOTOX só deve ser utilizado no tratamento da espasticidade focal do membro superior e/ou inferior após AVC depois de uma avaliação efetuada por profissionais de saúde com experiência no tratamento de reabilitação de doentes após acidente vascular cerebral.

Tem havido notificações espontâneas de morte (algumas vezes associada a pneumonia por aspiração) e notificações relativas à possível difusão da toxina para locais distantes do

local de administração em crianças com comorbilidades, predominantemente paralisia cerebral após o tratamento com toxina botulínica. Ver advertências na seção 4.4 "Uso pediátrico".

Blefarospasmo

A redução do pestanejar, após a injeção de toxina botulínica no músculo orbicular, pode conduzir a uma exposição da córnea, defeito epitelial persistente e úlceras da córnea, especialmente em doentes com perturbação a nível do VII nervo. Deve fazer-se um exame cuidadoso à sensibilidade da córnea nos olhos previamente operados, evitar a injeção na zona da pálpebra inferior para evitar o ectrópio e tratar vigorosamente qualquer lesão epitelial. Isto pode implicar o uso de gotas protetoras, pomadas, lentes de contacto moles terapêuticas ou a utilização de um penso ocular, ou outro meio para oclusão do olho.

Nos tecidos moles da pálpebra ocorrem equimoses com facilidade. Tal pode ser minimizado aplicando uma pressão suave no local da injeção imediatamente após a injeção.

Devido à atividade anticolinérgica da toxina botulínica, é necessário tomar precauções ao tratar doentes que corram o risco de desenvolver glaucoma de ângulo fechado, incluindo doentes com ângulos anatomicamente estreitos.

Distonia cervical

Os doentes com distonia cervical devem ser informados acerca da possibilidade de sentirem disfagia que pode ser muito ligeira, mas também grave. A disfagia pode persistir durante duas a três semanas após a injeção, embora tenha sido referida a sua duração até cinco meses após a injeção. Como consequência da disfagia existe o potencial para aspiração, dispneia e, ocasionalmente, necessidade de alimentação por sonda. Em casos raros foi notificada disfagia seguida de pneumonia por aspiração e morte.

A ocorrência de disfagia pode ser reduzida limitando a dose injetada no esternocleidomastoideu para menos de 100 Unidades. Foi referido que os doentes com menor massa muscular no pescoço, ou os doentes aos quais são administradas injeções bilaterais no esternocleidomastoideu, correm um maior risco de sofrer de disfagia. A disfagia é atribuída à dispersão da toxina na musculatura esofágica. Injeções no músculo elevador da omoplata podem estar associadas a um aumento do risco de infeção do trato respiratório superior e disfagia.

A disfagia pode contribuir para uma diminuição da ingestão de água e alimentos, o que consequentemente resulta numa perda de peso e desidratação. Doentes com disfagia subclínica podem ter um risco aumentado de sofrer de disfagia mais grave após uma injeção de BOTOX.

Enxaqueca crónica

A segurança e eficácia não foram estabelecidas na profilaxia das cefaleias em doentes com enxaqueca episódica (cefaleias durante <15 dias por mês) ou cefaleias do tipo tensão crónica. A segurança e a eficácia de BOTOX não foram estudadas em doentes com cefaleias por utilização excessiva de medicamentos (cefaleias secundárias).

AFEÇÕES DA BEXIGA

Ao efetuar uma cistoscopia, deverá instituir-se um suporte médico apropriado.

Em doentes não cateterizados, o volume residual de urina pós-micção deverá ser avaliado nas 2 semanas seguintes ao tratamento e periodicamente durante 12 semanas, conforme clinicamente apropriado. Os doentes deverão ser alertados para contactar o seu médico em caso de dificuldade na micção, uma vez que a cateterização poderá vir a ser necessária.

Bexiga hiperativa

Homens com bexiga hiperativa e sinais ou sintomas de obstrução urinária não devem ser tratados com BOTOX.

Incontinência urinária devido a hiperatividade neurogénica do músculo detrusor
Pode ocorrer disreflexia autónoma associada ao tratamento. Poderá ser necessária assistência médica imediata.

AFEÇÕES CUTÂNEAS E DOS ANEXOS CUTÂNEOS

Hiperidrose primária das axilas

Deve ser efetuado um exame físico do doente e conhecida a sua história clínica, realizando também exames adicionais específicos para excluir potenciais causas de hiperidrose secundária (p. ex. hipertiroidismo, feocromocitoma). Tal evitará o tratamento sintomático da hiperidrose sem o diagnóstico e/ou tratamento da doença subjacente.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Teoricamente, o efeito da toxina botulínica pode ser potenciado por antibióticos aminoglicosídicos ou espectinomicina, ou por outros medicamentos que interfiram na transmissão neuromuscular (p. ex., agentes bloqueadores neuromusculares).

O efeito da administração simultânea de diferentes serotipos da neurotoxina botulínica ou com alguns meses de intervalo entre eles, é desconhecido. A fraqueza neuromuscular excessiva pode ser exacerbada pela administração de outra toxina botulínica antes da resolução dos efeitos de uma toxina botulínica anteriormente administrada.

Não foram realizados estudos de interação. Não foram notificadas interações com significado clínico.

População pediátrica

Não foram realizados estudos de interação em crianças.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados do uso de toxina botulínica tipo A na mulher grávida.

Estudos em animais revelaram toxicidade na reprodução (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. O BOTOX não deve ser utilizado durante a gravidez nem em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos a não ser que seja claramente necessário.

Amamentação

Não existe informação sobre a excreção de BOTOX no leite humano. A utilização de BOTOX durante a amamentação não pode ser recomendada.

Fertilidade

Não existem dados de fertilidade adequados relativamente à utilização da toxina botulínica do tipo A em mulheres com potencial para engravidar. Os estudos em ratos machos e fêmeas mostraram redução da fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não se realizaram estudos acerca dos efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, BOTOX pode causar astenia, fraqueza muscular, tonturas e perturbações visuais, que podem afetar a condução e a utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Gerais

Em ensaios clínicos controlados, os eventos adversos considerados pelos investigadores como estando relacionados com o tratamento com BOTOX foram notificados em 35% dos doentes com blefarospasmo, 28% com distonia cervical, 8% com espasticidade pediátrica, 11% com hiperidrose primária das axilas, 16% com espasticidade focal dos membros superiores associada a AVC e 15% com espasticidade focal do membro inferior associada a AVC. Nos ensaios clínicos para a bexiga hiperativa a incidência foi de 26% com o primeiro tratamento e de 22% com o segundo tratamento. Nos ensaios clínicos para hiperatividade neurogénica do músculo detrusor em adultos, a incidência foi de 32% no primeiro tratamento, reduzindo para 18% no segundo tratamento. Em crianças com hiperatividade neurogénica do músculo detrusor a incidência foi de 6,2% com o primeiro tratamento. Nos ensaios clínicos para a enxaqueca crónica, a incidência foi de 26% com o primeiro tratamento, tendo diminuído para 11% com o segundo tratamento.

Geralmente, as reações adversas manifestam-se nos primeiros dias a seguir à injeção e, embora sejam, de um modo geral transitórios, podem persistir durante vários meses ou ainda mais tempo, em casos raros.

A fraqueza muscular local representa a ação farmacológica esperada da toxina botulínica no tecido muscular. No entanto, foi notificada fraqueza dos músculos adjacentes e/ou dos músculos afastados do local de injeção.

Como com qualquer procedimento que envolva injeção, tem-se verificado dor localizada, inflamação, parestesia, hipostesia, sensibilidade ao toque, tumefacção/edema, eritema, infeção localizada, hemorragia e/ou hematoma têm sido associados à injeção. A dor relacionada com a agulha e/ou ansiedade, pode resultar em resposta vasovagal, incluindo hipotensão sintomática transitória e síncope. Foram também notificados febre e síndrome gripal após injeções de toxina botulínica.

Os efeitos secundários encontram-se classificados de acordo com as seguintes categorias, dependendo da frequência com que ocorrem:

Muito Frequentes	afetam mais de 1 utilizador em 10
Frequentes	afetam 1 a 10 utilizadores em 100
Pouco Frequentes	afetam 1 a 10 utilizadores em 1.000
Raros	afetam até 1 a 10 utilizadores em 10.000
Muito raros	afetam menos de 1 utilizador em 10.000

Abaixo encontram-se as listas de efeitos secundários que variam dependendo da parte do corpo onde o BOTOX é injetado.

AFEÇÕES NEUROLÓGICAS

Espasticidade focal do membro inferior em doentes pediátricos

Classe de sistema de órgãos	Termo preferencial	Frequência
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea	Frequente
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Fraqueza muscular	Pouco frequente
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Entorse de ligamento, abrasão da pele	Frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Perturbação da marcha, dor no local de injeção	Frequente

Espasticidade focal do membro superior associada a AVC em adultos

Classe de sistema de órgãos	Termo preferencial	Frequência
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Frequente
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor nas extremidades, fraqueza muscular	Frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga, edema periférico	Frequente

Não foi observada qualquer diferença no perfil de segurança global com a administração de doses repetidas.

Espasticidade focal do membro inferior associada a AVC em adultos

Classe de sistema de órgãos	Termo preferencial	Frequência
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea	Frequente
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia, rigidez musculoesquelética, fraqueza muscular	Frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Edema periférico	Frequente
Traumatismos, intoxicações e complicações em procedimentos	Quedas	Frequente

Não foi observada qualquer diferença no perfil de segurança global com a administração de doses repetidas.

Blefarospasmo/espasmo hemifacial e distonias associadas

Classe de sistema de órgãos	Termo preferencial	Frequência
Doenças do sistema nervoso	Tonturas, paresia facial, paralisia facial	Pouco frequente
Afeções oculares	Ptose da pálpebra	Muito frequente
	Queratite ponteadas, lagoftalmia, olho seco, fotofobia, irritação ocular, aumento do lacrimejo	Frequente
	Queratite, ectrópio, diplopia, entrópio, perturbações visuais, visão turva	Pouco frequente
	Edema da pálpebra	Rara
	Queratite ulcerativa, defeito no	Muito raro

	epitélio da córnea, perfuração da córnea	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Equimose	Frequente
	Erupção cutânea/dermatite	Pouco frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Irritação, edema da face	Frequente
	Fadiga	Pouco frequente

Distonia Cervical

Classe de sistema de órgãos	Termo preferencial	Frequência
Infeções e Infestações	Rinite, infecção do trato respiratório superior	Frequente
Doenças do sistema nervoso	Tonturas, hipertonia, hipostesia, sonolência, cefaleias	Frequente
Afeções oculares	Diplopia, ptose da pálpebra	Pouco frequente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia, disfonia	Pouco frequente
Doenças gastrointestinais	Disfagia	Muito frequente
	Boca seca, náuseas	Frequente
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Fraqueza muscular	Muito frequente
	Rigidez musculoesquelética, dor	Frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor	Muito frequente
	Astenia, doença do tipo gripal, mal-estar geral	Frequente
	Pirexia	Pouco frequente

Enxaqueca crónica

Classe de sistema de órgãos	Termo preferencial	Frequência
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias, enxaqueca incluindo agravamento da enxaqueca, paresia facial	Frequente
Afeções oculares	Ptose da pálpebra	Frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido, erupção cutânea	Frequente
	Dor na pele	Pouco frequente
Afeções musculoesqueléticas e	Dor no pescoço, mialgia, dor	Frequente

dos tecidos conjuntivos	musculosquelética, rigidez musculosquelética, espasmos musculares, tensão muscular, fraqueza muscular	
	Dor no maxilar	Pouco frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor no local da injeção	Frequente
Doenças gastrointestinais	Disfagia	Pouco frequente

A taxa de interrupção do tratamento devido a acontecimentos adversos nestes ensaios de fase 3 foi de 3,8% com BOTOX vs. 1,2% com placebo.

AFEÇÕES DA BEXIGA

Bexiga hiperativa

Classe de sistema de órgãos	Termo preferencial	Frequência
Infecções e infestações	Infeção das vias urinárias	Muito frequente
	Bacteriúria	Frequente
Doenças renais e urinárias	Disúria	Muito frequente
	Retenção urinária, polaquiúria, leucocitúria	Frequente
Exames complementares de diagnóstico	Volume residual de urina*	Frequente

*volume residual de urina pós-micção elevado (PVR) que não necessita de cateterização

As reações adversas relacionadas com o procedimento que ocorreram frequentemente foram disúria e hematúria.

Foi iniciada cateterização limpa intermitente em 6,5% dos doentes após o tratamento com BOTOX 100 Unidades versus 0,4% no grupo placebo.

Dos 1242 doentes dos estudos clínicos controlados com placebo, 41,4% dos doentes (n=514) tinham ≥ 65 anos e 14,7% (n=182) tinham ≥ 75 anos. Nestes estudos não foram observadas diferenças no perfil de segurança após o tratamento com BOTOX entre os doentes com ≥ 65 anos em comparação com os doentes com <65 anos, com a exceção da infeção das vias urinárias, onde a incidência foi superior nos doentes idosos em ambos os grupos, placebo e BOTOX, em comparação com doentes mais novos.

Não foram observadas diferenças no perfil de segurança com a utilização de doses repetidas.

Incontinência urinária por hiperatividade neurogénica do músculo detrusor em adultos

Classe de sistemas de órgãos	Termo preferencial	Frequência
Infeções e infestações	Infeção das vias urinárias a,b, bacteriuria b	Muito frequente
Exames complementares de diagnóstico	Volume residual de urina**b	Muito frequente
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia a	Frequente
Doenças gastrointestinais	Obstipação a	Frequente
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Fraqueza muscular a, espasmo muscular a	Frequente
Doenças renais e urinárias	Retenção urinária a,b	Muito frequente
	Hematúria*a,b, disúria*a,b, divertículo na bexiga a	Frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga a, perturbação da marcha a	Frequente
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Disreflexia autónoma*a, queda a	Frequente

* reações adversas relacionadas com o procedimento

** PVR elevado que não requer cateterismo

a Reações adversas que ocorreram nos ensaios clínicos de Fase 2 e ensaios clínicos piloto de Fase 3

b Reações adversas que ocorreram no estudo pós-aprovação de BOTOX 100 U em doentes com EM não cateterizados no início do estudo

Nos ensaios clínicos, foram notificados casos de infeção das vias urinárias em 49,2% dos doentes tratados com 200 Unidades de BOTOX e em 35,7% dos doentes tratados com placebo (53,0% dos doentes com esclerose múltipla tratados com 200 Unidades vs. 29,3% tratados com placebo; 45,4% dos doentes com lesão da espinal medula tratados com 200 Unidades vs. 41,7% tratados com placebo). Foram notificados casos de retenção urinária em 17,2% dos doentes tratados com 200 Unidades de BOTOX e em 2,9% dos doentes tratados com placebo (28,8% dos doentes com esclerose múltipla tratados com 200 Unidades vs. 4,5% tratados com placebo; 5,4% dos doentes com lesão da espinal medula tratados com 200 Unidades vs. 1,4% tratados com placebo).

Não foi observada qualquer alteração no tipo de reações adversas com repetição da dose.

Não foi observada diferença na taxa de exacerbação anual da esclerose múltipla (EM) (ou seja, número de acontecimentos de exacerbação de EM por doente-ano) (BOTOX=0,23, placebo=0,20) nos doentes com EM recrutados nos estudos piloto, nem nos doentes do estudo pós-aprovação de BOTOX 100 Unidades realizado em doentes com EM não cateterizados no início do estudo (BOTOX=0, placebo=0,07).

Nos estudos de referência, entre os doentes não cateterizados antes do tratamento, a cateterização foi iniciada em 38,9% dos doentes após o tratamento com BOTOX 200 Unidades vs. 17,3% com placebo.

No estudo pós-aprovação de BOTOX 100 Unidades realizado em doentes com EM não cateterizados no início do estudo, o cateterismo foi iniciado em 15,2% dos doentes após o tratamento com BOTOX 100 Unidades versus 2,6% dos doentes com placebo (consultar a Secção 5.1).

Hiperatividade neurogénica do músculo detrusor em crianças

Classe de sistemas de órgãos	Termo preferencial	Frequência
Infeções e infestações	Bacteriúria	Muito frequentes
	Infeção do trato urinário, leucocitúria	Frequentes
Doenças renais e urinárias	Hematúria, dor na bexiga*	Frequentes

* reação adversa relacionadas com o procedimento

Não foi observada alteração do tipo de reação adversa com a administração repetida.

AFEÇÕES CUTÂNEAS E DOS ANEXOS CUTÂNEOS

Hiperidrose primária da axila

Classe de sistemas de órgãos	Termo preferencial	Frequência
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias, parestesia	Frequente
Vasculopatias	Afrontamentos	Frequente
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Pouco frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Hiperidrose (sudação não axilar), alteração do odor da pele, prurido, nódulos subcutâneos, alopecia	Frequente
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor nas extremidades	Frequente
	Fraqueza muscular, mialgia, artropatia	Pouco frequente

Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor no local da injeção	Muito frequente
	Dor, edema no local da injeção, hemorragia no local da injeção, hipersensibilidade no local da injeção, irritação no local da injeção, astenia, reações no local da injeção	Frequente

No tratamento da hiperidrose primária das axilas, foi notificado um aumento da sudorese não axilar em 4,5% dos doentes durante 1 mês após a injeção e não demonstrou qualquer padrão em relação aos locais anatómicos afetados. Observou-se resolução em aproximadamente 30% dos doentes no espaço de quatro meses.

Foi também notificada pouco frequentemente (0,7%) fraqueza dos braços ligeira e transitória, a qual não exigiu tratamento, sendo a sua recuperação sem sequelas. Este acontecimento adverso poderá estar relacionado com o tratamento, com a técnica de injeção ou ambos. Nos acontecimentos pouco frequentes de notificação de fraqueza muscular, pode ser considerada a realização de um exame neurológico. É também aconselhável uma reavaliação da técnica de injeção antes da injeção seguinte, para assegurar a colocação adequada das injeções intradérmicas.

Num estudo de segurança não controlado com BOTOX (50 Unidades por axila) em doentes pediátricos com idades entre os 12 e os 17 anos (n= 144), ocorreram reações adversas em mais do que um único doente (em cada 2 doentes) as quais incluíram dor no local da injeção e hiperidrose (sudação não axilar).

Informação adicional

A lista seguinte inclui reações adversas ou outros eventos clinicamente relevantes que foram notificados desde o início da comercialização do medicamento, independentemente da indicação e adicionalmente aos indicados na secção 4.4 (Advertências e precauções especiais de utilização) e na secção 4.8 (Efeitos indesejáveis);

Classe de sistemas de órgãos	Termo preferencial
Doenças do sistema imunitário	Anafilaxia, angioedema, doença do soro, urticária
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia
Doenças do sistema nervoso	Plexopatia braquial, disfonia, disartria, paresia facial, hipostesia, fraqueza muscular, miastenia gravis, neuropatia periférica, parestesia, radiculopatia, convulsões, síncope, paralisia facial
Afeções oculares	Glaucoma de ângulo-fechado (para o tratamento do blefarospasmo), estrabismo, visão turva, perturbação da visão, olho seco (associado a injeções perioculares), edema da pálpebra
Afeções do ouvido e do labirinto	Hipoacusia, acufenos, vertigens
Cardiopatias	Arritmia, enfarte do miocárdio
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pneumonia por aspiração (algumas com desfecho fatal), dispneia, depressão respiratória, insuficiência respiratória
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal, diarreia, obstipação, boca seca, disfagia, náuseas, vômitos
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia, dermatite psoriasiforme, eritema multiforme, hiperidrose, madarose, prurido, erupção cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Atrofia muscular, mialgia, espasmos musculares/contrações musculares involuntárias em músculos localizados
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Desnervação/atrofia, mal-estar geral, pirexia

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
 (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:
 Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
 Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
 1749-004 Lisboa
 Tel: +351 21 798 73 73
 Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem com BOTOX é um termo relativo e depende da dose, local de injeção e propriedades do tecido circundante. Não foram descritos casos de toxicidade sistémica resultante de injeção accidental de BOTOX. Doses excessivas podem causar paralisia neuromuscular local ou distante, generalizada e profunda.

Não foram reportados casos de ingestão de BOTOX.

Os sinais e sintomas de sobredosagem não se tornam aparentes imediatamente após a injeção. Em caso de injeção ou ingestão accidentais, ou suspeita de sobredosagem, o doente deve ser monitorizado durante várias semanas, para o caso de aparecimento de sinais e sintomas progressivos de fraqueza muscular, que podem ser locais ou distantes do local de injeção e que podem incluir ptose, diplopia, disfagia, disartria, fraqueza generalizada ou falência respiratória. Estes doentes devem ser considerados para avaliação médica adicional e deve ser imediatamente instituída uma terapêutica medicamentosa apropriada, que poderá incluir a hospitalização.

Se os músculos da orofaringe e do esófago são afetados, pode ocorrer aspiração que por sua vez pode conduzir ao desenvolvimento de pneumonia por aspiração. Se os músculos respiratórios ficarem paralisados ou muito enfraquecidos será necessário recorrer à intubação e à respiração assistida até à recuperação do doente, podendo haver necessidade de efetuar uma traqueotomia e ventilação mecânica prolongada em adição a outras medidas gerais de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.3.2 Sistema Nervoso Central. Relaxantes musculares. Ação periférica. Código ATC: M03AX01; D11AX

Mecanismo de ação

A toxina botulínica do tipo A bloqueia a libertação periférica da acetilcolina nas terminações nervosas colinérgicas pré-sinápticas clivando a SNAP-25, uma proteína integral para uma ligação bem sucedida e libertação da acetilcolina das vesículas localizadas dentro das terminações nervosas.

Efeito farmacodinâmico

Após a injeção, verifica-se uma ligação inicial rápida de elevada afinidade da toxina aos recetores específicos da superfície celular. Segue-se depois a transferência da toxina através da membrana plasmática via endocitose mediada por recetor. Por último, a toxina é libertada no citosol. Este último processo é acompanhado pela inibição progressiva da libertação da acetilcolina; os sinais clínicos são manifestados ao fim de 2 a 3 dias, sendo o seu efeito máximo observado ao fim de 5 a 6 semanas após a injeção. A evidência clínica sugere que o BOTOX reduz a dor e a inflamação neurogénica e aumenta os limiares da dor por aquecimento cutâneo num modelo de sensibilização induzida pela capsaicina no trigémeo.

A recuperação após injeção intramuscular verifica-se normalmente num período de 12 semanas após a injeção, à medida que novos terminais nervosos se desenvolvem e se voltam a ligar às placas terminais. Após injeção intradérmica, em que o alvo é as glândulas sudoríparas écrinas, o efeito durou em média 7,5 meses após a primeira injeção nos doentes tratados com 50 Unidades por axila. Contudo, em 27,5% dos doentes a duração do efeito foi de um ano ou mais. Não foi estudada a recuperação dos terminais nervosos simpáticos que enervam as glândulas sudoríparas após injeção intradérmica com BOTOX.

Após a injeção no músculo detrusor, o BOTOX afeta as vias eferentes da atividade do detrusor através da inibição da libertação de acetilcolina. Adicionalmente, o BOTOX pode inibir os neurotransmissores aferentes e as vias sensoriais.

Eficácia clínica e segurança

AFEÇÕES NEUROLÓGICAS

Espasticidade focal do membro superior em doentes pediátricos

A eficácia e segurança de Botox no tratamento da espasticidade dos membros superiores em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 2 anos foi avaliada num estudo aleatorizado, multicêntrico, de dupla ocultação, controlado por placebo. O estudo incluiu 234 doentes pediátricos (77 BOTOX 6 Unidades/kg, 78 BOTOX 3 Unidades/kg e 79 placebo) com espasticidade dos membros superiores devida a paralisia cerebral (87%) ou AVC (13%) e MAS basal do cotovelo ou pulso de pelo menos 2. Uma dose total de 3 Unidades/kg (máximo 100 Unidades) ou 6 Unidades/kg (máximo 200 Unidades) ou placebo foi injetada por via intramuscular e dividida entre os músculos do cotovelo ou pulso e dedos. Todos os doentes receberam terapêutica ocupacional padrão. Foi necessária a utilização de técnicas de orientação electromiográfica, estimulação de nervos ou ultrassonografia para auxiliar na localização apropriada dos músculos para injeção. O resultado primário foi a média da alteração dos valores basais de MAS do principal grupo de músculos (cotovelo ou pulso) às semanas 4 e 6 e o endpoint secundário principal foi a média de "Clinical Global Impression of Overall Change by Physician" (CGI) às semanas 4 e 6. O "Goal Attainment Scale" (GAS) pelo médico para objetivos ativos e

passivos foi avaliado como endpoint secundário às semanas 8 e 12. Os doentes foram seguidos por 12 semanas.

Os doentes elegíveis foram incluídos numa extensão de estudo aberto, no qual receberam até cinco tratamentos com doses até 10 Unidades/kg (máximo 340 Unidades), ao tratar os membros inferiores em associação com os membros superiores.

Foram demonstradas melhorias estatisticamente significativas comparativamente com o placebo em doentes tratados com BOTOX 3 e 6 Unidades/kg para o resultado primário e em todos os pontos até à semana 12. A melhoria no índice MAS foi semelhante para ambos os grupos de tratamento com BOTOX. No entanto, em nenhum dos pontos a diferença para o placebo foi ≥ 1 do MAS. Ver tabela abaixo. A análise da resposta do efeito de tratamento variou aproximadamente em 10-20%.

Resultados de eficácia primária e secundária

	Botox 3 Unidades/kg (N=78)	Botox 6 Unidades/kg (N=77)	Placebo (N=79)
Alteração média no MAS a partir da linha de base no principal grupo de músculos (Cotovelo e Pulso) (a)			
Média das semanas 4 e 6	-1,92*	-1,87*	-1,21*
Índice CGI médio (b)			
Média das semanas 4 e 6	1,88	1,87	1,66
Índice GAS médio (c)			
...Objetivos passivos à semana 8	0.23	0.30	0.06
Objetivos passivos à semana 12	0.31	0.71*	0.11
Objetivos ativos à semana 8	0.12	0.11	0.21
Objectivos ativos à semana 12	0.26	0.49	0.52
Alteração média a partir da linha de base no Índice FPS	N=11	N=11	N=18

(d)			
Semana 4	-4.91	-3.17	-3.55
Semana 6	-3.12	-2.53	-3.27

* Diferença estatisticamente significativa do placebo ($p < 0,05$)

(a) O MAS é uma escala de 6 pontos (0 [sem aumento do tônus muscular], 1, 1+, 2, 3 e 4 [membro rígido na flexão ou extensão] que mede a força necessária para movimentar uma extremidade junto de uma articulação, com uma redução no índice representando melhoria da espasticidade.

(b) O CGI avaliou a resposta ao tratamento em termos de como o doente fazia a sua vida usando uma escala de 9 pontos (-4= agravamento muito marcado a +4= melhoria muito marcada).

(c) O GAS é uma escala de 6 pontos (-3 [pior que no início]), -2 [igual ao inicial], -1 [inferior ao esperado], 0 [objetivo esperado], +1 [algo superior ao esperado], +2 [muito superior ao esperado]).

(d) A dor foi avaliada em participantes com idade igual ou superior a 4 anos e com um índice de dor > 0 na linha de base usando uma Escala de Faces de Dor (Facial Pain Scale, FPS: 0= sem dor a 10= muita dor).

Espasticidade focal do membro inferior em doentes pediátricos

A eficácia e segurança de BOTOX no tratamento da espasticidade do membro inferior em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 2 anos foi avaliada num estudo aleatorizado, multicêntrico, de dupla ocultação, controlado por placebo. O estudo incluiu 384 doentes pediátricos (128 BOTOX 8 Unidades/kg, 126 BOTOX 4 Unidades/Kg) e 128 placebo) com espasticidade do membro inferior devido a paralisia cerebral e índice do tornozelo de pelo menos 2. Uma dose total de 4 Unidades/kg (máximo 150 Unidades) ou 8 Unidades/kg (máximo 300 Unidades) ou placebo foi injetada por via intramuscular e dividida entre o gastrocnémio, soléu e tibial posterior. Todos os doentes receberam terapia física padronizada. A utilização de técnicas de orientação electromiografica, estimulação nervosa ou ultrassonografia foi necessária para auxiliar na localização adequada dos músculos para injeção. O resultado primário foi a média da alteração a partir da linha de base do índice MAS do tornozelo às semanas 4 e 6, e o resultado secundário principal foi a média de CGI às semanas 4 e 6. O GAS avaliado pelo médico para objetivos funcionais ativos e passivos foi o resultado secundário às semanas 8 e 12. A marcha foi avaliada usando o Edinburgh Visual Gait (EVG) às semanas 8 e 12 num subgrupo de doentes. Os doentes foram seguidos por 12 semanas.

Os doentes elegíveis puderam entrar num estudo de extensão aberto, no qual receberam até cinco tratamentos com doses até 10 Unidades/kg (máximo 340 Unidades), quando tratados a mais do que um membro.

Foram demonstradas melhorias estatisticamente significativas comparativamente com o placebo em doentes tratados com BOTOX 4 e 8 Unidades/kg para o resultado primário e na maioria dos pontos de avaliação até à semana 12. A melhoria no índice MAS foi semelhante em ambos os grupos de tratamento com BOTOX. No entanto em nenhum dos

pontos a diferença para o placebo foi ≥ 1 pontos do MAS. A análise da resposta do efeito de tratamento foi inferior a 15% em todos os pontos.

Resultados de eficácia primária e secundária

	Botox 4 Unidades/kg (N=125)	Botox 8 Unidades/kg (N=127)	Placebo (N=129)
Alteração média a partir da linha de base no MAS do Flexor Plantar (a)			
Média das semanas 4 e 6	-1,01*	-1,06*	-0,80
Índice CGI médio (b)			
Média das semanas 4 e 6	1,49	1,65*	1,36
Índice GAS médio (c)			
Objetivos passivos à semana 8	0,18*	0,19*	-0,26
Objetivos passivos à semana 12	0,27	0,40*	0,00
Objetivos ativos à semana 8	-0,03*	0,10*	-0,31
Objetivos ativos à semana 12	0,09	0,37*	-0,12
Alteração média desde a avaliação inicial no Índice EVG (d)			
Semana 8	-2,11	-3,12*	-0,86
Semana 12	-2,07	-2,57	-1,68

* Diferença estatisticamente significativa do placebo ($p < 0,05$)

(a) O MAS é uma escala de 6 pontos (0 [sem aumento do tônus muscular], 1, 1+, 2, 3 e 4 [membro rígido na flexão ou extensão] que mede a força necessária para movimentar uma extremidade junto de uma articulação, com uma redução no índice representando melhoria da espasticidade.

(b) O CGI avaliou a resposta ao tratamento em termos de como o doente fazia a sua vida usando uma escala de 9 pontos (-4= agravamento muito marcado a +4= melhoria muito marcada).

(c) O GAS é uma escala de 6 pontos (-3 [pior que no início]), -2 [igual ao inicial], -1 [inferior ao esperado], 0 [objetivo esperado], +1 [algo superior ao esperado], +2 [muito superior ao esperado]).

(d) O EVG é uma escala de 11 itens que avalia a marcha com base nas fases de apoio do pé (5 itens), apoio do joelho (2 itens), balanço do pé (2 itens) e balanço do joelho (2

itens), utilizando uma escala ordinal de 3 pontos (0 [normal], 1 [flexão 1 ou extensão 1] e 2 [flexão 2 ou extensão 2] para cada item, respetivamente).

Em doentes pediátricos com espasticidade do membro inferior com espécimes analisados de um estudo de fase 3 e o estudo de extensão aberto, desenvolveram-se anticorpos neutralizantes em 2 dos 264 doentes (0.8%) tratados com BOTOX por até 5 ciclos de tratamento. Ambos os doentes continuaram a experimentar benefícios clínicos após tratamentos subsequentes com BOTOX.

Espasticidade focal dos membros superiores associada a AVC em adultos

A eficácia e segurança de BOTOX no tratamento da espasticidade dos membros superiores em adultos foi avaliada num estudo aleatorizado, multicêntrico, de dupla ocultação e controlado por placebo.

Este estudo incluiu 126 doentes adultos (64 BOTOX e 62 placebo) com espasticidade dos membros superiores (índice de Ashworth de pelo menos 3 para o tônus do flexor do pulso e de pelo menos 2 para o tônus do flexor dos dedos) e que tiveram um AVC há pelo menos 6 meses. Foram administradas injeções de BOTOX (uma dose total de 200 Unidades a 240 Unidades) ou de placebo por via intramuscular no flexor profundo dos dedos, no flexor superficial dos dedos, no flexor radial do carpo, no flexor ulnar do carpo e, se necessário, no adutor do polegar e no flexor longo do polegar. A utilização de EMG/estimulação nervosa foi recomendada para auxiliar na localização do músculo correto para a injeção. Os doentes foram seguidos durante 12 semanas.

O objetivo primário de eficácia foi o tônus muscular dos flexores do pulso à semana 6, conforme medido pelo índice de Ashworth. Os objetivos secundários principais incluíram a Avaliação Clínica Global, o tônus muscular dos flexores dos dedos e o tônus dos flexores do polegar à semana 6. Os resultados do estudo relativamente ao objetivo primária e aos objetivos secundários principais são apresentados na tabela abaixo.

Resultados dos objetivos primário e secundários de eficácia à semana 6

	BOTOX 200 a 240 Unidades (N=64)	Placebo (N=62)
Alteração média desde a avaliação inicial no tônus muscular do flexor do pulso na escala de Ashworth (a)	-1,7*	-0,5
Avaliação Clínica Global média da resposta ao tratamento (b)	1,8*	0,6
Alteração média desde a avaliação inicial no tônus muscular do flexor dos dedos na escala de Ashworth (a)	-1,3*	-0,5
Alteração média desde a avaliação inicial no tônus muscular do flexor do polegar na escala de Ashworth (a)	-1,66*	-0,48

* Diferença estatisticamente significativa do placebo ($p < 0,05$)

(a) A escala de Ashworth é uma escala de 5 pontos (0 [sem aumento no tônus muscular], 1, 2, 3 e 4 [membro rígido em flexão ou extensão]) que mede a força necessária para movimentar uma extremidade junto de uma articulação, sendo que uma redução no índice representa uma melhoria da espasticidade.

(b) A Avaliação Clínica Global avaliou a resposta ao tratamento em termos de como o doente fazia a sua vida usando uma escala de -4 = agravamento muito marcado a +4 = melhoria muito marcada.

Espasticidade focal dos membros inferiores associada a AVC em adultos

A segurança e a eficácia de BOTOX no tratamento da espasticidade dos membros inferiores foi avaliada num estudo aleatorizado, multicêntrico, com dupla ocultação, controlado com placebo, que incluiu 468 doentes após AVC (233 com BOTOX e 235 com placebo) com espasticidade do tornozelo (Escala de Ashworth Modificada (MAS) do tornozelo de 3, pelo menos), os quais tiveram o AVC há 3 meses, pelo menos. O BOTOX 300 a 400 Unidades ou o placebo foram injetados por via intramuscular obrigatoriamente nos músculos gastrocnémio, sóleo e tibial posterior e opcionalmente noutros músculos incluindo o flexor longo do hálux, o flexor longo dos dedos, o flexor breve dos dedos, o extensor do hálux e reto femoral. A variável de eficácia primária foi a média da alteração relativa aos valores iniciais do resultado no tornozelo da MAS nas semanas 4 e 6 e variável de eficácia secundária foi a média da CGI (Avaliação Clínica Global da Resposta) nas semanas 4 e 6. Foram demonstradas diferenças clínicas e estatisticamente significativas do BOTOX em relação ao placebo nas variáveis principais de eficácia da MAS e da medida secundária principal da CGI, apresentadas na tabela abaixo. Relativamente à variável primária dos resultados no tornozelo da MAS nas semanas 4 e 6, não se observaram melhorias relativamente aos valores iniciais nos doentes com 65 ou mais anos de idade no grupo do BOTOX comparativamente com placebo, provavelmente devido ao pequeno número de doentes.

Variáveis de Eficácia Principais Primárias e Secundárias

	BOTOX® 300 a 400 Undades (ITT) (N=233)	Placebo (N=235)
Alterações médias a partir da linha de base nos Flexores Plantares do Tornozelo na escala MAS		
Média dos resultados na Semanas 4 e 6	-0,8*	-0,6
Média da Avaliação Clínica Global pelo Investigador		
Média dos resultados na Semanas 4 e 6	0,9*	0,7
Alterações médias nos Flexores dos dedos do pé na escala MAS		
FHaL Média nas semanas 4 e 6	-1,02*	-0,6
FDL Média nas semanas 4 e 6	-0,88	- 0,77
Alterações médias a partir da linha de base nos Flexores Plantares do Tornozelo na escala MAS	≥65 anos N=60	≥65 anos N=64
Média dos resultados na Semanas 4 e 6	-0,7	-0,7

* Significativamente diferente do placebo ($p<0,05$)

Foi realizado um outro estudo clínico multicêntrico, de Fase 3, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo, em doentes adultos após AVC com espasticidade do membro inferior que afeta o tornozelo. No total, foram distribuídos aleatoriamente 120 doentes para receberem BOTOX (n=58) (dose total de 300 Unidades), ou placebo (n=62). Este estudo foi realizado exclusivamente em doentes Japoneses com Escala de Ashworth Modificada (MAS) ≥ 3 , os quais tiveram um acidente vascular cerebral em média há 6,5 anos.

Foi observada uma melhoria significativa em comparação com o placebo no resultado primário no que diz respeito às alterações gerais considerando os valores iniciais até à semana 12 no resultado para o tornozelo da MAS, o qual foi calculado utilizando a área sob a curva (AUC). Foram também observadas melhorias significativas em comparação com o placebo na alteração média considerando os valores iniciais no resultado para o tornozelo da MAS nas visitas individuais pós-tratamento nas semanas 4, 6 e 8. A proporção de doentes que reponderam ao tratamento (doentes com, pelo menos, 1 grau de melhoria) foi também significativamente superior em relação aos doentes tratados com placebo nessas visitas.

O tratamento com BOTOX foi também associado a um aumento significativo na impressão clínica global do investigador (CGI) no que diz respeito à incapacidade funcional (resultado secundário, sem ajuste de multiplicidade), em comparação com o

placebo. Não houve melhoria com significado clínico na função medida pela Physician Rating Scale (PRS) na velocidade da marcha.

Os resultados do estudo de fase 3 encontram-se abaixo apresentados:

Resultados primários e secundários chave de eficácia:

	BOTOX (N=58)	Placebo (N=62)	Valor de p
AUC média no resultado MAS			
AUC (dia 0 a semana 12)	-8,5	-5,1	0,006
Alteração média em relação aos valores iniciais no resultado MAS			
Valores iniciais	3,28	3,24	
Semana 1	-0,61	-0,52	0,222
Semana 4	-0,88	-0,43	< 0,001
Semana 6	-0,91	-0,47	< 0,001
Semana 8	-0,82	-0,43	< 0,001
Semana 12	-0,56	-0,40	0,240
Percentagem de doentes que responderam*			
Semana 1	52,6%	38,7%	0,128
Semana 4	67,9%	30,6%	< 0,001
Semana 6	68,4%	36,1%	< 0,001
Semana 8	66,7%	32,8%	< 0,001
Semana 12	44,4%	34,4%	0,272

*Doentes com, pelo menos, 1 grau de melhoria em relação aos valores iniciais no resultado MAS

Foi observada uma resposta consistente com o tratamento repetido.

Enxaqueca crónica

O BOTOX bloqueia a libertação de neurotransmissores associados à génese da dor. O mecanismo de ação do BOTOX no alívio dos sintomas associados à enxaqueca crónica não se encontra totalmente estabelecido. Os estudos farmacodinâmicos pré-clínicos e clínicos sugerem que o BOTOX suprime a sensibilização periférica, inibindo possivelmente também a sensibilização central.

A tabela seguinte apresenta os resultados principais alcançados decorrentes da análise global da eficácia após dois tratamentos com BOTOX administrados com um intervalo de 12 semanas, em dois ensaios clínicos de fase 3 em doentes com enxaqueca crónica, os quais durante um período inicial de 28 dias tiveram, pelo menos, 4 episódios e ≥ 15 dias com cefaleias (com, pelo menos, 4 horas de cefaleias contínuas), sendo pelo menos 50% dos dias com cefaleias, dias com enxaqueca/enxaqueca provável:

Alteração média face aos valores iniciais à 24ª Semana	BOTOX N=688	Placebo N=696	Valor de p
Frequência dos dias com cefaleias	-8,4	-6,6	p<0,001
Frequência dos dias com cefaleias moderadas/graves	-7,7	-5,8	p<0,001
Frequência dos dias com enxaqueca/enxaqueca provável	-8,2	-6,2	p<0,001
% de doentes com redução de 50% dos dias com cefaleias	47%	35%	p<0,001
Total cumulativo de horas com cefaleias em dias de cefaleias	-120	-80	p<0,001
Frequência dos episódios de cefaleias	-5,2	-4,9	p=0,009
Pontuações no Teste HIT-6 (Impacto Total das Cefaleias)	-4,8	-2,4	p<0,001

Embora os estudos não tenham tido poder estatístico suficiente para mostrarem as diferenças entre subgrupos, o efeito do tratamento foi aparentemente menor no subgrupo de doentes do sexo masculino (N=188) e de raça não-caucasiana (N= 137) do que em toda a população em estudo.

AFEÇÕES DA BEXIGA

Bexiga hiperativa

Foram realizados dois estudos clínicos multicêntricos de Fase 3, aleatorizados, com dupla ocultação, controlados com placebo, durante 24 semanas, em doentes com bexiga hiperativa com sintomas de incontinência, urgência e frequência urinária. No total, foram recrutados 1105 doentes, cujos sintomas não foram controlados de forma adequada com pelo menos uma terapêutica anticolinérgica (resposta inadequada ou efeitos indesejáveis intoleráveis) para receberem BOTOX 100 Unidades (n=557), ou placebo (n=548).

Em ambos os estudos, foram observadas melhorias significativas em comparação com o placebo, na variável de eficácia primária relativa à alteração dos valores iniciais da frequência dos episódios de incontinência urinária a favor de BOTOX (100 Unidades) no primeiro ponto temporal de eficácia primária na semana 12 (os valores iniciais foram 5,49 para o BOTOX e 5,39 para o placebo), incluindo a percentagem de doentes sem episódios de incontinência. Utilizando a Escala de Benefício do Tratamento, a percentagem de doentes que notificaram uma resposta positiva ao tratamento (“grande melhoria” ou “melhoria” da sua condição) foi significativamente superior no grupo BOTOX em comparação com o grupo placebo em ambos os estudos. Foram também observadas melhorias significativas na frequência da micção, episódios de urgência e noctúria em comparação com o placebo. O volume de urina por micção foi também significativamente superior. Foram também observadas melhorias significativas em todos os sintomas OAB a partir da semana 2.

O tratamento com BOTOX foi associado a melhorias significativas em relação ao placebo na qualidade de vida relacionada com a saúde medida pelo questionário de Avaliação da Qualidade de Vida com Incontinência (I-QOL) (incluindo comportamento

de restrição, impacto psicossocial e embaraço social), e pelo King's Health Questionnaire (KHQ) (incluindo o impacto da incontinência, limitações da situação, limitações sociais, limitações físicas, relações pessoais, emoções, sono/energia e gravidade/medidas para enfrentar a situação).

Não foram observadas diferenças na eficácia entre doentes com ≥ 65 anos em comparação com os doentes com <65 anos após o tratamento com BOTOX.

Os resultados dos estudos piloto globais encontram-se abaixo apresentados:

Resultados primários e secundários em relação ao valor inicial e alteração em relação ao valor inicial nos Estudos Piloto Globais:

	Botox 100 Unidades (N=557)	Placebo (N=548)	Valores de p
Frequência Diária dos Episódios de Incontinência Urinária*			
Média inicial	5,49	5,39	
Alteração Média na Semana 2	-2,85	-1,21	< 0,001
Alteração Média na Semana 6	-3,11	-1,22	< 0,001
Alteração Média na Semana 12a	-2,80	-0,95	< 0,001
Percentagem com Resposta Positiva ao Tratamento utilizando a Escala de Benefício do Tratamento (%)			
Semana 2	64,4	34,7	< 0,001
Semana 6	68,1	32,8	< 0,001
Semana 12a	61,8	28,0	< 0,001
Frequência Diária de Episódios de Micção			
Média inicial	11,99	11,48	
Alteração Média na Semana 2	-1,53	-0,78	< 0,001
Alteração Média na Semana 6	-2,18	-0,97	< 0,001
Alteração Média na Semana 12b	-2,35	-0,87	< 0,001
Frequência Diária de Episódios de Urgência			
Média inicial	8,82	8,31	
Alteração Média na Semana 2	-2,89	-1,35	< 0,001
Alteração Média na Semana 6	-3,56	-1,40	< 0,001
Alteração Média na Semana 12b	-3,30	-1,23	< 0,001
Resultado Total da Qualidade de Vida em Caso de Incontinência			
Média inicial	34,1	34,7	
Alteração Média na Semana 12bc	+22,5	+6,6	< 0,001
King's Health Questionnaire: Limitação da Situação			

Média inicial	65,4	61,2	
Alteração Média na Semana 12bc	-25,4	-3,7	< 0,001
King's Health Questionnaire:			
Limitação Social			
Média inicial	44,8	42,4	
Alteração Média na Semana 12bc	-16,8	-2,5	< 0,001

* A percentagem de doentes sem incontinência na semana 12 foi de 27,1% para o grupo Botox e de 8,4% para o grupo placebo. As proporções que alcançaram reduções de, pelo menos, 75% e 50% em relação aos valores iniciais, em episódios de incontinência urinária, foram de 46,0% e 60,5% no grupo Botox em comparação com 17,7% e 31,0% no grupo placebo, respetivamente.

a Resultados coprimários

b Resultados secundários

c A alteração minimamente importante pré-definida em relação aos valores iniciais foi de +10 pontos na I-QOL e -5 pontos na KHQ

A duração média da resposta após o tratamento com BOTOX, tendo em consideração o pedido do doente para um novo tratamento, foi de 166 dias (~24 semanas). A duração média da resposta, com base no pedido do doente para repetição do tratamento, nos doentes que continuaram na extensão aberta do estudo e receberam apenas tratamentos com BOTOX 100 Unidades (N=438), foi de 212 dias (~30 semanas).

Apesar de apenas ter sido estudado um número limitado de doentes homens (n=135, 12,2%), com <40 anos (n=88, 8,0%), não-Caucasianos (n=101, 9,1%) nos dois estudos clínicos de Fase III, os dados destes subgrupos foram favoráveis ao efeito positivo do tratamento. Foi observada uma maior incidência de eventos adversos de retenção urinária, volume urinário residual e polaquiúria nos homens em comparação com mulheres. Os resultados coprimários nos homens encontram-se abaixo apresentados:

Resultados coprimários de eficácia em relação ao valor inicial e alteração em relação ao valor inicial em Doentes Homens (Estudos Piloto Globais):

	Botox 100 Unidades (N=61)	Placebo (N=74)	Valores de p
Frequência Diária de Episódios de Incontinência Urinária			
Média inicial	5,61	4,33	
Alteração Média na Semana 12	-1,86	-1,23	0,612
Proporção com uma Resposta Positiva ao Tratamento utilizando a Escala de Benefício do Tratamento (%)			
Semana 12	40,7	25,4	0,060

Num estudo de extensão aberto de longa duração foram avaliados no total 839 doentes (n=758 mulheres, n=81 homens). Em todos os pontos de eficácia, os doentes experimentaram uma resposta consistente com os novos tratamentos. No subgrupo de 345 doentes (n=316 mulheres, n=29 homens), os quais chegaram à semana 12 de tratamento do ciclo 3, a redução média da frequência diária de incontinência urinária foi de -3,07, -3,49 e -3,49 episódios na semana 12, após o primeiro, segundo e terceiro tratamento com BOTOX 100 Unidades, respetivamente. As percentagens correspondentes de doentes com uma resposta positiva ao tratamento tendo em consideração a Escala de Benefício do Tratamento foi de 63,6%, 76,9% e 77,3%, respetivamente.

Nos estudos clínicos de referência, nenhum dos 615 doentes com amostras analisadas desenvolveu anticorpos neutralizantes. Nos doentes em que se analisaram amostras nos estudos clínicos de referência de fase 3 e na extensão aberta do estudo, desenvolveram-se anticorpos neutralizantes em 0 de 954 doentes (0,0%) enquanto recebiam doses de 100 Unidades de BOTOX e em 3 de 260 doentes (1,2%) após receberem subsequentemente pelo menos uma dose de 150 Unidades. Um destes três doentes continuou a sentir um benefício clínico. Em comparação com a população globalmente tratada com BOTOX, os doentes que desenvolveram anticorpos neutralizantes tiveram geralmente uma menor duração de resposta e consequentemente receberam tratamentos com maior frequência (ver secção 4.4).

Incontinência urinária por hiperatividade neurogénica do músculo detrusor em adultos

Ensaio Clínicos de Referência de Fase 3

Foram realizados dois ensaios clínicos multicêntricos de fase 3, aleatorizados, com dupla ocultação, controlados com placebo, em doentes com incontinência urinária devido à hiperatividade neurogénica do músculo detrusor, com micção espontânea ou com cateterização. No total, foram recrutados 691 doentes com lesão da espinal medula ou esclerose múltipla, que não eram adequadamente controlados com, pelo menos, um agente anticolinérgico. Estes doentes foram selecionados aleatoriamente para receberem 200 Unidades de BOTOX (n=227), 300 Unidades de BOTOX (n=223) ou placebo (n=241).

Em ambos os ensaios de fase 3, foram observadas melhorias significativas em comparação com o placebo, na variável de eficácia primária relativa à alteração dos valores iniciais da frequência semanal dos episódios de incontinência a favor de BOTOX (200 Unidades e 300 Unidades) no primeiro ponto temporal de eficácia primária na semana 6, incluindo a percentagem de doentes sem episódios de incontinência. Foram observadas melhorias significativas nos parâmetros urodinâmicos, incluindo um aumento da capacidade cistométrica máxima e diminuições na pressão máxima no detrusor, durante a primeira contração involuntária do detrusor. Foram também observadas melhorias significativas, em comparação com placebo, nas classificações da qualidade de vida dos doentes, especificamente relacionada com a incontinência, de acordo com as medições I-QOL (incluindo comportamento de restrição, impacto psicossocial e

embaraço social). Não foram demonstrados benefícios adicionais de BOTOX 300 Unidades em relação às 200 Unidades, tendo sido observado um perfil de segurança mais favorável com BOTOX 200 Unidades.

Os resultados dos estudos clínicos de referência globais encontram-se abaixo apresentados:

Resultados primários e secundários em relação ao valor inicial e alteração em relação ao valor inicial nos estudos clínicos de referência globais:

	BOTOX 200 Unidades (N=227)	Placebo (N=241)	Valores de p
Frequência semanal de incontinência urinária*			
Média inicial	32,4	31,5	
Alteração média na Semana 2	-17,7	-9,0	p<0,001
Alteração média na Semana 6a	-21,3	-10,5	p<0,001
Alteração média na Semana 12	-20,6	-9,9	p<0,001
Capacidade Cistométrica Máxima (ml)			
Média inicial	250,2	253,5	
Alteração média na Semana 6b	+153,6	+11,9	p<0,001
Pressão Máxima no Detrusor durante a 1ª Contração Involuntária do Detrusor (cm de H2O)			
Média inicial	51,5	47,3	
Alteração média na Semana 6b	-32,4	+1,1	p<0,001
Classificação Total da Qualidade de Vida com Incontinência c,d			
Média inicial	35,37	35,32	
Alteração média na Semana 6b	+25,89	+11,15	p<0,001
Alteração média na Semana 12	+28,89	+8,86	p<0,001

* A percentagem de doentes sem incontinência ao longo da semana 6 foi de 37% para o grupo com 200 Unidades de BOTOX e de 9% para o grupo com placebo. As proporções que alcançaram uma redução de pelo menos 75% em relação aos valores iniciais, em episódios de incontinência, foram de 63% e 24%, respetivamente. As proporções que alcançaram uma redução de pelo menos 50% em relação aos valores iniciais foram de 76% e 39%, respetivamente.

a Resultado principal

b Resultados secundários

c A escala de classificação total do I-QOL varia entre 0 (problema máximo) e 100 (sem problema).

d Nos estudos piloto, a diferença minimamente importante (MID) pré-especificada para a classificação total do I-QOL foi de 8 pontos, com base em estimativas da MID de 4-11 pontos relatados em doentes com hiperatividade neurogénica do músculo detrusor.

A duração média da resposta nos dois estudos piloto, tendo em consideração o pedido do doente para repetição do tratamento, foi de 256-295 dias (36-42 semanas) para o grupo tratado com 200 Unidades, em comparação com 92 dias (13 semanas) para o grupo tratado com placebo. A duração média da resposta, com base no pedido do doente para repetição do tratamento, nos doentes que continuaram na extensão aberta do estudo e receberam apenas tratamentos com BOTOX 200 Unidades (N=174), foi de 253 dias (~36 semanas).

Os doentes apresentaram uma resposta consistente com a repetição do tratamento em todos os parâmetros de avaliação da eficácia.

Nos ensaios clínicos de referência, nenhum dos 475 doentes com hiperatividade neurogénica do músculo detrusor, dos quais foram analisadas amostras, desenvolveu anticorpos neutralizantes. Nos doentes em que se analisaram amostras no programa de desenvolvimento do fármaco (incluindo a extensão aberta do estudo), desenvolveram-se anticorpos neutralizantes em 3 de 300 doentes (1,0%) enquanto recebiam doses de 200 Unidades de BOTOX e em 5 de 258 doentes (1,9%) após receberem subsequentemente pelo menos uma dose de 300 Unidades. Quatro destes oito doentes continuaram a sentir um benefício clínico. Em comparação com a população globalmente tratada com BOTOX, os doentes que desenvolveram anticorpos neutralizantes tiveram geralmente uma menor duração de resposta e consequentemente receberam tratamentos com maior frequência (ver secção 4.4).

Estudo Pós-aprovação

Foi realizado um estudo pós-aprovação controlado por placebo em dupla ocultação em doentes com esclerose múltipla (EM) com incontinência urinária devida a hiperatividade neurogénica do músculo detrusor, os quais não se encontravam adequadamente tratados com pelo menos um agente anticolinérgico e não cateterizados antes do tratamento. Estes doentes foram aleatoriamente selecionados para receber ou 100 Unidades de BOTOX (n=66) ou placebo (n=78).

Observaram-se melhorias significativas em comparação com o placebo na variável primária de eficácia no que diz respeito à alteração desde o início do tratamento na frequência diária de episódios de incontinência observados com BOTOX (100 Unidades) no ponto temporal de eficácia primária na semana 6, incluindo a percentagem de doentes sem episódios de incontinência. Foram também observadas melhorias significativas nos parâmetros urodinâmicos e no questionário de Avaliação da Qualidade de Vida com Incontinência (I-QOL), incluindo comportamento de restrição, impacto psicossocial e embaraço social.

Os resultados do estudo pós-aprovação são apresentados em seguida:

Resultados Primários e Secundários Iniciais e Alteração em Relação aos Resultados Iniciais no Estudo Pós-Aprovação de BOTOX 100 Unidades em doentes com EM não cateterizados antes do tratamento:

	BOTOX 100 Unidades (N=66)	Placebo (N=78)	Valores-p
Frequência Diária de Incontinência Urinária*			
Média Inicial	4,2	4,3	
Alteração média na Semana 2	-2,9	-1,2	p<0,001
Alteração média na Semana 6 a	-3,3	-1,1	p<0,001
Alteração média na Semana 12	-2,8	-1,1	p<0,001
Capacidade Cistométrica Máxima (ml)			
Média Inicial	246,4	245,7	
Alteração média na Semana 6 b	+127,2	-1,8	p<0,001
Pressão Máxima no Detrusor durante a 1ª Contração Involuntária do Detrusor (cm de H2O)			
Média inicial	35,9	36,1	
Alteração média na Semana 6 b	-19,6	+3,7	p=0,007
Classificação Total da Qualidade de Vida com Incontinência c,d			
Média Inicial	32,4	34,2	
Alteração média na Semana 6 b	+40,4	+9,9	p<0,001
Alteração média na Semana 12	+38,8	+7,6	p<0,001

* A percentagem de doentes secos (sem incontinência) ao longo da semana 6 foi de 53,0% (100 Unidades no grupo do BOTOX) e 10,3% (placebo)

a Resultado primário

b Resultados secundários

c O valor total na escala de I-QOL varia entre 0 (problema máximo) e 100 (inexistência de problema).

d A diferença minimamente importante pré-especificada (MID) para o valor total da I-QOL foi de 11 pontos com base nas estimativas da MID de 4-11 pontos reportadas nos doentes com hiperatividade neurogénica do músculo detrusor.

A duração média da resposta neste estudo, com base no pedido do doente para repetição do tratamento, foi de 362 dias (~52 semanas) no grupo do BOTOX com a dose de 100 Unidades em comparação com 88 dias (~13 semanas) com o placebo.

Hiperatividade neurogénica do músculo detrusor em crianças

Foi efetuado um ensaio clínico multicêntrico de grupos paralelos, em dupla ocultação, aleatorizado (191622-120) em doentes com idades entre os 5 e os 17 anos, com incontinência urinária devida a hiperatividade do músculo detrusor associada a uma condição neurológica e a utilização de cateterização intermitente limpa. Um total de 113 doentes (incluindo 99 com disrafismo espinhal como espinha bífida, 13 com lesão da espinhal medula e 1 com mielite transversa) que tiveram uma resposta inadequada ou foram intolerantes a pelo menos uma medicação anticolinérgica. Estes doentes foram aleatorizados para a dose de 50 Unidades, 100 Unidades ou 200 Unidades, de forma a não exceder 6 Unidades/ kg de peso corporal. Os doentes que receberam menos do que a dose aleatorizada devida à limitação de 6 Unidades/kg foram distribuídos para análise para o grupo com a dose mais próxima; N=38, N=45 e N=30 para Botox 50 Unidades, Botox 100 Unidades e Botox 200 Unidades, respetivamente. Antes da administração do tratamento os doentes receberam anestesia com base na idade e no local da prática. Cento e nove doentes (97,3%) receberam anestesia geral ou sedação (necessária para doentes < 12 anos) e 3 doentes (2,7%) receberam anestesia local (permitida apenas para doentes ≥ 12 anos).

Valores de base e alterações na frequência diária de episódios de incontinência urinária durante o dia, Volume de urina na primeira cateterização da manhã e Pressão máxima do músculo detrusor na fase de armazenamento (cmH2O) num estudo clínico de dupla ocultação, com grupos paralelos

	BOTOX 200 Unidades (N=30)	BOTOX 100 Unidades (N=45)	BOTOX 50 Unidades (N=38)	p-value* BOTOX 200 vs. 50 Unidades	p-value* BOTOX 100 vs. 50 Unidades
Frequência diária de episódios de incontinência urinária durante o dia (a)					
Média inicial (SD)	3,7 (5,06)	3,0 (1,07)	2,8 (1,04)		
Alteração média* na semana 2	-1,1	-1,0	-1,2		
Alteração média* na semana 6** (95% CI)	-1,3 (-1,8; -0,9)	-1,3 (-1,7; -0,9)	-1,3 (-1,7; -0,9)	0,9123	0,9949
Alteração média* na semana 12	-0,9	-1,4	-1,2)		

Volume de urina na primeira cateterização da manhã (mL)(b) Média inicial (SD)	187,7 (135,70)	164,2 (114,48)	203,5 (167,48)		
Alteração média* na semana 2	63,2	29,4	31,6		
Alteração média* na semana 6** (95% CI)	87,5 (52,1; 122,8)	34,9 (7,9; 61,9)	21,9 (-7,2; 51,1)	0,0055	0,5117
Alteração média * na semana 12	45,2	55,8	12,9		
Pressão máxima do músculo detrusor durante a fase de armazenamento (cmH ₂ O)(b) Média inicial (SD)	56,7 (33,89)	56,5 (26,86)	58,2 (29,45)		
Alteração média * na semana 6** (95% CI)	-27,3 (-36,4; -18,2)	-20,1 (-27,3; -12,8)	-12,9 (-20,4; -5,3)	0,0157	0.1737

CI = Intervalo de confiança

* Mínimos quadrados (LS) da alteração média, CI 95% e p-values são baseados no modelo ANCOVA com valor de base como covariante, e grupo de tratamento, idade (< 12 anos ou ≥ 12 anos), episódios de incontinência urinária durante o dia basais (≤ 6 ou > 6), e terapêutica anticolinérgica (sim/não) como fatores de base.

**Resultados primários

(a) Resultados primários

(b) Resultados secundários

A duração média da resposta neste estudo, com base nos doentes requeridos para re-tratamento foi 214,0 (31 semanas), 169,0 (24 semanas) e 207 dias (30 semanas) para Botox 50 Unidades, Botox 100 Unidades e Botox 200 Unidades, respetivamente.

Em 99 doentes pediátricos que tiveram um resultado negativo de base para anticorpos de ligação ou anticorpos neutralizantes, e tiveram pelo menos um valor avaliável após a linha de base de um estudo aleatorizado de dupla ocultação e um estudo de extensão de dupla ocultação, nenhum doente desenvolveu anticorpos neutralizantes após ter recebido 50 Unidades a 200 Unidades de Botox.

AFEÇÕES CUTÂNEAS E DOS ANEXOS CUTÂNEOS

Hiperidrose primária das axilas

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

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

A experiência clínica do uso de BOTOX na hiperidrose primária das axilas em crianças com idades entre 12 e 18 anos é limitada. Um único estudo de segurança, com a duração de um ano, não controlado, de dose repetida foi realizado em doentes pediátricos dos Estados Unidos com idades entre os 12 e os 17 anos (n=144) com hiperidrose primária grave das axilas. Os participantes foram principalmente do sexo feminino (86,1%) e caucasianos (82,6%). Os participantes foram tratados com uma dose de 50 Unidades por axila, numa dose total de 100 Unidades por doente por tratamento. No entanto, não foram conduzidos estudos de dose em adolescentes pelo que não se podem fazer recomendações sobre posologia. A segurança e eficácia do BOTOX neste grupo não puderam ser conclusivamente estabelecidas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Características gerais da substância ativa

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

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

Características nos doentes:

Pensa-se que existe uma reduzida distribuição sistémica das doses terapêuticas de BOTOX. Estudos clínicos que utilizaram técnicas eletromiográficas de fibra única revelaram um aumento da atividade neuromuscular eletrofisiológica em músculos distantes do local da injeção, sem se verificarem quaisquer sinais ou sintomas clínicos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de reprodução

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

Fertilidade e reprodução

O NOAEL na reprodução após a injeção IM de BOTOX foi de 4 Unidades/kg em ratos machos e de 8 Unidades/kg em ratos fêmeas. Dosagens mais elevadas estiveram associadas a diminuições na fertilidade dependentes da dose.

Desde que tenha ocorrido fecundação, não se verificaram efeitos adversos no número ou na viabilidade dos embriões gerados ou concebidos por ratos machos ou fêmeas tratados.

Outros estudos

Além da toxicidade na reprodução, efetuaram-se os seguintes estudos de segurança pré-clínica do BOTOX: toxicidade aguda, toxicidade de injeções repetidas, tolerância local, mutagenicidade, antigenicidade, compatibilidade com o sangue humano. Estes estudos não revelaram riscos especiais para o ser humano com dosagens clinicamente relevantes.

Num estudo em que ratos jovens receberam uma injeção intramuscular de BOTOX a cada 2 semanas a partir dos 21 dias após o nascimento durante 3 meses nas doses de 8, 16 ou 24 unidades/kg, foram observadas alterações no tamanho/geometria do osso associadas a diminuição da densidade óssea e massa óssea secundária à falta de uso do membro, falta de contração muscular e aumento do peso corporal. As alterações foram menos graves com a dose mais baixa testada, com sinais de reversibilidade com todas as doses. O "No observed adverse effect dose" nos animais jovens (8 Unidades/kg) foi semelhante à dose máxima no adulto (400 Unidades) e inferior à dose pediátrica máxima (340 Unidades) numa base de peso corporal (kg).

Não foi observada toxicidade sistêmica após uma injeção única intradetrusor de <50 Unidades/kg de BOTOX em ratos. Para simular uma injeção inadvertida, foi administrada uma dose única de BOTOX (~7 Unidades/kg) na uretra prostática e no reto proximal, na vesícula seminal e parede da bexiga, ou no útero de macacos (~3 Unidades/kg), sem efeitos clínicos adversos. Num estudo de 9 meses de dose repetida no intradetrusor (4 injeções), foi observada ptose com 24 Unidades/kg, e foi observada mortalidade com doses ≥ 24 Unidades/kg. Foi observada degeneração/regeneração das miofibrilhas do músculo-esquelético de animais que receberam uma dose igual ou superior a 24 Unidades/kg. Estas alterações miopáticas foram consideradas como sendo efeitos secundários da exposição sistêmica. Adicionalmente, foi observada degeneração das miofibrilhas num animal que recebeu uma dose de 12 Unidades/kg. A lesão neste animal foi mínima em termos de gravidade, tendo sido considerada como não estando associada a quaisquer manifestações clínicas. Não foi possível determinar com certeza se estava relacionada com o tratamento com BOTOX. A dose de 12 Unidades/kg corresponde a uma exposição ao BOTOX 3 vezes superior à dose clínica recomendada de 200 Unidades para a incontinência urinária devido a hiperatividade neurogénica do músculo detrusor (tendo em consideração um indivíduo com 50 kg).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Albumina humana
Cloreto de sódio

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Os estudos de potência demonstraram que o medicamento pode ser conservado até um máximo de 5 dias entre 2°C - 8 °C, após a reconstituição.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja imediatamente utilizado, as condições e o tempo de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem ser normalmente superiores a 24 horas entre 2°C a 8°C, a menos que a reconstituição/diluição (etc) tenham sido realizadas em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C) ou no congelador (-5°C a -20°C).
Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

Cada embalagem contém 1, 2, 3, 6 ou 10 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

É boa prática efetuar a reconstituição do conteúdo do frasco para injetáveis e a preparação da seringa sobre toalhas de papel revestidas de plástico de forma a conter quaisquer derrames.

Reconstituir o BOTOX apenas com soro fisiológico normal estéril sem conservantes (solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%). Retirar uma quantidade apropriada de solvente para uma seringa. Ver secção 4.2. para as instruções de diluição.

Se estiverem a ser utilizados frascos para injetáveis com doses diferentes de BOTOX na mesma sessão de tratamento, devem tomar-se precauções na utilização da quantidade correta de solvente aquando da reconstituição de um determinado número de unidades por 0,1 ml. A quantidade de solvente varia entre o BOTOX 50 Unidades Allergan, o BOTOX 100 Unidades Allergan e o BOTOX 200 Unidades Allergan. Cada seringa deve ser convenientemente rotulada.

Dado que o BOTOX é desnaturado pela formação de bolhas ou por agitação vigorosa semelhante, o solvente deve ser suavemente injetado para o frasco para injetáveis. O frasco para injetáveis deve ser rejeitado se o vácuo não arrastar o solvente para o seu interior. O BOTOX reconstituído é uma solução límpida incolor a ligeiramente amarelada, isenta de partículas. A solução reconstituída deverá ser inspecionada visualmente quanto à limpidez e ausência de partículas, antes de ser utilizada. Depois de

reconstituído no frasco para injetáveis, o BOTOX pode ser conservado no frigorífico (2 - 8°C) durante um máximo de 24 horas antes de ser utilizado. A data e a hora de reconstituição devem ser registadas no espaço adequado para o efeito, no rótulo. Caso o BOTOX seja adicionalmente diluído numa seringa para injeção no intradetrusor, deve ser utilizado imediatamente. Este produto destina-se apenas a uma administração única e qualquer solução remanescente deve ser rejeitada.

Para uma eliminação segura, os frascos para injetáveis não usados devem ser reconstituídos com uma pequena quantidade de água e depois esterilizados em autoclave. Qualquer frasco para injetáveis ou seringas usados, assim como qualquer derrame, etc. devem ser esterilizados em autoclave, ou então o BOTOX residual deve ser inativado utilizando solução de hipoclorito diluído (0,5%) durante 5 minutos. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie, Lda.
Estrada de Alfragide, 67
Alfrapark, Edifício D
2610-008 Amadora
Portugal

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 3186186 – pó para solução injetável, 100 U, 1 frasco para injetáveis de 10 ml

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 de maio de 2000
Data da última renovação: 19 de abril de 2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO