

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO PRODUTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xeomin 50 unidades pó para solução injetável
Xeomin 100 unidades pó para solução injetável
Xeomin 200 unidades pó para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Xeomin 50 unidades pó para solução injetável
Um frasco para injetáveis contém 50 unidades de neurotoxina do tipo A de Clostridium botulinum (150 kD), sem proteínas complexantes*.
Xeomin 100 unidades pó para solução injetável
Um frasco para injetáveis contém 100 unidades de neurotoxina do tipo A de Clostridium botulinum (150 kD), sem proteínas complexantes*.
Xeomin 200 unidades pó para solução injetável
Um frasco para injetáveis contém 200 unidades de neurotoxina do tipo A de Clostridium botulinum (150 kD), sem proteínas complexantes*.
* Neurotoxina botulínica do tipo A, purificada a partir de culturas de Clostridium botulinum (estirpe de Hall)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável
Pó branco

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Xeomin está indicado para o tratamento sintomático em adultos:

- do blefarospasmo e espasmo hemifacial,
- da distonia cervical de tipo predominantemente rotacional (torcicolo espasmódico),
- da espasticidade dos membros superiores,
- da sialorreia crónica devido a alterações neurológicas.

Xeomin está indicado no tratamento sintomático em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 2 e os 17 anos e com peso superior ≥ 12 kg de

- sialorreia crónica devido a alterações neurológicas/ neurodesenvolvimento

4.2 Posologia e modo de administração

Devido a diferenças unitárias no doseamento da potência, as doses unitárias para Xeomin não são permutáveis com as de outras preparações de toxina botulínica do tipo A.

Para informação detalhada sobre estudos clínicos comparativos entre o Xeomin e o complexo convencional de neurotoxina botulínica do tipo A (900 kD), ver secção 5.1.

Xeomin só pode ser administrado por médicos com as qualificações adequadas e com experiência necessária na administração de toxina botulínica do tipo A.

A dose ótima, frequência e o número de locais de injeção devem ser escolhidos pelo médico em função do caso individual de cada doente. Deve efetuar-se a titulação da dose.

Não devem ser excedidas as doses unitárias recomendadas de Xeomin.

Posologia

Blefarospasmo e espasmos hemifaciais

A dose inicial recomendada é de 1,25 a 2,5 unidades por local de injeção. A dose inicial não deve exceder 25 unidades por olho. A dose total não deve exceder 50 unidades por olho e por sessão de tratamento. A repetição do tratamento não deve ocorrer em intervalos inferiores a 12 semanas. Os intervalos de tratamento devem ser determinados com base na necessidade clínica atual do doente.

O tempo médio para o início do efeito é observado num período de quatro dias após a injeção. O efeito do tratamento com Xeomin dura, geralmente, cerca de 3 a 5 meses. Contudo, pode ter uma duração significativamente mais longa ou mais curta.

Nas sessões de repetição do tratamento, a dose pode ser aumentada até ao dobro se a resposta ao tratamento inicial for considerada insuficiente. Contudo, parece que não se obtém qualquer benefício adicional com a injeção de mais de 5,0 unidades por local.

Doentes com espasmo hemifacial devem ser tratados tal como para o blefarospasmo unilateral.

Torçicólo espasmódico

No tratamento do torçicólo espasmódico com Xeomin, a posologia deve ser adaptada a cada doente em particular, baseando-se na posição da cabeça e do pescoço do doente, localização possível da dor, hipertrofia muscular, peso corporal do doente e resposta à injeção.

Não devem ser administradas mais de 200 unidades no primeiro ciclo de tratamento sendo feitos ajustes nos ciclos subsequentes dependendo da resposta. Não deve ser excedida uma dose total de 300 unidades em qualquer uma das sessões. Não se deve administrar mais do que 50 unidades num único local de injeção.

O tempo médio para o início do efeito é observado num período de sete dias após a injeção. O efeito do tratamento com Xeomin dura, geralmente, cerca de 3 a 4 meses. Contudo, pode ter uma duração significativamente mais longa ou mais curta. Não são recomendados intervalos de tratamento inferiores a 10 semanas. Os intervalos de tratamento devem ser determinados com base na necessidade clínica atual do doente.

Espasticidade dos membros superiores

A dose exata e o número de locais de injeção deverão ser adaptados a cada doente em particular com base no tamanho, número e localização dos músculos a tratar, da gravidade da espasticidade e da presença de fraqueza muscular localizada.

Doses de tratamento recomendadas por músculo:

Padrão Clínico Músculo	Unidades (intervalo)	Nº de locais de injeção por músculo
Pulso fletido		
Flexor carpi radialis	25-100	1-2
Flexor carpi ulnaris	20-100	1-2
Punho cerrado		
Flexor digitorum superficialis	25-100	2
Flexor digitorum profundus	25-100	2
Cotovelo fletido		
Brachioradialis	25-100	1-3
Bíceps	50-200	1-4
Brachialis	25-100	1-2
Pronação do antebraço		
Pronator quadratus	10-50	1
Pronator teres	25-75	1-2
Polegar na palma		
Flexor pollicis longus	10-50	1
Adductor pollicis	5-30	1
Flexor pollicis brevis / Opponens pollicis	5-30	1
Ombro com rotação /extensão/ adução		
Deltóideus, pars clavicularis	20-150	1-3
Latissimus dorsi	25-150	1-4
Pectoralis major	20-200	1-6
Subscapularis	15-100	1-4
Teres major	20-100	1-2

A dose total máxima para o tratamento da espasticidade dos membros superiores não deve exceder as 500 unidades por sessão de tratamento, e não devem ser administradas mais de 250 unidades nos músculos do ombro.

Os doentes relataram o início de ação 4 dias após o tratamento. O efeito máximo, referido como uma melhoria do tônus muscular, foi percecionado em 4 semanas. Normalmente, o efeito do tratamento prolonga-se por 12 semanas. Contudo, pode ter uma duração significativamente mais longa ou mais curta. O tratamento de repetição não deve ser geralmente mais frequente do que de 12 semanas em 12 semanas. Os intervalos de tratamento devem ser determinados com base na necessidade clínica atual do doente.

Sialorreia crónica (adultos)

Deve ser utilizada solução reconstituída a uma concentração de 5 unidades/ 0,1 ml.

Xeomin é injetado nas glândulas parótidas e submandibulares em ambos os lados (quatro injeções no total por tratamento). A dose é dividida numa razão de 3:2 entre as glândulas parótidas e submandibular da seguinte forma:

Glândulas	Unidades	Volume
Glândulas parótidas	30 por lado	0,6 ml por injeção
Glândulas submandibulares	20 por lado	0,4 ml por injeção

O local de injeção deve ser próximo do centro da glândula.

A dose recomendada por sessão de tratamento é de 100 unidades. Esta dose máxima não deve ser excedida.

Os intervalos de tratamento devem ser determinados com base na necessidade clínica atual de cada doente.

Não se recomenda a repetição do tratamento com maior frequência do que cada 16 semanas.

Sialorreia crónica (crianças/ adultos)

Deve ser utilizada uma solução reconstituída numa concentração de 2,5 unidades/0,1 ml.

Xeomin é injetado nas glândulas parótidas e submandibulares em ambos os lados (quatro injeções no total por tratamento). A dose ajustada ao peso corporal é dividida numa razão de 3:2 entre as parótidas e submandibulares como indicado na tabela seguinte. Não podem ser feitas recomendações de posologia para crianças com peso inferior a 12 kg.

Peso corporal	Glândula parótida, cada lado		Glândula submandibular, cada lado		Dose total, ambas as glândulas, ambos os lados
	Dose por glândula	Volume por injeção	Dose por glândula	Volume por injeção	
[kg]	[Unidades]	[ml]	[Unidades]	[ml]	[Unidades]
≥ 12 e < 15	6	0,24	4	0,16	20
≥ 15 e < 19	9	0,36	6	0,24	30
≥ 19 e < 23	12	0,48	8	0,32	40
≥ 23 e < 27	15	0,60	10	0,40	50
≥ 27 e < 30	18	0,72	12	0,48	60
≥ 30	22,5	0,90	15	0,60	75

O local de injeção deve ser próximo do centro da glândula.

Os intervalos de tratamento devem ser determinados com base na necessidade clínica atual de cada doente. O intervalo mínimo entre a repetição de tratamentos é de 16 semanas.

Todas as indicações

Se o tratamento não fizer efeito ao fim de um mês depois da primeira injeção, devem tomar-se as seguintes medidas:

- Verificação clínica do efeito da neurotoxina no músculo injetado: por exemplo, por exame electromiográfico em instalações especializadas
- Análise das causas de não resposta, por exemplo, mau isolamento dos músculos a injetar, dose insuficiente, má técnica de injeção, contractura fixa, antagonista muito fraco, possível desenvolvimento de anticorpos

- Reavaliação do tratamento com neurotoxina botulínica do tipo A como terapêutica adequada
- Se não ocorrerem reações adversas durante o primeiro tratamento, pode efetuar-se um ciclo adicional de tratamento nas seguintes condições: 1) ajuste da dose tendo em consideração a análise do último insucesso terapêutico, 2) localização dos músculos envolvidos por meio de técnicas tais como controlo eletromiográfico, 3) cumprimento do intervalo mínimo recomendado entre o tratamento inicial e de repetição.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Xeomin não foram estabelecidas em outras indicações para além das mencionadas para a população pediátrica na secção 4.1. Não podem ser feitas recomendações posológicas para outras indicações para além da sialorreia crónica em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 2 e os 17 anos com peso ≥ 12 kg.

Os dados clínicos pediátricos atualmente disponíveis com Xeomin estão descritos na secção 5.1.

Modo de administração

Todas as indicações

Para instruções sobre a reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6. Após reconstituição, Xeomin deve ser usado para uma única injeção num único doente.

Xeomin está indicado para via intramuscular e intraglandular (glândula salivar).

Blefarospasmo e espasmo hemifacial

Após reconstituição, a solução de Xeomin é injetada intramuscularmente utilizando uma agulha estéril apropriada (por exemplo, de calibre 27-30 gauge / 0,30-0,40 mm de diâmetro/ 12,5 mm de comprimento). Não é necessário controlo eletromiográfico. Recomenda-se um volume de injeção aproximado de 0,05 a 0,1 ml.

Xeomin é injetado no músculo orbicular interno e no orbicular externo da pálpebra superior e no músculo orbicular externo da pálpebra inferior. Também se podem injetar outros locais na região das sobrelanceiras, no músculo orbicular externo e na região facial superior, se os espasmos aqui localizados interferirem com a visão.

Nos casos de blefaroespasmo unilateral, as injeções devem ser confinadas ao olho afetado.

Doentes com espasmo hemifacial devem ser tratados como no blefaroespasmo unilateral.

Não existe experiência com injeções na área facial inferior a partir de ensaios clínicos com Xeomin.

Músculos na área facial inferior não devem ser injetados devido ao risco pronunciado de fraqueza local como reportado na literatura após injeções de toxina botulínica nesta área em doentes com espasmo hemifacial.

Torcicolo espasmódico

Utiliza-se uma agulha estéril apropriada (por exemplo, de calibre 25-30 gauge/ 0,30-0,50 mm de diâmetro/ 37 mm de comprimento) para injeções nos músculos superficiais e pode utilizar-se, por exemplo, uma agulha de calibre 22 gauge / 0,70 mm de diâmetro/75 mm de comprimento para injeções na musculatura mais profunda. Recomenda-se um volume de injeção aproximado de 0,1 a 0,5 ml por local de injeção.

No tratamento do torcicolo espasmódico, injeta-se Xeomin nos músculos esternocleidomastóideo, elevador da omoplata, escalenos, esplénio da cabeça e/ou no músculo trapézio. Esta lista não é completa dado que qualquer um dos músculos responsáveis pelo controlo da posição da cabeça pode estar envolvido e, portanto, exige tratamento. Se surgirem dificuldades no isolamento de músculos individuais, as injeções devem ser efetuadas utilizando técnicas tais como controlo eletromiográfico ou ultrassons. A massa muscular e o grau de hipertrofia ou de atrofia são fatores que devem ser considerados quando se seleciona a dose apropriada.

Vários locais de injeção permitem que Xeomin cubra de forma mais uniforme as zonas de inervação do músculo distónico e são especialmente úteis nos músculos maiores. O número ótimo de locais de injeção depende do tamanho do músculo que vai ser quimicamente desnervado.

O esternocleidomastoideu não deve ser injetado bilateralmente porque existe um risco acrescido de reações adversas (em particular disfagia) quando são administradas neste músculo injeções bilaterais ou doses superiores a 100 U.

Espasticidade dos membros superiores

Xeomin reconstituído é injetado utilizando uma agulha estéril apropriada (por exemplo, de calibre 26 gauge / 0,45 mm de diâmetro / 37 mm de comprimento, para músculos superficiais, e uma agulha mais comprida, por exemplo, de calibre 22 gauge / 0,7 mm de diâmetro / 75 mm de comprimento, para musculatura mais profunda).

Recomenda-se a localização dos músculos envolvidos através de técnicas tais como controlo eletromiográfico ou ultrassons no caso de qualquer dificuldade no isolamento de músculos individuais. Locais de injeção múltiplos podem permitir que o Xeomin tenha um contacto mais uniforme com as áreas de inervação dos músculos, o que é especialmente útil quando são injetados músculos maiores.

Sialorreia crónica (adultos/ crianças/ adolescentes)

Após reconstituição, a solução de Xeomin é injetada intraglandularmente usando uma agulha estéril adequada (por exemplo 27-30 gauge/ 0,30-0,40 mm de diâmetro/ 12,5 mm de comprimento). Em adultos, para localização das glândulas salivares envolvidas, ambas as técnicas anatómicas ou ultrassons são possíveis, embora o método por ultrassons deva ser preferido, dado poder resultar num melhor resultado terapêutico (ver secção 5.1).

Para o tratamento de crianças e adolescentes, deve ser feita a localização por ultrassons. A anestesia local (tal como creme anestésico), sedação ou anestesia em combinação com sedação podem ser utilizadas em crianças e adolescentes antes da injeção após uma avaliação cuidadosa do benefício-risco e de acordo com a prática local.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doenças generalizadas da atividade muscular (por exemplo, miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton).
- Infecção ou inflamação no local de injeção proposto.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade:

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Geral

Antes de administrar Xeomin, o médico deve familiarizar-se ele/ ela próprio(a) com a anatomia do doente e com quaisquer alterações da anatomia devido a intervenções cirúrgicas anteriores.

Deve ser tomada precaução para assegurar que Xeomin não é injetado num vaso sanguíneo.

Xeomin deve ser usado com precaução:

- se existir qualquer tipo de doenças hemorrágicas
- em doentes que estejam a receber terapêutica anticoagulante ou outras substâncias que possam ter efeito anticoagulante.

Os efeitos clínicos da neurotoxina botulínica do tipo A podem aumentar ou diminuir após injeções repetidas. As causas possíveis de alterações do efeito clínico são técnicas de reconstituição diferentes, os intervalos de injeção escolhidos, os locais de injeção e uma atividade marginalmente variável da toxina resultante do procedimento de teste biológico utilizado ou de não resposta secundária.

Difusão local e distante do efeito da toxina

Podem ocorrer efeitos indesejáveis de injeções mal posicionadas de neurotoxina botulínica do tipo A que temporariamente paralisam grupos musculares adjacentes. Doses elevadas podem causar paralisia nos músculos distantes do local de injeção.

Têm sido relatados efeitos indesejáveis que podem estar relacionados com a difusão de neurotoxina botulínica do tipo A para locais distantes do local de injeção (ver secção 4.8). Alguns destes efeitos podem constituir risco de vida e têm sido reportados casos de morte, associada em alguns casos a disfagia, pneumonia e/ ou debilidade significativa.

Doentes tratados com doses terapêuticas podem sentir fraqueza muscular excessiva. Os doentes ou prestadores de cuidados deverão ser aconselhados a procurar cuidados médicos imediatos se ocorrerem perturbações da deglutição, da fala ou respiratórias.

Disfagia também tem sido notificada após injeção em locais que não a musculatura cervical.

Alterações neuromusculares pré-existent

Os doentes com perturbações neuromusculares podem apresentar risco acrescido de fraqueza muscular excessiva, particularmente quando tratados por via intramuscular. Nestes doentes, a neurotoxina botulínica do tipo A deverá ser utilizada sob supervisão de um especialista e somente se o benefício do tratamento for considerado superior ao risco.

Geralmente, os doentes com historial de aspiração ou disfagia deverão ser tratados com precaução. Extrema precaução deve ser tomada aquando do tratamento destes doentes para distonia cervical.

Xeomin deve ser utilizado com precaução:

- em doentes com esclerose lateral amiotrófica
- em doentes com outras doenças que causem disfunção neuromuscular periférica
- em músculos alvo que apresentam fraqueza ou atrofia pronunciadas.

Reações de hipersensibilidade

Têm sido notificadas reações de hipersensibilidade com produtos com neurotoxina botulínica do tipo A. Se ocorrerem reações de hipersensibilidade grave (por exemplo reações anafiláticas) e/ ou reações de hipersensibilidade imediata, deve ser instituída terapêutica clínica adequada.

Formação de anticorpos

Doses muito frequentes podem aumentar o risco de formação de anticorpos, que pode resultar na falência do tratamento (ver secção 4.2).

O potencial para formação de anticorpos pode ser minimizado pela injeção da dose mínima eficaz em intervalos maiores entre injeções de acordo com o indicado clinicamente.

População pediátrica

Relatos espontâneos de possível difusão distante da toxina foram muito raramente relatados para outras preparações de toxina botulínica do tipo A em doentes pediátricos com comorbidades, predominantemente com paralisia cerebral. Em geral, a dose usada nestes casos foi superior à recomendada para esses produtos.

Houve raros relatos espontâneos de morte, por vezes associados a pneumonia por aspiração em crianças com paralisia cerebral grave após o tratamento com produtos de toxina botulínica, inclusive após o uso indevido (por exemplo, na área do pescoço). O risco é considerado particularmente alto em doentes pediátricos com um estado de saúde subjacente debilitado ou em doentes com debilidade neurológica significativa, disfagia ou em doentes com histórico recente de pneumonia por aspiração ou doença pulmonar.

Precauções específicas de indicações

Blefarospasmo e espasmo hemifacial

Injeções próximas do músculo elevador palpebral superior devem ser evitadas para reduzir a ocorrência de ptose. Diplopia pode desenvolver-se em resultado da difusão da neurotoxina botulínica do tipo A no músculo oblíquo inferior. Evitar dar injeções na região interna da pálpebra inferior pode reduzir esta reação adversa.

Devido ao efeito anticolinérgico da neurotoxina botulínica do tipo A, Xeomin deve ser utilizado com precaução em doentes em risco de desenvolvimento de glaucoma de ângulo estreito.

A fim de prevenir o ectrópio, devem evitar-se injeções na região da pálpebra inferior, sendo necessário tratar vigorosamente qualquer defeito epitelial. Para este fim, pode ser necessário utilizar um colírio protetor, pomadas, lentes de contacto moles protetoras ou a oclusão do olho com uma compressa ou por outros meios semelhantes.

A diminuição do pestanejo após injeção de Xeomin no músculo orbicular pode causar exposição da córnea, defeitos epiteliais persistentes e ulceração corneana, especialmente em doentes com distúrbios nos nervos cranianos (nervo facial). Deve efetuar-se um exame cuidadoso da sensibilidade corneana em doentes submetidos previamente a cirurgias oculares.

Nos tecidos moles da pálpebra ocorrem facilmente equimoses. A pressão suave imediata no local da injeção pode limitar este risco.

Torcicolo espasmódico

Xeomin deve ser injetado com precaução aquando da injeção em locais perto de estruturas sensitivas tais como a artéria carótida, ápices pulmonares e esófago.

Doentes previamente acinéticos ou sedentários, devem ser lembrados de retomar gradualmente as suas atividades após a injeção de Xeomin.

Os doentes devem ser informados de que as injeções de Xeomin para o tratamento do torcicolo espasmódico podem causar disfagia ligeira a grave, com o risco de aspiração e dispneia. Pode ser necessária intervenção médica (por exemplo, sob a forma de um tubo de alimentação gástrica) (ver também secção 4.8). A limitação da dose injetada no músculo esternocleidomastoideu para menos de 100 unidades pode diminuir a ocorrência de disfagia. Os doentes com menor massa muscular a nível do pescoço ou os doentes que necessitam de injeções bilaterais no músculo esternocleidomastoideu correm um maior risco de disfagia. A ocorrência de disfagia é atribuída à disseminação do efeito farmacológico de Xeomin em resultado da difusão da neurotoxina na musculatura esofágica.

Espasticidade dos membros superiores

Xeomin deve ser injetado com precaução aquando da injeção em locais perto de estruturas sensitivas tais como a artéria carótida, ápices pulmonares e esófago.

Doentes previamente acinéticos ou sedentários, devem ser lembrados de retomar gradualmente as suas atividades após a injeção de Xeomin.

Como tratamento focal da espasticidade, Xeomin tem sido estudado em associação com os regimes de tratamento habituais, e não está indicado como substituto destas modalidades de tratamento. Não é provável que Xeomin seja eficaz na melhoria de movimentos de uma articulação afetada por uma contractura muscular fixa.

Aparecimento de convulsões novas ou recorrentes têm sido notificadas, tipicamente em doentes que estão predispostos a experimentar estes efeitos. Não foi estabelecida a relação exata entre estes efeitos e a injeção de toxina botulínica.

Sialorreia crónica (adultos/ crianças/ adolescentes)

Em casos de sialorreia induzida por medicação (por exemplo, por aripiprazole, clozapina, piridostigmina) antes de mais, deve ser considerada a possibilidade de substituição, redução ou mesmo a suspensão desta medicação, antes de utilizar Xeomin no tratamento de sialorreia.

Não foram investigadas a eficácia e segurança de Xeomin em doentes com sialorreia induzida por medicação.

Em casos de desenvolvimento de "boca seca" em associação com a administração de Xeomin, deverá considerar-se a redução de dose.

Recomenda-se uma consulta de medicina dentária no início do tratamento. O médico dentista deve ser informado acerca do tratamento de sialorreia com Xeomin para lhe ser possível decidir sobre as medidas apropriadas na profilaxia de cáries.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Teoricamente, o efeito da neurotoxina botulínica pode ser potenciado por antibióticos aminoglicosídicos ou por outros medicamentos que interferem com a transmissão neuromuscular, por exemplo, miorelaxantes do tipo tubocurarina.

Portanto, a utilização concomitante de Xeomin com aminoglicosídeos ou com espectinomicina exige precauções especiais. Os miorelaxantes periféricos devem ser utilizados com precaução, se necessário reduzindo a dose inicial do miorelaxante ou utilizando uma substância de ação intermédia, tal como o vecurónio ou o atracúrio, em vez de substâncias com efeitos de longa duração.

Adicionalmente, quando usado no tratamento de sialorreia crónica, irradiação à cabeça e pescoço incluindo as glândulas salivares e/ou coadministração de anticolinérgicos (por exemplo atropina, glicopirrónio, escopolamina) pode aumentar o efeito da toxina. O tratamento de sialorreia com Xeomin durante a radioterapia não é recomendado.

As 4-aminoquinoleínas podem diminuir o efeito de Xeomin.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização da neurotoxina botulínica do tipo A em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Portanto, Xeomin não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário e caso o benefício potencial justifique o risco.

Amamentação

Desconhece-se se a neurotoxina botulínica do tipo A é excretada no leite materno. Portanto, Xeomin não deve ser utilizado durante o aleitamento.

Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre a utilização da neurotoxina botulínica do tipo A. Não foram detetados efeitos adversos sobre a fertilidade masculina ou feminina em coelhos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Xeomin tem uma influência reduzida ou moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Doentes devem ser aconselhados que se acontecer astenia, fraqueza muscular, tonturas, alterações da visão ou queda das pálpebras, devem evitar a condução ou realizar outras atividades potencialmente perigosas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Geralmente, observam-se efeitos indesejáveis na primeira semana após o tratamento que são de natureza temporária. Os efeitos indesejáveis podem estar relacionados com a substância ativa, procedimento de injeção ou ambos.

Efeitos indesejáveis independentemente da indicação

Efeitos indesejáveis relacionados com a aplicação

Dor localizada, inflamação, parastesia, hipostesia, sensação dolorosa, inchaço/edema, eritema, prurido, infeção localizada, hematoma, hemorragia e/ou equimoses podem estar relacionados com a injeção.

Dor relacionada com a agulha e/ou ansiedade podem resultar em respostas vasovagais, incluindo hipotensão sintomática transitória, náuseas, acufenos e síncope.

Efeitos indesejáveis de substâncias da classe da toxina botulínica do tipo A

Fraqueza muscular localizada é um dos efeitos farmacológicos esperados para toxina botulínica do tipo A.

Difusão da toxina

Muito raramente, têm sido relatados efeitos indesejáveis relativos à difusão da toxina a localizações distantes do local de administração que resultam em sintomas consistentes com os efeitos da toxina botulínica do tipo A (fraqueza muscular excessiva, disfagia e pneumonia por aspiração resultando, nalguns casos, em morte) (ver secção 4.4).

Reações de hipersensibilidade

Reações graves e/ou imediatas de hipersensibilidade foram raramente notificadas, incluindo anafilaxia, doença do soro, urticária, edema dos tecidos moles e dispneia. Algumas destas reações foram notificadas após a utilização isolada do complexo de toxina botulínica do tipo A convencional, ou em combinação com outros agentes conhecidos por causar reações semelhantes.

Efeitos indesejáveis com base em experiência clínica

Foram notificados os seguintes efeitos indesejáveis com Xeomin. As categorias das frequências são definidas como se segue: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Blefarospasmo

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas	Frequência
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias, parestesia facial	Pouco frequentes
Afeções oculares	Ptose das pálpebras	Muito frequentes
	Olhos secos, Visão Turva, Distúrbios Visuais	Frequentes
	Diplopia, Aumento da Lacrimação	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	Boca seca	Frequentes
	Disfagia	Pouco frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea	Pouco Frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Fraqueza muscular	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor no Local de Injeção	Frequentes
	Fatiga	Pouco frequentes

Espasmo hemifacial

Os efeitos indesejáveis que podem ser esperados para o espasmo hemifacial são semelhantes aos observados para o blefarospasmo.

Torticolo espasmódico

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas	Frequência
Infeções e infestações	Infeção do Trato Respiratório Superior	Frequentes
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias, Pré-síncope, Tonturas	Frequentes
	Alteração no Discurso	Pouco frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Disfonia, dispneia	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	Disfagia	Muito Frequentes
	Boca seca, náusea	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Hiperidrose	Frequentes
	Erupção cutânea	Pouco frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor de pescoço, fraqueza muscular, mialgia, espasmos musculares, rigidez músculo-esquelética	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de	Dor no local de injeção, astenia	Frequentes

administração		
---------------	--	--

O controlo de torcicolo espasmódico pode causar disfagia com graus variáveis de severidade com o potencial para aspiração que pode requerer intervenção médica. A disfagia pode persistir durante duas a três semanas após injeção, mas foi reportada em um caso persistir durante cinco meses.

Espasticidade dos membros superiores

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas	Frequência
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia, hipostesia	Pouco Frequentes
Doenças gastrointestinais	Boca seca	Frequentes
	Disfagia, náusea	Pouco Frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Fraqueza muscular, dor nas extremidades, mialgia	Pouco Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia	Pouco frequentes
	Dor no local da injeção	Desconhecido

Sialorreia crónica (adultos)

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas	Frequência
Doenças do sistema nervoso	Parestesia	Frequentes
	Alterações no discurso	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	Boca seca, disfagia	Frequentes
	Alteração na saliva (espessamento), disguesia	Pouco frequentes

Casos persistentes de boca seca (>110 dias) de intensidade severa foram reportados o que pode causar complicações adicionais como gengivite, disfagia e cáries.

Sialorreia crónica (crianças/ adolescentes)

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas	Frequência
Doenças gastrointestinais	Disfagia	Pouco Frequentes
	Alteração na saliva (espessamento), boca seca, dor oral/ bucal e cáries dentárias	Desconhecido

Experiência Pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram notificadas com frequência desconhecida para a utilização de Xeomin desde o lançamento no mercado, independentemente da indicação:

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas
Doenças do sistema imunitário	Reações de hipersensibilidade tais como inchaço, edema (também distante do local de injeção), eritema, prurido, erupção cutânea (local e generalizada) e dificuldade respiratória
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Atrofia muscular
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Sintomas tipo gripais

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 diretamente ao INFARMED, I.P.:

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

Ver na secção 4.4 informação relativa aos riscos associados com a difusão local e distante do efeito da toxina.

Sintomas de sobredosagem

Doses maiores de neurotoxina botulínica do tipo A podem causar uma paralisia neuromuscular pronunciada, afastada do local de injeção, com uma variedade de sintomas. Os sintomas podem consistir em fraqueza generalizada, ptose, diplopia, dificuldade na respiração, dificuldade na fala, paralisia dos músculos respiratórios ou dificuldades em engolir que podem resultar em pneumonia por aspiração.

Medidas a tomar no caso de sobredosagem

Em caso de sobredosagem, o doente deve ser monitorizado clinicamente para sintomas de excessiva fraqueza muscular ou paralisia dos músculos. Pode ser necessário tratamento sintomático. Poderá ser necessário suporte respiratório se ocorrer paralisia dos músculos respiratórios.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.3.2. Ação periférica - Relaxante Muscular, medicamento de ação periférica, Código ATC: M03AX01

A neurotoxina botulínica do tipo A bloqueia a transmissão colinérgica na junção neuromuscular inibindo a liberação de acetilcolina. As terminações nervosas da junção neuromuscular deixam de responder aos impulsos nervosos, impedindo a secreção do neurotransmissor nas placas motoras (deservação química). A recuperação da transmissão de impulsos é restabelecida através da formação de novas terminações nervosas e reconexão com as placas motoras.

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação através do qual a neurotoxina botulínica do tipo A exerce os seus efeitos nas terminações nervosas colinérgicas pode ser descrito por um processo sequencial de quatro fases que inclui os seguintes passos:

- Ligação: a cadeia pesada da neurotoxina botulínica do tipo A liga-se com seletividade e afinidade excepcionalmente elevadas aos recetores localizados apenas nas terminações colinérgicas.
- Internalização: constrição da membrana da terminação nervosa e absorção da toxina para dentro da terminação nervosa (endocitose).
- Translocação: o segmento amino-terminal da cadeia pesada da neurotoxina forma um poro na membrana das vesículas, a ligação de dissulfeto é clivada e a cadeia leve da neurotoxina passa através dos poros para o citosol.
- Efeito: após a liberação da cadeia leve, é clivada muito especificamente a proteína-alvo (SNAP 25) que é essencial para a liberação da acetilcolina.

A recuperação completa da função motora/transmissão de impulso após a injeção intramuscular ocorre normalmente num período de 3 a 4 meses, à medida que as terminações nervosas crescem e se tornam a ligar à placa motora.

Resultados dos estudos clínicos

A equivalência terapêutica do Xeomin em comparação com o produto comparador Botox contendo o complexo de toxina botulínica do tipo A, (onabotulinumtoxina A, 900 kD), foi demonstrada em dois estudos de Fase III comparativos em dose única. Um em doentes com blefarospasmo (estudo MRZ 60201-0003, n=300) e outro em doentes com distonia cervical (estudo MRZ 60201-0013, n=463). Os resultados dos estudos também sugerem que o Xeomin e o seu comparador têm um perfil de eficácia e segurança similar em doentes com blefarospasmo ou distonia cervical, quando utilizado com uma taxa de conversão de dosagem de 1:1 (ver seção 4.2.).

Blefarospasmo

Xeomin tem sido estudado num estudo clínico, multicêntrico, de fase III, aleatorizado, duplamente cego, controlado por placebo num total de 109 doentes com blefarospasmo. Doentes tiveram um diagnóstico clínico de blefarospasmo essencial benigno, com valor basal da escala de pontuação de gravidade de Jankovic de ≥ 2 e uma resposta terapêutica estável satisfatória a administrações prévias de medicamento comparador (onabotulinumtoxina A).

Os doentes foram aleatorizados (2:1) para receber uma administração única de Xeomin (n=75) ou placebo (n=34) numa dose que foi semelhante (+/-10%) às duas

injeções de Botox mais recentes antes da entrada no estudo. A dose mais elevada permitida neste estudo foi de 50 unidades por olho; a dose média de Xeomin foi de 32 unidades por olho.

O resultado de eficácia primária foi a alteração na pontuação na escala de gravidade de Jankovic do valor basal para o pós injeção na semana 6, na população a ser tratada, com valores em falta substituídos pelo valor mais recente do doente (última observação feita previamente). Na população a ser tratada, a diferença entre o grupo tratado com Xeomin e o grupo placebo, na alteração da pontuação na escala de gravidade de Jankovic do valor basal para a semana 6 foi -1,0 (95% IC -1,4; -0,5) pontos e estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Os doentes devem continuar com o período de extensão se for necessária uma nova injeção. Os doentes receberam até cinco injeções de Xeomin com um intervalo mínimo entre duas injeções de pelo menos de seis semanas (duração total do estudo de 48-69 semanas e uma dose máxima de 50 unidades por olho). Durante todo o estudo, os intervalos médios de injeção nos indivíduos tratados com NT 201 variaram entre 10,14 (1º intervalo) e 12,00 semanas (2º ao 5º intervalo).

Outro ensaio clínico de Fase III, duplo-cego, controlado por placebo e com um período de extensão aberto investigou a eficácia de XEOMIN num total de 61 doentes, com um diagnóstico clínico de blefarospasmo essencial benigno e avaliação de gravidade da Escala de Classificação de Jankovic (JRS) basal ≥ 2 , que não eram tratados com toxina botulínica, ou seja, que não haviam recebido nenhum tratamento para o blefarospasmo com toxina botulínica por pelo menos 12 meses antes da administração de XEOMIN. No período principal (6 a 20 semanas), os doentes foram aleatorizados para receber uma única administração de XEOMIN nas doses de 12,5 unidades por olho ($n = 22$), 25 unidades por olho ($n = 19$) ou placebo ($n = 20$), respetivamente. Os doentes que necessitam de uma nova injeção podiam continuar com o período de extensão e receber mais uma injeção de XEOMIN.

No período principal, a duração média do intervalo de tratamento foi de 6 semanas no grupo placebo, 11 semanas no grupo tratado com 12,5 unidades por olho e 20 semanas no grupo tratado com 25 unidades por olho. A diferença média dos mínimos quadrado segundo o método ANCOVA versus placebo (IC 95%) na alteração da avaliação de gravidade da JRS da linha de base para a semana 6 foi de -1,2 (-1,9, -0,6) no grupo no qual se administrou 25 unidades de XEOMIN por olho e foi estatisticamente significativo, enquanto a diferença respetiva versus placebo no grupo que recebeu 12,5 unidades de XEOMIN foi de -0,5 (-1,1, 0,2), o que não foi estatisticamente significativo.

Durante o período de extensão, os doentes receberam uma injeção de XEOMIN ($n = 39$) numa dose média próxima de 25 unidades (intervalo: 15-30 unidades) por olho, e a duração média do intervalo de tratamento foi de 19,9 semanas

Torcicolo espasmódico

Xeomin tem sido estudado num estudo clínico de fase III, aleatorizado, duplamente cego, controlado por placebo multicêntrico envolvendo um total de 233 doentes com distonia cervical. Os doentes tiveram um diagnóstico clínico de distonia cervical predominantemente rotacional com uma pontuação basal total de ≥ 20 na escala de avaliação do Torcicolo Espasmódico de Toronto Western. Os doentes foram aleatorizados (1:1:1) para receber uma administração única de Xeomin 240 unidades ($n=81$), Xeomin 120 unidades ($n=78$), ou placebo ($n=74$). O número e locais de injeção foram determinados pelo Investigador.

A variável de eficácia primária foi a alteração média na LS da pontuação basal até à semana 4 após injeção na escala de avaliação do torcicolo espasmódico de Toronto

Western, na população a ser tratada, com valores em falta substituídos pelos valores basais do doente (modelo estatístico completo). A alteração na pontuação total da escala de avaliação do Torcicolo Espasmódico de Toronto Western do valor basal até à semana 4 foi significativamente superior nos grupos NT 201, comparativamente à alteração no grupo de placebo ($p < 0,001$ ao longo de todos os modelos estatísticos). Estas diferenças foram também clinicamente significativas: por exemplo -9,0 pontos para 240 unidades versus placebo, e -7,5 pontos para 120 unidades versus placebo no modelo estatístico completo.

Os doentes podiam continuar com o período de extensão se fosse necessária nova injeção. Os doentes receberam até cinco injeções de 120 unidades ou 240 unidades de Xeomin com um intervalo mínimo entre duas injeções de pelo menos seis semanas (duração total do estudo de 48-69 semanas). Neste estudo, com base nos pedidos de repetição de tratamento por parte dos doentes, a duração média da resposta após tratamento com Xeomin (duplamente cego e período de extensão aberto) foi de 12 semanas (intervalo interquartil: 9 a 15 semanas). Na maioria dos ciclos de injeção (96,3%) o tempo para repetição de tratamento variou entre 6 e 22 semanas e em casos individuais até 28 semanas.

Espasticidade dos membros superiores (adultos)

Num estudo piloto (duplamente cego, controlado por placebo, multicêntrico) realizado em doentes com espasticidade dos membros superiores após AVC, 148 doentes foram aleatorizados para receberem Xeomin ($n=73$) ou Placebo ($n=75$). A dose cumulativa até 6 tratamentos repetidos foi, em média, de 1333 unidades (máximo de 2395 unidades) durante um período de exposição até 89 semanas.

Como determinado para os parâmetros de eficácia primários (taxas de resposta dos flexores do punho de acordo com a escala Ashworth na semana 4, resposta definida como melhoria de pelo menos 1 ponto nos 5 pontos da escala Ashworth), doentes tratados com Xeomin (taxa de resposta: 68,5%) tinham uma probabilidade 3,97 vezes maior de resposta comparativamente aos doentes tratados com placebo (taxa de resposta: 37,3%; 95% IC: 1,90 a 8,30; $p < 0,001$, população a ser tratada)

Este estudo de dose fixa não foi desenhado de forma a diferenciar os doentes masculinos dos femininos, contudo numa análise post-hoc as taxas de resposta foram superiores em doentes femininos (89,3%) comparativamente a doentes masculinos (55,6%), sendo a diferença apenas estatisticamente significativa para as mulheres. Todavia, as taxas de resposta em doentes masculinos, medidas através da escala de Ashworth após 4 semanas, em doentes tratados com Xeomin foram consistentemente maiores em todos os grupos musculares tratados, comparado com o placebo. Com base no pedido do doente para re-tratamento, a duração mediana do efeito neste estudo piloto seguido do período de extensão aberto foi de 14 semanas (intervalo interquartil: 13 a 17 semanas) e na maioria dos ciclos de injeção (95,9%) o tempo para novo tratamento foi entre 12 e 28 semanas.

As taxas de resposta foram semelhantes nos homens comparativamente às mulheres no período de extensão aberto do estudo (foi possível a flexibilidade de dose neste período de ensaio), em que 145 doentes foram incluídos e em que foram administrados até 5 ciclos de injeções, assim como no estudo cego observacional (número EudraCT 2006-0030036-30) em que a eficácia e segurança do Xeomin foram avaliadas em 2 diluições diferentes e em 192 doentes com espasticidade dos membros superiores de diferente etiologia.

Outro ensaio clínico de fase III, de dupla ocultação e controlado com placebo, envolveu um total de 317 doentes, não tratados, com espasticidade do membro superior durante pelo menos três meses pós-AVC. Durante o período principal (PP), uma dose total fixa de Xeomin (400 unidades) foi administrada por via intramuscular ao padrão clínico de alvo primário definido, escolhido entre os padrões de cotovelo fletido, o pulso fletido ou punho fechado e outros grupos musculares afetados (n = 210). A análise confirmatória das variáveis de eficácia primária e co-primária na semana 4 pós-injeção demonstrou melhorias estatisticamente significativas na taxa de resposta na escala de Ashworth, ou mudanças a partir da linha de base na escala de Ashworth e da Impressão Global do Investigador da Alteração.

296 doentes tratados completaram o PP e participaram do primeiro ciclo de Extensão Aberta (OLEX). Durante o Período de Extensão, os doentes receberam até três injeções. Cada ciclo OLEX consistiu em uma única sessão de tratamento (400 unidades de dose total de Xeomin, distribuídas de forma flexível entre todos os músculos afetados), seguido de um período de observação de 12 semanas. A duração total do estudo foi de 48 semanas.

O tratamento dos músculos dos ombros foi investigado num estudo de fase III aberto, que incluiu 155 doentes com necessidade clínica de tratamento da espasticidade combinada dos membros superiores e inferiores. O protocolo de estudo permitiu a administração de doses até 600 unidades de Xeomin no membro superior. Este estudo mostrou uma relação positiva entre o aumento de doses de Xeomin e a melhoria da condição do doente como avaliada pela Escala de Ashworth e outras variáveis de eficácia sem comprometer a segurança do doente ou da tolerabilidade do Xeomin.

Espasticidade do membro inferior e superior devido a paralisia cerebral (crianças/adolescentes)

Avaliação do membro inferior

Num estudo clínico de Fase III de resposta à dose, em grupo paralelo, duplo-cego, foram incluídas 311 crianças e adolescentes (de 2 a 17 anos) com espasticidade uni ou bilateral de membros inferiores devido à paralisia cerebral. Para o tratamento da espasticidade dos membros inferiores, o XEOMIN foi administrado em três grupos de tratamento (4 unidades/ kg de peso corporal com um máximo de 100 unidades, 12 unidades/ kg de peso corporal com um máximo de 300 unidades ou 16 unidades/ kg de peso corporal com um máximo de 400 unidades, respetivamente) para o tratamento de dois padrões clínicos de membros inferiores selecionados (pes equinus, joelho fletido, coxa aduzida).

Neste estudo, o grupo de dose baixa foi planeado a atuar como grupo controlo. Não foram demonstradas diferenças estatisticamente significativas na comparação entre a dose alta e a dose baixa, nem em relação ao objetivo primário nem co-primário. A alteração da LS (mínimos quadrados)-média (SE, IC 95%) da linha de base na escala de Ashworth dos flexores plantares, 4 semanas após a injeção, foi de -0,70 (0,061, IC 95%: -0,82; -0,58) para a dose alta e -0,66 (0,084, IC 95%: -0,82; -0,50) para a dose baixa com um valor de p de 0,650. A melhoria no tônus muscular não se refletiu em um efeito na função ou na Escala de Impressão Global de Alteração do Investigador. A posologia adequada de XEOMIN para o tratamento da espasticidade dos membros inferiores em crianças e adolescentes não pode ser determinada. Não foram observados efeitos adversos inesperados no tratamento duplo-cego e tratamento aberto a longo prazo com XEOMIN ao longo de quatro ciclos de injeção.

Avaliação do membro superior

Num segundo estudo de Fase III, duplo-cego, grupo paralelo, dose-resposta, foram tratados com Xeomin 350 crianças e adolescentes (de 2 a 17 anos) com espasticidade de membro superior isoladamente ou com espasticidade combinada de membro superior e inferior devido a paralisia cerebral. Para o tratamento do membro superior (cotovelo fletido, punho fletido, punho fechado, antebraço pronunciado, polegar na palma da mão) ou espasticidade combinada do membro superior e inferior (pes equinus, joelho fletido, coxa aduzida), XEOMIN foi administrado em três grupos de tratamento no Período Principal com um ciclo de injeção: 2 a 5 unidades/kg de peso corporal, com um máximo de 50 a 125 unidades, 6 a 15 unidades / kg de peso corporal, com um máximo de 150 a 375 unidades e 8 a 20 unidades/ kg peso corporal com um máximo de 200 a 500 unidades. Os doentes continuaram com a dose mais alta no período de extensão aberto do estudo, com três ciclos de injeção.

Uma diferença estatisticamente significativamente a dose baixa e a alta foi observada na mudança da linha de base na escala de Ashworth para o flexor do cotovelo ou o flexor do punho na semana 4 após a injeção (-0,22 [IC95% -0,4; -0,04] p = 0,017). Melhorias no tônus muscular não se refletiram no efeito sobre a função e a Escala de Impressão Global de Alteração do Investigador. A posologia adequada de XEOMIN para o tratamento da espasticidade do membro superior em doentes pediátricos não pode, portanto, ser determinada a partir deste estudo.

Não foram relatadas advertências inesperadas de segurança no tratamento da espasticidade do membro superior e do membro inferior com XEOMIN até quatro ciclos de injeção (14 ± 2 semanas cada).

Sialorreia crónica (adultos)

O estudo clínico piloto duplamente cego, controlado com placebo, de fase III foi conduzido num total de 184 doentes com sialorreia durante pelo menos durante três meses em resultado de doença de Parkinson, parkinsonismo atípico, enfarte ou lesão cerebral traumática. Durante o período principal (PP) a dose fixa total de Xeomin (100 ou 75 unidades) ou placebo foi administrada intraglandularmente a uma taxa de dose definida de 3:2 nas glândulas parótidas e submandibular, respetivamente.

Tratamento	Tempo	uSFR (g/min)		GICS (pontuação)	
		Nº observações	LS média (erro padrão da média)	Nº observações	LS média (erro padrão da média)
Placebo	Semana 4	36	-0,04 (0,033)	36	0,67 (0,186)
100 unidades	Semana 4	73	-0,13 (0,026)	74	1,25 (0,144)
100 unidades	Semana 8	73	-0,13 (0,026)	74	1,30 (0,148)
100 unidades	Semana 12	73	-0,12 (0,026)	74	1,21 (0,152)
100 unidades	Semana 16	73	-0,11 (0,027)	74	0,93 (0,152)
uSFR: Taxa de fluxo salivar não estimulado; GICS: Escala de Impressão de Alteração Global; LS: Média da diferença do basal					

Na semana 4, pelo menos 1 ponto de melhoria do GICS (parâmetro co-primário) foi observado em 73% dos doentes tratados com 100 unidades de Xeomin em

comparação com 44% dos doentes no grupo placebo. A análise confirmatória de ambas as variáveis de eficácia co-primárias (uSFR e GICS na semana 4 pós-injeção) demonstrou melhorias estatisticamente significativas do grupo de tratamento com 100 unidades em comparação com o placebo. Melhorias nos parâmetros de eficácia nas semanas 8 e 12 pós-injeção podiam ser observadas e foram mantidas até o último ponto de observação do PP na semana 16. As variáveis de eficácia co-primárias na semana 4 demonstraram resultados superiores para o método de ultrassons em comparação com os métodos anatómicos para aplicação guiada (uSFR valor p 0,019 vs 0,099 e GICS 0,003 vs 0,171).

173 doentes tratados completaram o PP e entraram no Período de Extensão (PE). O PE consistiu em três ciclos de dose cega, cada um com uma única sessão de tratamento (100 ou 75 unidades de dose total de Xeomin, com a mesma razão de dose que no PP) seguido por um período de observação de 16 semanas. 151 doentes completaram o PE. Os resultados do PE confirmaram as observações do PP mostrando os benefícios do tratamento contínuo com 100 unidades de Xeomin.

Sialorreia crónica (crianças/ adolescentes)

Num estudo clínico duplamente cego, controlado com placebo, de fase III foram tratados um total de 255 crianças e adolescentes (com idades compreendidas entre os 2 e os 17 anos) com pelo menos 12 kg de peso corporal e com sialorreia crónica associada a alterações neurológicas e/ou incapacidade intelectual. Durante o período principal, 220 doentes com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos receberam o tratamento com Xeomin de acordo com o peso corporal e até 75 unidades, ou placebo. O tratamento foi administrado com localização por ultrassons intraglandularmente com uma taxa de dose de 3:2 nas glândulas parótidas e submandibular, respetivamente.

Treatment	Tempo	uSFR (g/min)		GICS (pontuação)	
		Nº observações	LS média (erro padrão da média)	Nº observações	LS média (erro padrão da média)
Placebo	Semana 4	72	-0,07 (0.015)	72	0,63 (0,104)
XEOMIN de acordo com o peso corporal	Semana 4	148	-0,14 (0.012)	148	0,91 (0,075)
	Semana 8	146	-0,16 (0.012)	146	0,94 (0,068)
	Semana 12	147	-0,16 (0.013)	147	0,87 (0,073)
	Semana 16	145	-0,15 (0.013)	146	0,77 (0,070)
uSFR: Taxa de fluxo salivar não estimulado; GICS: Escala de Impressão de Alteração Global; LS: Média da diferença do basal					

A análise de confirmação das variáveis de eficácia co-primária (uSFR e GICS na semana 4 após a injeção) demonstrou melhorias estatisticamente significativas e clinicamente relevantes do grupo XEOMIN em comparação com o placebo. Para ambos os parâmetros de eficácia, diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento foram observadas até o final do período principal na semana 16.

Todas as 35 crianças com idade de 2 a 5 anos foram tratadas com XEOMIN de acordo com o seu peso, não foi utilizado nenhum braço com placebo como controlo mostrando melhorias nas variáveis de eficácia investigadas semelhantes às observadas no grupo de tratamento com XEOMIN dos 6 a 17 anos.

247 doentes participaram do primeiro ciclo subsequente do ciclo de extensão aberta (OLEX). O OLEX consistiu em três ciclos adicionais, cada um com uma única sessão de tratamento seguida por um período de observação de 16 semanas. Todos os doentes receberam XEOMIN de acordo com o mesmo esquema de dosagem pré-determinado e a mesma proporção de dose usada no período principal. Um total de 222 doentes completaram o OLEX. Os resultados do OLEX confirmaram as observações do período principal mostrando a continuação dos benefícios do tratamento. Não foi identificada qualquer nova ou inesperada questão de segurança.

População pediátrica

A Agência Europeia do Medicamento dispensou a obrigação em submeter os resultados dos estudos com Xeomin:

- em todos os subconjuntos da população pediátrica no tratamento de distonia
- crianças e bebés de 0-24 meses em tratamento da espasticidade muscular e sialorreia crónica.

Consulte a seção 4.2 para obter informações sobre uso pediátrico.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Características gerais da substância ativa

Não se realizaram estudos clássicos de cinética e distribuição com a neurotoxina botulínica do tipo A visto que a substância ativa é administrada em quantidades muito pequenas (picogramas por injeção) e se liga rapidamente e irreversivelmente às terminações nervosas colinérgicas.

A toxina botulínica do tipo A nativa é um complexo de peso molecular elevado que, além da neurotoxina (150 kD), contém outras proteínas não tóxicas, como hemaglutininas e não hemaglutininas. Ao contrário das preparações convencionais contendo complexo neurotoxina botulínica de tipo A, Xeomin contém neurotoxina purificada (150 kD) porque não contém proteínas complexantes, pelo que apresenta um baixo teor de proteínas estranhas. O teor de proteínas estranhas administrado é considerado como um dos fatores que contribui para o insucesso da terapêutica secundária.

Demonstrou-se que a neurotoxina botulínica do tipo A sofre transporte axonal retrógrado após injeção intramuscular. Contudo, não se observou em doses terapêuticamente relevantes a passagem transsináptica retrógrada da neurotoxina botulínica do tipo A no sistema nervoso central.

A neurotoxina botulínica do tipo A ligada a recetores é endocitada, a nível das terminações nervosas antes de atingir o seu alvo (SNAP 25) e é depois degradada intracelularmente. As moléculas livres circulantes de neurotoxina botulínica do tipo A que não se ligaram aos recetores pré-sinápticos das terminações nervosas colinérgicas são fagocitadas ou pinocitadas e degradadas como qualquer outra proteína livre circulante.

Distribuição da substância ativa em doentes

Não se realizaram estudos farmacocinéticos no ser humano com Xeomin pelas razões acima descritas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Com base em estudos convencionais de segurança farmacológica cardiovascular e intestinal, dados não clínicos revelam não existir qualquer risco particular para seres humanos.

Os resultados dos estudos de toxicidade de dose repetida na toxicidade sistêmica do Xeomin após injeção intramuscular em animais estavam maioritariamente relacionados com a sua ação farmacodinâmica, i.e. atonia, paresia e atrofia do músculo injetado.

Similarmente, o peso da glândula salivar submandibular injetada foi reduzido em todos os níveis de dose e a atrofia acinar da glândula salivar foi observada na dose mais elevada de 40 unidades/ kg após quatro injeções repetidas de Xeomin em intervalos de 8 semanas em ratos.

Não surgiram evidências de intolerabilidade local. Estudos de toxicidade reprodutiva com o Xeomin, também não demonstraram quaisquer efeitos adversos na fertilidade feminina ou masculina em coelhos, nem efeitos diretos no desenvolvimento embrio-fetal ou pré e pós-natal em ratos e/ou coelhos. No entanto, a administração de Xeomin em intervalos diários, semanais ou em cada duas semanas nos estudos de embriotoxicidade em níveis de doses apresentaram uma redução do peso corporal materno, aumentou o número de abortos em coelhos e um ligeiro decréscimo do peso corporal fetal em ratos. Não se pode presumir nestes estudos que a exposição sistêmica contínua das mães durante a fase sensível (desconhecida) da organogénese constitua necessariamente um pré-requisito para a indução de efeitos teratogénicos.

Em um estudo de toxicidade juvenil pós-desmame em ratos, observou-se atrofia do epitélio germinativo testicular e hipospermia na dose mais alta testada (30 unidades/ kg/ adm) sem qualquer impacto na fertilidade masculina. Quando machos e fêmeas foram emparelhados com 14 semanas de idade, o desempenho do acasalamento foi reduzido em machos com doses altas, possivelmente devido à fraqueza dos membros ou ao peso corporal acentuadamente mais baixo. Na ausência de qualquer efeito no número médio de corpos lúteos, a perda pré-implantação foi aumentada em 10 unidades/ kg/ adm e superior. Se essa observação foi um efeito mediado por machos ou fêmeas não pôde ser esclarecido de forma conclusiva.

Em conformidade, as margens de segurança com respeito à terapêutica clínica foram geralmente baixas em termos de elevadas doses clínicas.

Não se realizaram estudos de genotoxicidade ou carcinogenicidade com Xeomin.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Albumina humana
Sacarose

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Xeomin 50 unidades pó para solução injetável: 3 anos
Xeomin 100 unidades pó para solução injetável: 4 anos
Xeomin 200 unidades pó para solução injetável: 3 anos

Solução reconstituída

A estabilidade física e química em uso foi demonstrada durante 24 horas entre 2°C a 8°C.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, as condições e os tempos de conservação em uso anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem ser superiores a 24 horas entre 2 °C a 8 °C, a menos que a reconstituição tenha sido efetuada em condições de assepsia controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Para condições de conservação após a reconstituição do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis (vidro tipo 1) com rolha de borracha (bromobutilo) e com cápsula inviolável (alumínio).

Xeomin 50 unidades pó para solução injetável: Embalagens de 1, 2, 3 ou 6 frascos para injetáveis, cada um contendo 50 unidades.

Xeomin 100 unidades pó para solução injetável: Embalagens de 1, 2, 3, 4 ou 6 frascos para injetáveis, cada um contendo 100 unidades.

Xeomin 200 unidades pó para solução injetável: Embalagens de 1, 2, 3, 4 ou 6 frascos para injetáveis, cada um contendo 200 unidades.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

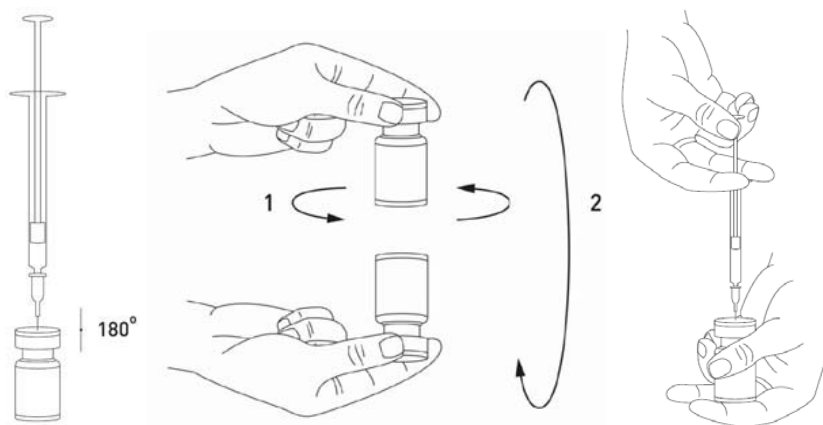
6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Reconstituição

Xeomin é reconstituído antes da utilização com solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), para preparações injetáveis. A reconstituição e diluição devem ser feitas de acordo com as normas das boas práticas clínicas particularmente no que respeita a assepsia.

É uma boa prática reconstituir o conteúdo do frasco para injetáveis e preparar a seringa sobre toalhas de papel revestidas por plástico para recolher quaisquer derrames. Aspira-se para a seringa a quantidade apropriada de solução de cloreto de sódio (ver tabela de diluição). Recomenda-se para reconstituição uma agulha curta

com bisel de 20-27 gauge. Após introdução vertical da agulha, através da rolha de borracha, o solvente é injetado cuidadosamente no frasco para injetáveis, de forma a evitar a formação de espuma. O frasco para injetáveis deve ser eliminado se o vácuo não aspirar o solvente para o seu interior. A seringa deve ser retirada do frasco para injetáveis e Xeomin deve ser misturado com o solvente agitando e invertendo e rondando cuidadosamente o frasco para injetáveis- a solução não deve ser agitada vigorosamente. Se necessário, a agulha utilizada para reconstituição deve permanecer no frasco para injetáveis e a quantidade de solvente necessária deve ser retirada com uma nova agulha estéril adequada para injeção.



Xeomin reconstituído é uma solução límpida e incolor.

Xeomin não pode ser utilizado se a solução reconstituída tiver um aspeto turvo, ou contiver flocos ou partículas.

Deve ser utilizado cuidadosamente o volume correto de solvente para a apresentação escolhida para prevenir sobredosagem accidental. Se estiverem a ser utilizados diferentes tamanhos de frascos para injetáveis de Xeomin como parte do procedimento de uma injeção, deverá ter-se cuidado para utilizar a quantidade correta de solvente aquando da reconstituição de um número particular de unidades por 0,1 ml. A quantidade de solvente varia entre Xeomin 50 unidades, Xeomin 100 unidades e Xeomin 200 unidades. Cada seringa deverá ser rotulada em conformidade.

As concentrações possíveis para Xeomin 50, 100 e 200 unidades estão indicadas na tabela seguinte:

Dose resultante (em unidades por 0,1 ml)	Solvente adicionado (solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) para preparações injetáveis)		
	Frasco para injetáveis com 50 unidades	Frasco para injetáveis com 100 unidades	Frasco para injetáveis com 200 unidades
20 unidades	0,25 ml	0,5 ml	1 ml
10 unidades	0,5 ml	1 ml	2 ml
8 unidades	0,625 ml	1,25 ml	2,5 ml

5 unidades	1 ml	2 ml	4 ml
4 unidades	1,25 ml	2,5 ml	5 ml
2,5 unidades	2 ml	4 ml	Não aplicável
2 unidades	2,5 ml	5 ml	Não aplicável
1,25 unidades	4 ml	Não aplicável	Não aplicável

Toda a solução injetável que tiver sido conservada durante mais de 24 horas, assim como toda a solução injetável não utilizada devem ser eliminadas.

Procedimento a seguir para uma eliminação segura dos frascos para injetáveis, seringas e materiais utilizados

Quaisquer frascos para injetáveis não utilizados, solução remanescente no frasco para injetáveis e/ou seringas devem ser autoclavados. Alternativamente, o Xeomin remanescente pode ser inativado adicionando uma das seguintes soluções: etanol 70%, isopropanol 50%, SDS 0,1% (detergente aniónico), solução diluída de hidróxido de sódio (NaOH 0,1N) ou uma solução diluída de hipoclorito de sódio (de pelo menos 0,1% NaOCl).

Após inativação os frascos para injetáveis, seringas e materiais utilizados não devem ser esvaziados e devem ser eliminados em recipientes adequados de acordo com as exigências locais.

Recomendações caso ocorra algum incidente durante o manuseamento de Toxina Botulínica do tipo A

- Qualquer derrame de produto deve ser limpo: utilizando material absorvente impregnado com qualquer uma das soluções acima listadas no caso de ser pó, ou com material absorvente e seco no caso de produto já reconstituído.
- As superfícies contaminadas devem ser lavadas com material absorvente impregnado com qualquer uma das soluções acima mencionadas, e seguidamente devem ser secas.
- Se o frasco para injetáveis estiver quebrado, deve-se proceder da forma acima descrita recolhendo cuidadosamente os pedaços de vidro partido e limpando o produto, evitando quaisquer cortes na pele.
- Se o produto entrar em contato com a pele, a área afetada deve ser enxaguada abundantemente com água.
- Se o produto entrar nos olhos, deve-se lavar abundantemente os olhos com água ou com uma solução de lavagem oftálmica.
- Se o produto entrar em contato com uma ferida, com pele lesada ou cortada, a pele deve ser lavada abundantemente com água. Deve ser adotado o procedimento clínico apropriado tendo em consideração a dose injetada.

Estas instruções de manuseamento e eliminação devem ser rigorosamente seguidas.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
Alemanha
Telefone: +49-69/15 03-1
Fax: +49-69/15 03-200

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

Xeomin 50 unidades pó para solução injetável

Nº de registo: 5392378 - 1 frasco para injetáveis

Nº de registo: 5392402 - 2 frascos para injetáveis

Nº de registo: 5392410 - 3 frascos para injetáveis

Nº de registo: 5392428 - 6 frascos para injetáveis

Xeomin 100 unidades pó para solução injetável

Nº de registo: 5065461 - 1 frasco para injetáveis

Nº de registo: 5065479 - 2 frascos para injetáveis

Nº de registo: 5065503 - 3 frascos para injetáveis

Nº de registo: 5392279 - 4 frascos para injetáveis

Nº de registo: 5065511 - 6 frascos para injetáveis

Nº de registo: 5065529 - 6 frascos para injetáveis

Xeomin 200 unidades pó para solução injetável

Nº de registo: 5682661 - 1 frasco para injetáveis

Nº de registo: 5682679 - 2 frascos para injetáveis

Nº de registo: 5682703 - 3 frascos para injetáveis

Nº de registo: 5682711 - 4 frascos para injetáveis

Nº de registo: 5682737 - 6 frascos para injetáveis

Nº de registo: 5682729 - 6 frascos para injetáveis

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

Data da primeira autorização:

Xeomin 50 unidades pó para solução injetável: 15 de Junho de 2011

Xeomin 100 unidades pó para solução injetável: 21 de Novembro de 2007

Xeomin 200 unidades pó para solução injetável: 02 de Junho de 2016

Data da última renovação:

Xeomin 50 unidades pó para solução injetável: 15 de novembro de 2016

Xeomin 100 unidades pó para solução injetável: 15 de novembro de 2016

Xeomin 200 unidades pó para solução injetável: 23 de junho de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Fevereiro 2022