

**ANEXO I**

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA(S) FARMACÊUTICA(S), DOSAGEM(NS), VIA(S)  
DE ADMINISTRAÇÃO DO(S) MEDICAMENTO(S), DO(S) REQUERENTE(S)  
TITULAR(ES) DA(S) AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS  
ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Alemanha	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Alemanha		Xeomin	100 unidades DL <sub>50</sub>	pó para solução injectável	via intramuscular	
Dinamarca	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Alemanha		Xeomin	100 unidades DL <sub>50</sub>	pó para solução injectável	via intramuscular	
Suécia	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Alemanha		Xeomin	100 unidades DL <sub>50</sub>	pó para solução injectável	via intramuscular	
Áustria		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Alemanha	Xeomin	100 unidades DL <sub>50</sub>	pó para solução injectável	via intramuscular	
Espanha		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Alemanha	Xeomin	100 unidades DL <sub>50</sub>	pó para solução injectável	via intramuscular	
Finlândia		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Alemanha	Xeomin	100 unidades DL <sub>50</sub>	pó para solução injectável	via intramuscular	
França		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Alemanha	Xeomin	100 unidades DL <sub>50</sub>	pó para solução injectável	via intramuscular	
Itália		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100	Xeomin	100 unidades DL <sub>50</sub>	pó para solução injectável	via intramuscular	

Luxemburgo	60318 Frankfurt/Main Alemanha Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main	Xeomin	100 unidades DL <sub>50</sub>	pó para solução injectável	via intramuscular
Noruega	60318 Frankfurt/Main Alemanha Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main	Xeomin	100 unidades DL <sub>50</sub>	pó para solução injectável	via intramuscular
Polónia	60318 Frankfurt/Main Alemanha Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main	Xeomin	100 unidades DL <sub>50</sub>	pó para solução injectável	via intramuscular
Portugal	60318 Frankfurt/Main Alemanha Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main	Xeomin	100 unidades DL <sub>50</sub>	pó para solução injectável	via intramuscular
Reino Unido	60318 Frankfurt/Main Alemanha Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Alemanha	Xeomin	100 unidades DL <sub>50</sub>	pó para solução injectável	via intramuscular

## **ANEXO II**

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO(S)  
RESUMO(S) DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO  
FOLHETO INFORMATIVO APRESENTADOS PELA EMEA**

## CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

### RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DO XEOMIN <(ver Anexo I)>

#### - Questões de qualidade

De um ponto de vista da qualidade, o Xeomin é altamente purificado e difere da substância farmacológica presente no Botox<sup>®</sup> e no Dysport<sup>®</sup> na medida em que não apresenta proteínas complexantes (hemaglutininas).

Nenhum dos aspectos da qualidade foi objecto de discordância no decurso do Procedimento de Reconhecimento Mútuo.

#### - Questões de eficácia

O programa de desenvolvimento clínico foi constituído por 5 estudos apresentados na tabela que se segue:

Tabela 1: Listagem em tabela dos estudos clínicos

Ensaio Países	Fase, população e esquema	Tratamento do estudo	Parâmetro de avaliação final primário
ESTUDOS COMPLETADOS			
BTC-9901 Alemanha	Fase I 14 voluntários saudáveis do sexo masculino Comparação sem ocultação em cada grupo de tratamento	4 U de Xeomin e Botox por via intramuscular	Alteração da amplitude máxima do PAMC
MRZ-0113 Alemanha	Fase Ib 32 voluntários saudáveis do sexo masculino Comparação em dupla ocultação em cada grupo de tratamento que analisa o perfil de resposta à dose, a difusão sistémica e a duração do efeito	2, 4, 16 ou 32 U de Xeomin e Botox, por via intramuscular	Redução do PAMC na Semana 4 Seguimento durante 52 semanas
BTC-9801 Alemanha	Estudo de determinação da dose de Fase II 53 doentes com distonia cervical rotacional Ensaio sem ocultação, aleatorizado, com comparador activo	Xeomin: 10/20 U, 20/40 U, 30/60 U Botox 30/60 U por via intramuscular	Alteração da amplitude máxima do PAMC após 2 semanas
MRZ-0013 Europa e Israel	Fase III 466 doentes com distonia cervical Ensaio em dupla ocultação, aleatorizado, controlado por princípio activo (Botox), em paralelo	70 a 300 U de Xeomin ou Botox por via intramuscular	Alteração da pontuação da gravidade da TWSTRS após 4 semanas
MRZ-003 Europa e Israel	Fase III 304 doentes com blefarospasmo Ensaio em dupla ocultação, aleatorizado, controlado por princípio activo (Botox), em paralelo	Até 70 U de Xeomin ou Botox por via intramuscular	Alteração da pontuação soma da JRS após 3 semanas

TWSTRS: *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* (Escala de Classificação do Torcicolo Espasmódico de Toronto Western)

JRS: *Jankovic Rating Scale* (Escala de Classificação de Jankovic)

EDB: Extensor digitorum brevis

PAMC: Potencial de acção muscular composto

U: Unidades

O programa de ensaios clínicos apresentado consistiu em:

- Dois estudos de Fase I MRZ/BTC-9901 e MRZ/BTC-0113, dos quais o último foi realizado após a conclusão dos estudos de Fase III

- Um estudo de Fase II (MRZ/BTC-9801)
- Dois estudos de Fase III (um estudo em cada uma das indicações previstas, torcicolo espasmódico (MRZ/BTC-0013) e blefarospasmo (MRZ/BTC-0003) respectivamente

Além disso, actualmente, estão a decorrer três estudos clínicos com o Xeomin:

- No estudo de espasticidade do membro superior (MRZ 0410) 144 doentes entraram no segundo ciclo de injeção, no qual se procedeu à administração de doses até 400 U de Xeomin.
- No estudo da distonia cervical (MRZ 0408), no qual são administradas doses até 240 U de Xeomin, 31 doentes participaram no segundo ciclo de injeção.
- No estudo de blefarospasmo (MRZ 0433) um doente entrou no segundo ciclo de injeção.

## Posologia

O requerente apresentou três estudos não-clínicos, dois de Fase I, um de Fase II e um de Fase III com o intuito de demonstrar que tinha sido estabelecida uma posologia segura para o Xeomin.

- Dados não-clínicos

Em estudos não-clínicos, o efeito farmacológico (ou seja, grau da actividade paralítica, efeito na motilidade, efeito na paralisia ao longo do tempo, duração) do Xeomin foi comparado com o do Botox:

- As actividades paralíticas do Xeomin e do Botox foram avaliadas no teste de paralisia regional do ratinho, após 3 injeções intramusculares repetidas em intervalos de 6 e 13 semanas, até uma dose de 0,64 Unidades de Dose Letal (UDL)/animal para o Xeomin e o Botox (aprox. 32 UDL/kg).

- A influência do Xeomin e do Botox na motilidade (movimentos estáticos e activos) foram avaliadas no âmbito de um estudo de toxicidade intravenosa aguda em ratinhos com até 68 UDL/kg.

- A eficácia paralítica do Xeomin e do Botox foram analisadas por electromiografia (EMG) *in vivo* em macacos machos após uma injeção intramuscular única de 16 UDL/kg no músculo médio glúteo esquerdo.

Os dados não-clínicos demonstraram claramente que uma unidade de Xeomin é equipotente a uma unidade de Botox, tendo sido mostrada uma clara resposta à dose em duas espécies. Com base nos resultados, foi possível concluir que o efeito farmacológico do Xeomin e do Botox em animais são praticamente comparáveis.

- Dados clínicos

Ambos os estudos de Fase I mostraram que doses iguais de Xeomin e de Botox são igualmente eficazes nas medições por EMG; foi claramente demonstrado que os efeitos paralíticos do Xeomin e do Botox aumentaram com doses crescentes, tendo-se observado uma tendência comparável num estudo de Fase II.

Num ensaio de determinação da dose de Fase II, a eficácia nos doentes com distonia cervical rotacional em três doses (10, 20 e 30 U) de Xeomin foi comparada com a dose ideal de Botox (30 U).

A variável primária de eficácia foi a redução relativamente ao início do estudo do nível mais relevante (ou seja, amplitude mais alta) da electromiografia (EMG) de superfície no músculo esternocleidomastoideu distónico durante a activação voluntária máxima 14 dias após a injeção. O estudo falhou relativamente à determinação da dose terapêutica ideal do Xeomin no tratamento do torcicolo espasmódico, dado que não se observaram quaisquer diferenças estatisticamente significativas (globalmente ou através de comparação par-a-par) entre tratamentos, mas foi possível demonstrar uma eficácia semelhante entre o Xeomin e o Botox nas medições por EMG. Não obstante, a alteração média do nível da EMG de superfície no músculo esternocleidomastoideu, que é considerada como um parâmetro objectivo, mostrou uma clara dependência da dose do Xeomin.

Considerando os dados obtidos em estudos não-clínicos, o estudo inicial de Fase I e as suas conclusões e o estudo de Fase II – ainda que se tenha conseguido chegar a conclusões limitadas a partir destes dados, a dosagem de Xeomin em ambos os estudos de Fase III baseou-se na dose estabelecida do Botox. Esta é uma abordagem considerada aceitável. Durante um procedimento de Aconselhamento Científico em 2000, a EMEA não exigiu nem recomendou a realização de estudos adicionais de Fase II antes dos estudos de Fase III.

O requerente apresentou dados de eficácia do estudo de Fase III no torcicolo espasmódico. Este estudo mostrou a não-inferioridade do Xeomin (70 a 300 U) em comparação com o Botox (70 a 300 U). Foi demonstrada uma relação de resposta dose-eficácia para o Xeomin semelhante à do Botox após uma injeção no âmbito do estudo de Fase III no torcicolo espasmódico.

Analisados em conjunto, os dados do programa de desenvolvimento não-clínico e clínico, que foi concebido com o suporte do Aconselhamento Científico, forneceram provas suficientes de uma proporção de 1:1 das doses de Xeomin e Botox relativamente à eficácia e à segurança, sendo que a adopção da dosagem que foi estabelecida para o Botox é adequadamente justificada. Com base nestes antecedentes, um programa adicional extensivo de determinação da dose não seria justificável de um ponto de vista ético.

- Dados de segurança

Os números dos eventos adversos no estudo de Fase II e no estudo de Fase III na distonia são apresentados na tabela que se segue:

Tabela 2: Resumo dos eventos adversos no estudo de Fase II (BTC 9801) e no estudo de Fase III (MRZ 0013) na distonia cervical

	Ensaio de Fase II na distonia cervical (ITT) (BTC-9801)					Ensaio de Fase III na distonia cervical (ITT) (MRZ-0013)	
	Xeomin 10/20 U	Xeomin 20/40 U	Xeomin 30/60 U	Botox 30/60 U	Xeomin total	Botox	Xeomin
	N.º total de participantes	14	13	14	12	41	232
Participantes com EA	5 (35,7%)	5 (38,5%)	2 (14,3%)	6 (50,0)	12 (29,3)	57 (24,6)	65 (28,1)

Devido ao número extremamente baixo em cada grupo, os resultados deste estudo de Fase II não foram considerados úteis de um ponto de vista de segurança. É de notar que alguns eventos adversos só foram notificados em doentes que receberam o Xeomin, como a disfagia (notificada em um doente em cada um dos grupos do Xeomin *versus* nenhum doente no grupo do Botox). Adicionalmente, dois eventos adversos foram avaliados como estando relacionados com a medicação do estudo *versus* nenhum no grupo do Botox. Os dois eventos adversos relacionados foram notificados no mesmo doente que recebeu 30/60 U de Xeomin (dor no local da injeção e disfagia).

O facto de os estudos de Fase III terem sido realizados em doentes previamente tratados com Botox é adequadamente abordado no RCM que, agora, indica que ‘existe experiência limitada nos doentes não sujeitos previamente a tratamento’.

### Ausência de dados sobre a administração repetida e a necessidade de dados sobre a imunogenicidade

- Dados não-clínicos

Efectuaram-se dois estudos não-clínicos em coelhos, o LPT10929 e o LPT12444, com a administração repetida de doses altas de Xeomin (25 UDL/animal no LPT10929 e 16-40 UDL/animal no LPT12444) com intervalos de injeção extremamente curtos:

- No LPT10929, na semana 12 do estudo, duas semanas após a última administração, foram encontrados anticorpos neutralizantes da neurotoxina botulínica tipo A em 4 dos 8 coelhos sobreviventes tratados com Botox mas em nenhum dos 10 coelhos sobreviventes tratados com Xeomin.

- No LPT12444, na semana 36, três semanas após a injeção final, o teste ELISA (que indica a presença de anticorpos contra a neurotoxina botulínica tipo A) revelou que sete dos 20 coelhos tratados com Botox apresentavam uma resposta positiva, sendo que quatro destes coelhos exibiram uma actividade neutralizante da NTBo/A no HDA (*hemidiaphragm assay* - ensaio do hemidiafragma), que indica se os anticorpos são neutralizantes ou não-neutralizantes. Em contraste, um animal tratado com o Xeomin apresentou resultados positivos no teste ELISA mas não foi detectada qualquer actividade neutralizante no HDA.

No estudo não-clínico, o Xeomin não foi nem mais nem menos imunogénico do que o Botox, mesmo em níveis posológicos que excedem claramente a dose humana recomendada.

- Dados clínicos

O Botox e o Xeomin são substâncias farmacológicas diferentes em termos do teor da proteína clostridiana, ainda que ambos contenham a mesma neurotoxina de 150 kDa, que é a verdadeira substância farmacológica. O Botox tem um teor proteico de 5 ng/100U, ou seja, da neurotoxina de 150 kDa e de proteínas complexantes não-efectivas, dissociando-se rapidamente na neurotoxina e nas proteínas complexantes após a administração. O Xeomin possui um teor proteico de apenas 0,6 ng/100U pois é constituído somente pela neurotoxina de 150 kDa, isento de proteínas complexantes. Devido a estes factos, não é plausível que a injeção de Xeomin provoque falhas terapêuticas secundárias mais frequentes do que o Botox.

O Xeomin foi desenvolvido com o intuito de reduzir o risco de formação de anticorpos neutralizantes, o que poderá levar a uma falha terapêutica secundária. Foram referidas publicações de estudos clínicos (Jankovic et al, 2003<sup>1</sup>, 2006<sup>2</sup>, Barnes et al, 2005<sup>3</sup>) destinadas a suportar a hipótese de que a quantidade de anticorpos está correlacionada com a quantidade de carga proteica clostridiana e, conseqüentemente, de que poderá existir um risco mais baixo para os doentes tratados com o Xeomin de desenvolvimento de uma não-resposta secundária.

Em 2003, Jankovic comparou 130 doentes tratados devido a distonia cervical com o Botox original (25 ng proteína/100 U antes de 1998), 42 dos quais só foram expostos ao Botox original e 119 foram tratados com o Botox actual (5 ng proteína/100 U desde 1998). Os anticorpos bloqueantes foram detectados em 4 de um total de 42 (9,5%) doentes tratados apenas com o Botox original e em nenhum dos doentes tratados apenas com o Botox actual, apesar da dose média mais alta de Botox actual por consulta do que o Botox original. Estes resultados têm de ser interpretados com precaução porque nem todos os doentes foram sistematicamente testados para os anticorpos contra a toxina botulínica.

As reacções imunológicas com o Xeomin foram analisadas especificamente no estudo de Fase III MRZ-0013 em doentes com distonia cervical. Foram submetidos dados das alterações entre a consulta de controlo (3 semanas após uma injeção) e a consulta final (12 semanas após uma injeção) da pontuação da Gravidade da TWSTRS em doentes do grupo positivo no ensaio do hemidiafragma (HDA). Estes dados foram divididos em 3 subgrupos: doentes com HDA negativo, doentes com anticorpos positivos < 5 mU/ml e doentes com anticorpos positivos > 5 mU/ml.

Dos doentes tratados com Xeomin que apresentavam um resultado negativo no ensaio do hemidiafragma (HDA) de ratinho no início do estudo, indicando a inexistência de anticorpos neutralizantes, 2 participantes tiveram um resultado positivo (<5 mU/ml) na consulta final. Dos doentes tratados com Botox, 4 participantes com um resultado negativo no início do estudo apresentaram um resultado positivo (<5 mU/ml em 3 doentes, >5 mU/ml em 1 doente) na consulta final. Adicionalmente, o título do HDA aumentou, de <5 mU/ml para >5 mU/ml em 2 doentes em cada grupo de tratamento. Em ambos os grupos de tratamento, 4 doentes com um resultado positivo no HDA no início do estudo apresentaram um resultado negativo na consulta final.

No estudo de Fase III MRZ-0003 em doentes com blefarospasmo, nenhum doente em qualquer dos grupos de tratamento apresentou um título de anticorpos no HDA superior a 1 mU/l no início do estudo ou na consulta final.

O valor informativo dos estudos de Fase III referentes à imunogenicidade é limitado, pois os doentes foram pré-tratados com Botox e o Xeomin só foi administrado uma única vez. Conseqüentemente, não

---

<sup>1</sup> Jankovic J, Vuong KD, Ahsan J. Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia. *Neurology* 2003; 60(7): 1186-1188.

<sup>2</sup> Jankovic J, Hunter C, Dolimbek BZ, Dolimbek GS, Adler CH, Brashear A, et al. Clinicoimmunologic aspects of botulinum toxin type B treatment of cervical dystonia. *Neurology* 2006; 67(12): 2233-2235.

<sup>3</sup> Barnes MP, Best D, Kidd L, Roberts B, Stark S, Weeks P, et al. The use of Botulinum toxin type-B in the treatment of patients who have become unresponsive to Botulinum toxin type-A -- initial experiences. *Eur J Neurol* 2005; 12(12): 947-955.

é possível tirar conclusões válidas com base nos dados resultantes relativamente à imunogenicidade do Xeomin em comparação com o Botox. No entanto, não existe qualquer indicação de um potencial antigénico mais alto do Xeomin em comparação com o Botox.

Actualmente estão a decorrer três estudos clínicos com o Xeomin (todos eles com um período principal de injeção única controlado por placebo e períodos de extensão subsequentes, nos quais apenas o Xeomin é administrado). Em cada um dos estudos em curso, os dados continuam ocultados mas, até agora, não foram notificadas falhas terapêuticas secundárias devido ao desenvolvimento de anticorpos.

No estudo de espasticidade do membro superior (MRZ 0410) 144 doentes participaram no 2.º ciclo de injeção, no qual se procedeu à administração de doses até 400 U de Xeomin. Cento e dez doentes encontram-se no 3.º ciclo e 13 doentes no 4.º ciclo de injeção. Os testes HDA são realizados no início do estudo e de forma repetida ao longo do mesmo e os resultados que estão, conjuntamente com outros, disponíveis para 107 doentes após o 2.º ciclo de injeção e para 73 doentes quatro semanas após a 3.ª injeção não mostraram quaisquer anticorpos neutralizantes.

No estudo da distonia cervical (MRZ 0408), no qual são administradas doses até 240 U de Xeomin, 63 doentes receberam a 2.ª injeção, 27 doentes receberam a 3.ª e 6 doentes receberam a 4.ª injeção. Até agora, o teste de despistagem de IF (ensaio de imunofluorescência) não revelou qualquer tendência dum desenvolvimento de anticorpos após a injeção do Xeomin. Os testes de HDA das amostras disponíveis estavam ainda a ser analisados quando a resposta do requerente foi difundida. Entretanto, os respectivos resultados foram disponibilizados e mostram um resultado de teste positivo no início do estudo e antes da 3.ª injeção e dois resultados positivos quatro semanas após a 1.ª injeção e antes da 2.ª injeção. No entanto, como um dos dois resultados positivos quatro semanas após a 1.ª injeção e antes da 2.ª injeção foi obtido num doente previamente tratado com Botox e o estudo continua com ocultação, não é possível tirar conclusões referentes à imunogenicidade do Xeomin a partir destes resultados.

Foi solicitado ao requerente a apresentação dos resultados de todos os testes de HDA planeados no âmbito do estudo de espasticidade do membro superior (MRZ 0410) e do estudo de distonia cervical (MRZ 0408) após a desocultação dos respectivos estudos.

No estudo do blefarospasmo (MRZ 0433), 6 doentes receberam a 2.ª injeção.

Assim, até agora, não é possível extrair qualquer caso de falha terapêutica secundária a partir dos estudos em curso, nos quais o Xeomin (ou placebo) tem sido usado de forma repetida num total de 213 doentes, ainda que as doses do Xeomin sejam parcialmente muito altas (o que constitui, geralmente, um factor de risco para a formação de anticorpos).

O requerente comprometeu-se a realizar um estudo de vigilância pós-comercialização, no qual a imunogenicidade do Xeomin será adicionalmente investigada após uma administração repetida (até 6 sessões de injeção). O estudo proposto é um estudo aberto de braço único para o qual estão planeados 74 doentes com distonia cervical (sem e com tratamento anterior).

Por último, o RCM proposto para o Xeomin não reivindica um risco potencialmente mais baixo de desenvolvimento de anticorpos com o medicamento: “Não se investigou se a não-resposta secundária causada pelo desenvolvimento de anticorpos é menos frequente no âmbito da terapêutica com o Xeomin do que no âmbito do tratamento com preparações convencionais que contêm o complexo da neurotoxina botulínica tipo A. Nos casos de não-resposta, deve ser ponderada a utilização de terapêuticas alternativas.”

### **Perfil de segurança**

- Comparação global de eventos adversos nos estudos de Fase I – III

No total foram concluídos cinco ensaios clínicos (BTC-9901, MRZ-0113, BTC-9801, MRZ-0013, MRZ-0003) com o propósito de fornecer dados acerca da segurança e da eficácia do Xeomin. Globalmente, foram incluídos nestes ensaios os dados de segurança de 908 participantes, sendo que 466 foram tratados com Xeomin e 442 com Botox.

Dos 908 participantes, 239 sofreram eventos adversos (EA). Uma percentagem praticamente idêntica de doentes em ambos os grupos de tratamento referiu a ocorrência de EA (26,6% no grupo do Xeomin e 26,0% no grupo do Botox). Os EA mais frequentes (ou seja, com uma incidência  $\geq 1\%$ ) foram disfagia, ptose, dor lombar e óssea e fraqueza muscular, sendo que na maioria foram avaliados como ligeiros ou moderados. O único caso grave de disfagia ocorreu no grupo do Botox.

O requerente apresentou o número total de eventos adversos sem qualquer distinção entre os eventos adversos relacionados ou não relacionados. A diferença no número total de eventos adversos relacionados ou não relacionados entre o Xeomin e o Botox não foi estatisticamente significativa.

- Estudo de Fase III na distonia cervical (MRZ 0013)

Neste ensaio, 65 em 231 (28,1%) doentes tratados com o Xeomin notificaram um total de 110 eventos adversos. Para o Botox, 57 em 232 doentes (24,6%) notificaram um total de 90 eventos adversos. A gravidade da maioria dos eventos adversos foi ligeira ou moderada em ambos os grupos. O evento adverso notificado com mais frequência foi a disfagia (Xeomin, 10,8%; Botox, 8,2%;  $p = 0,29$ ). Foi notificado um caso de disfagia grave no grupo do Botox.

- Estudo de Fase III no blefarospasmo

Neste ensaio, 40 em 148 (27,0%) doentes tratados com o Xeomin notificaram um total de 57 eventos adversos. Para o Botox, 45 em 152 doentes (29,6%) notificaram um total de 62 eventos adversos. A gravidade de todos os eventos adversos foi ligeira ou moderada, à excepção de um caso de ptose relacionada com o tratamento no grupo do Xeomin e de um caso de enfarte do miocárdio não relacionado no grupo do Botox. O evento adverso notificado com mais frequência foi a ptose (Xeomin, 6,1%; Botox, 4,6%).

No entanto, em ensaios clínicos, os **eventos adversos relacionados** foram numericamente mais frequentes no grupo do Xeomin do que no grupo do Botox.

	Estudo de Fase III na <b>distonia cervical</b> (MRZ 60201-0013)		Estudo de Fase III no <b>blefarospasmo</b> (MRZ 60201-0003)	
	XEOMIN (n = 231)	BOTOX (n = 232)	XEOMIN (n = 148)	BOTOX (n = 155)
Doentes com efeitos adversos relacionados	38 (16,5%)	27 (11,6%)	18 (12,1 %)	13 (8,38 %)
IC de 95 % da diferença entre as proporções de efeitos adversos relacionados (Xeomin <i>versus</i> Botox)	(-1,5%; +11,3%)		(-3,2%; +11%)	

Consequentemente, os efeitos adversos relacionados ocorreram com mais frequência no grupo do Xeomin do que no grupo do Botox.

A taxa de eventos adversos graves (EAG) em todos os estudos foi de 2,1% com o Xeomin e de 2,7% com o Botox. Todos os EAG foram avaliados como não relacionados com o tratamento.

Foi notificada uma morte (carcinoma do cólon), avaliada como não relacionada com o tratamento do estudo (Botox), durante o estudo de Fase II na distonia cervical.

Três doentes abandonaram prematuramente os estudos devido a eventos adversos considerados como não estando relacionados com o fármaco do estudo.

A experiência pós-comercialização não revelou sinais de segurança diferentes ou novos para o Xeomin em comparação com outros medicamentos que contêm a toxina botulínica.

## Recomendação

O requerente comprometeu-se a realizar um estudo pós-comercialização, no qual a imunogenicidade do Xeomin é mais profundamente investigada após uma administração repetida (até 6 sessões de injeção).

Foi solicitado ao requerente a apresentação dos resultados de todos os testes HDA planeados no âmbito do estudo de espasticidade do membro superior (MRZ 0410) e do estudo de distonia cervical (MRZ 0408) após a desocultação dos respectivos estudos.

Globalmente, os dados de segurança mostram que a prevalência de eventos adversos (EA) foi praticamente idêntica nos grupos do Xeomin e do Botox (26,6% vs. 26%, respectivamente).

O EA mais frequente pelo menos possivelmente relacionado foi a **disfagia** (5,2% para o Xeomin vs. 3,4% para o Botox na amostra colectiva e 10% para o Xeomin vs. 8,2% no estudo de Fase III na distonia cervical). Não foram detectadas diferenças estatísticas entre ambos os grupos de tratamento. É de notar que o único caso grave de disfagia ocorreu num doente tratado com o Botox.

O segundo EA mais frequente (pelo menos possivelmente relacionado), a **ptose**, foi notificado num grau comparável (1,9% para o Xeomin vs. 1,8% para o Botox na amostra colectiva e 6,1% para o Xeomin vs. 4,6% para o Botox no estudo de Fase III no blefarospasmo) e ocorreu somente em doentes com blefarospasmos. A fraqueza muscular relacionada com o tratamento foi observada em 1,1% de todos os doentes aleatorizados para o Xeomin vs. 0,2% de todos os doentes que receberam Botox, ao passo que o estudo MRZ-0113 de Fase Ib não mostrou qualquer diferença em termos de difusão de ambas as preparações nos músculos adjacentes.

A incidência de eventos adversos graves foi baixa em todos os estudos, com uma frequência semelhante nos dois grupos de tratamento. Não foi notificado qualquer EAG relacionado com o fármaco e não ocorreram abandonos do estudo causados por eventos adversos.

Além da lista de medidas de seguimento discutida e solicitada pelo CMDh (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human* - Grupo de Coordenação para Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado – uso humano), o CHMP solicitou que as seguintes medidas de seguimento fossem apresentadas às autoridades competentes nacionais e avaliadas sob a coordenação do Estado-membro de Referência:

- Realizar um estudo pós-comercialização para confirmar a segurança e eficácia do Xeomin após injeções repetidas (até 6 sessões de injeção).
- Apresentar os resultados de um estudo farmacodinâmico no qual a “disseminação” da neurotoxina é quantificada em comparação com duas outras preparações de Botox.
- Apresentar os resultados de todos os testes de HDA planeados do estudo de espasticidade do membro superior (MRZ 0410) e do estudo de distonia cervical (MRZ 0408) após a desocultação dos respectivos estudos.
- Apresentar um Plano de gestão do risco em conformidade com a directriz actual, incluindo:
  - Estratégias detalhadas para formar médicos, incluindo técnicas de injeção adequadas, dosagem e ausência de permutabilidade entre medicamentos bem como programas para uma monitorização continuada e melhorada das reacções de disseminação no uso clínico e em ensaios clínicos.

- Informações acerca dos padrões de utilização e dos tipos de prescritores/utilizadores do Xeomin de forma a identificar se e em que tipo de clínicas o uso cosmético não aprovado está a ocorrer, sobretudo na UE.
- Medidas a tomar para garantir que os doentes são adequadamente informados sobre as questões de segurança associadas a estes medicamentos, ou seja, rotulagem e brochuras do doente adequadas. Mais especificamente, esta informação deve incluir a indicação para consultar um médico de imediato na eventualidade de surgirem dificuldades de ingestão, da fala ou respiratórias.
- Incluir, especificamente, os eventos de disseminação da toxina na lista de vigilância de eventos para uma monitorização activa.
- Avaliação das reacções de disseminação, especificamente como parte de estudos futuros.
- Compromisso no sentido de alertar as autoridades competentes nacionais no caso de uma alteração significativa da taxa de notificação.

## **FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO**

Considerando

- que o âmbito da arbitragem foi o risco potencial para a saúde pública relativamente à necessidade de dados sobre a administração repetida e dados sobre a imunogenicidade do Xeomin,
- a posologia do Xeomin,
- o perfil de segurança do Xeomin nos dois ensaios clínicos de Fase III,

com base na documentação apresentada pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado e na discussão científica realizada pelo Comité,

o CHMP recomendou a concessão da Autorização de Introdução no Mercado para a qual o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo são apresentados no Anexo III para o Xeomin.

**ANEXO III**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO  
INFORMATIVO**

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Xeomin 100 unidades DL<sub>50</sub> pó para solução injectável

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 frasco para injectáveis contém 100 unidades DL<sub>50</sub>\* de neurotoxina do tipo A de *Clostridium botulinum* (150 kD), sem proteínas complexantes.

\* Uma unidade corresponde à dose letal média (DL<sub>50</sub>) quando o produto reconstituído é injectado por via intraperitoneal em ratinhos em condições definidas.

Devido a diferenças no doseamento da DL<sub>50</sub>, estas unidades são específicas para Xeomin e não são permutáveis com outras preparações de toxina botulínica.

Excipientes:

Para lista completa de excipientes, ver 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injectável

Pó branco

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Xeomin está indicado para o tratamento sintomático do blefarospasmo e da distonia cervical de tipo predominantemente rotacional (torcicolo espasmódico) em adultos.

### 4.2 Posologia e modo de administração

**As doses unitárias recomendadas para Xeomin não são permutáveis com as de outras preparações de toxina botulínica.**

Xeomin só pode ser utilizado por médicos com as qualificações adequadas e com experiência comprovada na administração de toxina botulínica e na utilização do equipamento necessário, por exemplo, EMG (electromiografia).

Xeomin reconstituído está indicado para injeção intramuscular.

A posologia óptima e o número de locais de injeção no músculo tratado devem ser escolhidos pelo médico em função do caso individual de cada doente. Deve efectuar-se a titulação da dose.

Instruções sobre a reconstituição / diluição dos frascos para injectáveis, ver secção 6.6. Após reconstituição, Xeomin deve ser usado para uma única injeção num único doente.

É possível diminuir ou aumentar a dose de Xeomin administrando um volume de injeção menor ou maior. Quanto mais pequeno for o volume de injeção, tanto menor será a sensação de pressão e a disseminação da neurotoxina botulínica do tipo A no músculo injectado. Este facto

tem a vantagem de diminuir os efeitos nos músculos adjacentes quando estão a ser injectados grupos musculares pequenos.

### ***Blefarospasmo***

Após reconstituição, a solução de Xeomin é injectada utilizando uma agulha estéril apropriada (por exemplo, de calibre 27-30/0,30-0,40 mm). Não é necessário controlo electromiográfico. Recomenda-se um volume de injeção aproximado de 0,05 a 0,1 ml.

Xeomin é injectado no orbicular interno e no orbicular externo da pálpebra superior e no orbicular externo da pálpebra inferior. Também se podem injectar outros locais na região das sobrancelhas, no orbicular externo e na região facial superior, se as câimbras aqui localizadas interferirem com a visão.

A dose inicial recomendada é de 1,25-2,5 U (0,05-0,1 ml de volume) em cada local. A dose inicial não deve exceder 25 U por olho. No tratamento do blefarospasmo, a dose total não deve exceder 100 U de 12 em 12 semanas.

Devem evitar-se injeções na proximidade do elevador da pálpebra superior para diminuir a ocorrência de ptose. Pode desenvolver-se diplopia em consequência da difusão da neurotoxina botulínica do tipo A no oblíquo inferior. Pode reduzir-se esta reacção adversa evitando injeções no lado interno da pálpebra inferior.

Em média, o início do efeito é observado num período de quatro dias após a injeção. O efeito de cada tratamento dura, geralmente, cerca de 3 a 4 meses. Contudo, pode ter uma duração significativamente mais longa ou mais curta. O tratamento pode ser repetido se necessário.

Nas sessões de repetição do tratamento, a dose pode ser aumentada até ao dobro se a resposta ao tratamento inicial for considerada insuficiente, normalmente definida como um efeito com uma duração inferior a dois meses. Contudo, parece que não se obtém qualquer benefício adicional com a injeção de mais de 5,0 U por local. Normalmente, não se obtém benefícios adicionais tratando com uma frequência superior a intervalos de três meses.

### ***Torcicolo espasmódico***

No tratamento do torcicolo 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. Utiliza-se uma agulha estéril apropriada (por exemplo, de calibre 25-30/0,30-0,50 mm) para injeções nos músculos superficiais e pode utilizar-se, por exemplo, uma agulha de calibre 22/0,70 mm para injeções na musculatura mais profunda. Recomenda-se um volume de injeção aproximado de 0,1 a 0,5 ml.

No tratamento do torcicolo espasmódico, injecta-se geralmente Xeomin nos músculos esternocleidomastoideu, 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 efectuadas sob controlo electromiográfico. A massa muscular e o grau de hipertrofia ou de atrofia são factores que devem ser considerados quando se selecciona a dose apropriada.

Na prática, a dose total máxima não deve exceder 200 U. Podem ser administradas doses até 300 U. Não se deve administrar mais do que 50 U num único local de injeção.

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 óptimo de locais de injeção depende do tamanho do músculo que vai ser quimicamente desinervado.

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

Em média, o início de efeito é observado num período de sete dias após a injeção. O efeito de cada tratamento dura, geralmente, cerca de 3 a 4 meses. Contudo, pode ter uma duração significativamente mais longa ou mais curta. O período entre cada sessão de tratamento deve ser no mínimo de 10 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 injectado: por exemplo, por exame electromiográfico em instalações especializadas
- análise das causas de não resposta, por exemplo, mau isolamento dos músculos a injectar, 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 reacções adversas durante o primeiro tratamento, pode efectuar-se um ciclo adicional de tratamento nas seguintes condições: 1) ajuste da dose tendo em consideração a análise da não resposta mais recente, 2) controlo EMG, 3) não exceder o intervalo mínimo recomendado entre o tratamento inicial e de repetição.

O doente deve ser considerado como um não respondedor primário no caso de insucesso da primeira injeção. Não foi investigado se a ausência de resposta secundária resultante do desenvolvimento de anticorpos é menos frequente com a terapêutica com Xeomin do que com o tratamento com preparações convencionais contendo o complexo de toxina botulínica do tipo A. Nos casos de não resposta, devem considerar-se terapêuticas alternativas.

Xeomin não foi estudado na população pediátrica, não sendo recomendado o seu uso neste grupo etário até que haja mais dados disponíveis.

### **4.3 Contra-indicações**

Hipersensibilidade à substância activa neurotoxina botulínica do tipo A ou a qualquer dos excipientes.

Doenças generalizadas da actividade muscular (por exemplo, miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton).

Presença de infecção no local de injeção proposto.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Têm sido relatados efeitos secundários relativos à difusão da neurotoxina botulínica do tipo A a localizações distantes do local de administração (ver secção 4.8), resultando, por vezes, em morte, associada nalguns casos a disfagia, pneumonia e/ou debilidade significativa.

Os doentes a receber tratamento com doses terapêuticas podem sentir uma fraqueza muscular exagerada. Os doentes com perturbações neurológicas subjacentes incluindo dificuldades de deglutição apresentam risco acrescido para estes efeitos secundários. 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. Os doentes com historial de disfagia e aspiração deverão ser tratados com extrema precaução.

Os doentes ou prestadores de cuidados deverão ser aconselhados a procurar cuidados médicos imediatos se surgirem perturbações da deglutição, da fala ou respiratórias.

Pode ocorrer uma reacção anafilática após injeção de neurotoxina botulínica do tipo A (ver secção 4.8). Devem estar disponíveis adrenalina e outras preparações médicas para tratamento da anafilaxia.

Antes da administração de Xeomin, o médico deve familiarizar-se com a anatomia do doente e com quaisquer alterações da anatomia resultantes de intervenções cirúrgicas anteriores. Devem tomar-se precauções adicionais no caso de locais de injeção que estão na proximidade de estruturas sensíveis tais como a artéria carótida e os segmentos apicais do pulmão.

A experiência relativa ao tratamento a longo prazo, e em doentes sem exposição prévia, é limitada.

Xeomin deve ser utilizado com precaução.

- no caso de ocorrência de qualquer tipo de doença hemorrágica
- em doentes que estão a ser submetidos a terapêutica anticoagulante
- em doentes com esclerose lateral amiotrófica ou com outras doenças que causem disfunção neuromuscular periférica
- em músculos alvo que apresentam fraqueza ou atrofia pronunciadas.

As doses recomendadas para cada administração de Xeomin não devem ser excedidas e os intervalos entre tomas não devem ser encurtados.

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

A administração demasiado frequente de neurotoxina botulínica do tipo A pode resultar em formação de anticorpos que podem levar ao desenvolvimento de resistência ao tratamento (ver secção 4.2).

Doentes previamente acinéticos ou sedentários devem ser aconselhados a retomar as suas actividades gradualmente após a injeção de Xeomin.

Xeomin contém albumina, um derivado do sangue humano. As medidas padrão para prevenção de infecções resultantes da utilização de medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humanos incluem a selecção dos dadores, o rastreio de doações individuais e de misturas (*pools*) de plasma quanto a marcadores específicos de infecção e a inclusão de etapas de produção eficazes na inactivação/remoção de vírus. Apesar destas medidas, não se pode excluir totalmente a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos quando são administrados medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humanos. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e a outros agentes patogénicos. Não existem notificações de transmissões virais com albumina fabricada de acordo com as especificações da Farmacopeia Europeia através de processos estabelecidos.

### ***Blefarospasmo***

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 fechado.

A fim de prevenir o ectrópio, devem evitar-se injeções na região da pálpebra inferior, sendo necessário tratar energeticamente qualquer defeito epitelial. Para este fim, pode ser necessário utilizar um colírio protector, pomadas, lentes de contacto moles protectoras 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 doenças dos nervos cranianos (nervo facial). Deve efectuar-se um exame cuidadoso da sensibilidade corneana em doentes submetidos previamente a intervenções oculares.

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

#### ***Torcicolo espasmódico***

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 disfagia pode persistir durante duas a três semanas após a injeção, mas também foi notificada uma duração até cinco meses num caso particular. A limitação da dose injectada no músculo esternocleidomastoideu para menos de 100 U 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.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

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 acção intermédia, tal como o vecurónio ou o atracúrio, em vez de substâncias com efeitos de longa duração.

As 4-aminoquinoléínas podem diminuir o efeito de Xeomin.

#### **4.6 Gravidez e aleitamento**

Não existem dados suficientes 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.

Não se sabe se a neurotoxina botulínica do tipo A é excretada no leite materno. Portanto, não se recomenda a utilização de Xeomin durante o aleitamento.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Xeomin tem uma influência mínima ou moderada sobre a capacidade de conduzir e de utilizar máquinas.

Devido à natureza das doenças que estão a ser tratadas, a capacidade de conduzir e de utilizar máquinas pode estar diminuída. Devido à latência do início, alguns dos efeitos terapêuticos e/ou adversos de Xeomin podem também interferir com a capacidade de conduzir e de utilizar máquinas. Em consequência, as pessoas afectadas devem evitar estas tarefas até à recuperação completa das suas faculdades.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Podem ocorrer efeitos indesejáveis resultantes de injeções mal posicionadas da neurotoxina botulínica do tipo A que causam a paralisia temporária de grupos musculares adjacentes. Doses elevadas podem causar paralisia em músculos afastados do local de injeção. Geralmente, observam-se efeitos indesejáveis na primeira semana após o tratamento que são de natureza temporária. Estes efeitos podem estar limitados à zona que circunda o local de injeção (por exemplo, dor local, sensação dolorosa no local de injeção e hemorragia também neste local).

##### **Frequência nas diferentes indicações**

Com base em informações sobre a experiência clínica, a frequência de acontecimentos adversos nas indicações individuais é indicada a seguir. As categorias das frequências são definidas como se segue: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ).

##### ***Blefarospasmo***

As seguintes reacções adversas foram comunicadas com Xeomin:

##### Doenças do sistema nervoso

Pouco frequentes: parestesia, cefaleias

##### Afecções oculares

Frequentes: ptose, olhos secos

Pouco frequentes: conjuntivite

##### Doenças gastrointestinais

Pouco frequentes: boca seca

##### Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes: exantema cutâneo

##### Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Pouco frequentes: fraqueza muscular

##### Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações

Pouco frequentes: lesão infligida

Além destas, tem-se conhecimento dos seguintes efeitos secundários e suas frequências relacionados com o composto de comparação contendo complexo de toxina botulínica do tipo A convencional utilizado nos ensaios clínicos com Xeomin. É possível que estes efeitos indesejáveis também possam ocorrer com Xeomin:

##### Doenças do sistema nervoso

Pouco frequentes: tonturas, paralisia facial

##### Afecções oculares

Frequentes: queratite punctiforme superficial, lagofthalmia, irritação ocular, fotofobia, lacrimação

Pouco frequentes: queratite, ectrópio, diplopia, entrópio, perturbações visuais, visão desfocada

Raros: edema palpebral  
Muito raros: glaucoma de ângulo fechado, ulceração da córnea.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas

Pouco frequentes: dermatite

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Pouco frequentes: fraqueza dos músculos faciais

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Pouco frequentes: cansaço

***Torticolo espasmódico***

As seguintes reacções adversas foram comunicadas com Xeomin:

Doenças do sistema nervoso

Pouco frequentes: cefaleias, tremores

Afecções oculares

Pouco frequentes: dor ocular

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: disfonia

Doenças gastrointestinais

Frequentes: disfagia

Pouco frequentes: diarreia, boca seca, vômitos, colite

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas

Pouco frequentes: exantema cutâneo, eritema, prurido, aumento da sudorese

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes: fraqueza muscular, dores de costas

Pouco frequentes: dor esquelética, mialgias

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Pouco frequentes: astenia, inflamação no local de injeção, sensação dolorosa no local de injeção

Além destas, são conhecidos os seguintes efeitos secundários e suas frequências para o composto de comparação contendo complexo de toxina botulínica do tipo A convencional utilizado nos ensaios clínicos com Xeomin. É possível que estes efeitos indesejáveis também possam ocorrer com Xeomin:

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: tonturas, dormência, sonolência

Afecções oculares

Pouco frequentes: diplopia, ptose

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Frequentes: rinite, infecção das vias respiratórias superiores

Pouco frequentes: dispneia, alteração da voz.

#### Doenças gastrointestinais

Frequentes: náuseas, secura oral

#### Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: feridas da pele

#### Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes: rigidez, hipertonia

#### Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: dor, fraqueza local

Frequentes: fraqueza generalizada, sintomas do tipo gripal, mal-estar

Pouco frequentes: febre

O tratamento do torcicolo espasmódico pode causar disfagia com graus variáveis de intensidade havendo o potencial de aspiração que pode exigir intervenção médica. A disfagia pode persistir durante duas a três semanas após a injeção, mas foi comunicada num caso com uma duração até cinco meses. A disfagia parece ser dependente da dose. Em ensaios clínicos com o complexo de toxina botulínica do tipo A, foi comunicado que a disfagia ocorre com menos frequência com doses totais inferiores a 200 U por sessão de tratamento.

#### ***Gerais***

A informação adicional seguinte baseia-se em publicações sobre preparações convencionais contendo o complexo de toxina botulínica do tipo A.

Muito raramente, têm sido relatados efeitos secundários relativos à difusão da toxina a localizações distantes do local de administração (fraqueza muscular exagerada, disfagia, pneumonia por aspiração resultando, nalguns casos, em morte) (ver secção 4.4).

Foram notificados casos de disfagia após injeção em locais diferentes da musculatura cervical.

Foram feitas notificações raras de efeitos indesejáveis relacionados com perturbações cardiovasculares, tais como arritmia e enfarte do miocárdio, alguns deles com evolução fatal. Continua pouco claro se estas mortes foram induzidas por preparações convencionais contendo o complexo de toxina botulínica do tipo A ou se foram causadas por doença cardiovascular anterior.

Um caso de neuropatia periférica foi notificado num indivíduo do sexo masculino após ter recebido quatro conjuntos de injeções de uma preparação convencional contendo o complexo de toxina botulínica do tipo A (para espasmo a nível do pescoço e costas e dor intensa) durante um período de 11 semanas.

Uma doente desenvolveu plexopatia braquial dois dias após a injeção de uma preparação convencional contendo o complexo de toxina botulínica do tipo A para o tratamento de distonia cervical, com recuperação após cinco meses.

Eritema multiforme, urticária, exantema tipo psoríase, prurido e reacções alérgicas foram descritos como estando associados à utilização de preparações convencionais contendo o complexo de toxina botulínica do tipo A, mas a sua relação causal ainda não foi esclarecida.

Após injeção do complexo de toxina botulínica do tipo A convencional, o EMG evidenciou instabilidade aumentada em alguns músculos afastados que não estava associada a fraqueza muscular ou a outros tipos de anomalias electrofisiológicas.

## **4.9 Sobredosagem**

#### Sintomas de sobredosagem:

Doses maiores de neurotoxina botulínica do tipo A podem causar uma paralisia neuromuscular pronunciada, afastada do local de injeção. Os sintomas de sobredosagem não se manifestam imediatamente após a injeção e podem consistir em fraqueza generalizada, ptose, diplopia, dificuldade em engolir, perturbações da fala ou paralisia dos músculos respiratórios resultando em pneumonia por aspiração.

#### Medidas a tomar no caso de sobredosagem:

Em caso de sobredosagem, o doente deve ser monitorizado clinicamente durante vários dias. Se surgirem sinais de intoxicação, é necessária hospitalização com medidas de suporte gerais. No caso de ocorrer paralisia dos músculos respiratórios, serão necessárias intubação e ventilação assistida até haver uma melhoria.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: 2.3.2. Acção periférica - Relaxante Muscular, medicamento de acção periférica, Código ATC: M03AX01

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

O mecanismo de acção 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 três fases que inclui as seguintes fases:

- a) ligação às terminações nervosas colinérgicas
- b) entrada ou internalização na terminação nervosa e
- c) inibição da libertação de acetilcolina por intoxicação intracelular a nível da terminação nervosa.

A cadeia pesada da neurotoxina botulínica do tipo A liga-se com uma selectividade e afinidade excepcionalmente elevadas a receptores que se encontram apenas nas terminações colinérgicas. Após internalização da neurotoxina, a cadeia leve efectua a clivagem muito específica de uma proteína-alvo (SNAP 25) que é essencial para a libertação da acetilcolina.

A recuperação após a injeção efectua-se num período de 3 a 4 meses, à medida que as terminações nervosas crescem e se tornam a ligar à placa motora.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

#### **a) Características gerais da substância activa:**

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

A toxina botulínica 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) uma vez que não contém proteínas complexantes.

Demonstrou-se que a neurotoxina botulínica do tipo A, à semelhança de muitas outras proteínas de tamanho idêntico, sofre um transporte axonal retrógrado após injeção intramuscular. Contudo, não se observou a passagem transsináptica retrógrada da neurotoxina botulínica do tipo A no sistema nervoso central.

Observa-se a endocitose da neurotoxina botulínica do tipo A ligada aos receptores a nível das terminações nervosas antes de atingir o seu alvo (SNAP-25) que, eventualmente, sofrerá uma degradação intracelular. As moléculas livres circulantes de neurotoxina botulínica do tipo A que não se ligaram aos receptores pré-sinápticos das terminações nervosas colinérgicas serão fagocitadas ou pinocitadas e degradadas como qualquer outra proteína livre circulante.

**b) Distribuição da substância activa 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, dados não clínicos revelam não existir qualquer risco particular para seres humanos.

Os resultados dos estudos de toxicidade de dose repetida levados a cabo para o Xeomin estavam maioritariamente relacionados com a sua acção farmacodinâmica.

Não surgiram evidências e intolerabilidade local. Estudos de toxicidade reprodutiva com o Xeomin, realizados em coelhos, não demonstraram quaisquer efeitos adversos na fertilidade feminina ou masculina, nem efeitos directos no desenvolvimento embrio-fetal. No entanto, a administração de Xeomin em níveis de doses que apresentaram uma toxicidade materna evidente em intervalos de uma a duas semanas aumentou o número de abortos num estudo de toxicidade pré-natal em coelhos. Não se pode presumir que a exposição sistémica contínua das mães durante a fase sensível (desconhecida) da organogénese constitua necessariamente um pré-requisito para a indução de efeitos teratogénicos.

Não se realizaram estudos de genotoxicidade, carcinogenicidade e de desenvolvimento pré e pós-natal 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, com excepção dos mencionados na secção 6.6.

### **6.3 Prazo de validade**

Frasco para injectáveis não aberto: 3 anos

Solução reconstituída: A estabilidade física e química em uso foi demonstrada durante 24 horas entre 2 e 8°C. Sob o ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente.

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

Frasco para injectáveis não aberto: Não conservar acima de 25°C.

Para condições de armazenamento da solução reconstituída, ver secção 6.3.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Vidro transparente do tipo I, com rolha de borracha (bromobutil) e com cápsula inviolável (alumínio) em embalagens unitárias de 1 (dose unitária), 2, 3 e 6 frascos para injectáveis (doses múltiplas). Está também disponível uma embalagem hospitalar de 6 frascos para injectáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Xeomin é reconstituído antes da utilização com solução estéril de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), sem conservantes, para preparações injectáveis. A reconstituição e diluição deverão ser realizadas de acordo com as boas práticas, particularmente no que diz respeito à assepsia.

É uma boa prática efectuar a reconstituição do frasco para injectáveis e a preparação da seringa sobre toalhas de papel revestidas por plástico para captar quaisquer derrames. Aspira-se para a seringa a quantidade apropriada de solvente (ver tabela de diluição). A parte exposta da rolha de borracha do frasco para injectáveis é limpa com álcool (70%) antes da introdução da agulha. O solvente deve ser injectado cuidadosamente no frasco para injectáveis. O frasco para injectáveis deve ser eliminado se o vácuo não aspirar o solvente para o seu interior. Xeomin reconstituído é uma solução límpida e incolor que não contém partículas.

Xeomin não deve ser utilizado se o frasco para injectáveis reconstituído de acordo com as instruções acima indicadas tiver um aspecto turvo ou contiver, por exemplo, flocos ou partículas.

As diluições recomendadas estão indicadas na tabela seguinte:

<b>Solvente adicionado</b> (solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para preparações injectáveis)	<b>Dose resultante em unidades por 0,1 ml</b>
0,5 ml	20,0 U
1,0 ml	10,0 U
2,0 ml	5,0 U
4,0 ml	2,5 U
8,0 ml	1,25 U

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

Para uma eliminação segura, os frascos para injectáveis não utilizados devem ser reconstituídos com uma pequena quantidade de água e depois autoclavados. Todos os frascos para injectáveis e seringas utilizados e qualquer derrame, etc., devem ser autoclavados e os resíduos de Xeomin devem ser inactivados utilizando uma solução diluída de hidróxido de sódio (NaOH 0,1N).

**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**

[To be completed nationally]

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

[To be completed nationally]

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

[To be completed nationally]

## **ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA PARA DOSE UNITÁRIA (1 FRASCO)**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Xeomin 100 unidades DL<sub>50</sub> pó para solução injectável  
Neurotoxina do tipo A de *Clostridium botulinum* (150kD), sem proteínas complexantes

**2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)**

1 frasco para injectáveis contém 100 unidades DL<sub>50</sub> de neurotoxina do tipo A de *Clostridium botulinum* (150kD), sem proteínas complexantes

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Albumina humana, sacarose

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para solução injectável  
1 frasco para injectáveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intramuscular.  
Consultar o folheto informativo.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL: MM/AAAA

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.

Após reconstituição: o produto poderá ficar armazenado no máximo durante 24 horas entre 2°C e 8°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO**

Para uma eliminação segura, os frascos para injectáveis não utilizados devem ser reconstituídos com uma pequena quantidade de água e depois esterilizados em condições de alta pressão. Todos os frascos para injectáveis e seringas utilizados e qualquer derrame devem ser autoclavados e os resíduos de Xeomin devem ser inactivados utilizando uma solução diluída de hidróxido de sódio (NaOH 0,1 N).

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
60048 Frankfurt/Main  
Alemanha

Distribuidor:  
Grünenthal, S.A.  
Rua Alfredo da Silva, 16  
2610-016 Amadora

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[To be completed nationally]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[To be completed nationally]

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

*Foi aceite a justificação para não inclusão de Braille.*

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA PARA 1 FRASCO QUANDO ESTE É PARTE DE UMA EMBALAGEM MÚLTIPLA COM 2, 3 e 6 FRASCOS**

### **1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Xeomin 100 unidades DL<sub>50</sub> pó para solução injectável  
Neurotoxina do tipo A de *Clostridium botulinum* (150kD), sem proteínas complexantes

### **2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)**

1 frasco para injectáveis contém 100 unidades DL<sub>50</sub> de neurotoxina do tipo A de *Clostridium botulinum* (150kD), sem proteínas complexantes

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Albumina humana, sacarose

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para solução injectável  
1 frasco para injectáveis

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intramuscular.  
Consultar o folheto informativo.

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

### **8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL: MM/AAAA

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.

Após reconstituição: o produto poderá ficar armazenado no máximo durante 24 horas entre 2°C e 8°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO**

Para uma eliminação segura, os frascos para injectáveis não utilizados devem ser reconstituídos com uma pequena quantidade de água e depois esterilizados em condições de alta pressão. Todos os frascos para injectáveis e seringas utilizados e qualquer derrame devem ser autoclavados e os resíduos de Xeomin devem ser inactivados utilizando uma solução diluída de hidróxido de sódio (NaOH 0,1 N).

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
60048 Frankfurt/Main  
Alemanha

Distribuidor:  
Grünenthal, S.A.  
Rua Alfredo da Silva, 16  
2610-016 Amadora

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[To be completed nationally]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[To be completed nationally]

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

*Foi aceite a justificação para não inclusão de Braille.*

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA PARA 1 FRASCO QUANDO ESTE É PARTE DE UMA EMBALAGEM HOSPITALAR DE 6 FRASCOS**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Xeomin 100 unidades DL<sub>50</sub> pó para solução injectável  
Neurotoxina do tipo A de *Clostridium botulinum* (150kD), sem proteínas complexantes

**2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)**

1 frasco para injectáveis contém 100 unidades DL<sub>50</sub> de neurotoxina do tipo A de *Clostridium botulinum* (150kD), sem proteínas complexantes

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Albumina humana, sacarose

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para solução injectável  
1 frasco para injectáveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intramuscular.  
Consultar o folheto informativo.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL: MM/AAAA

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.

Após reconstituição: o produto poderá ficar armazenado no máximo durante 24 horas entre 2°C e 8°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO**

Para uma eliminação segura, os frascos para injectáveis não utilizados devem ser reconstituídos com uma pequena quantidade de água e depois esterilizados em condições de alta pressão. Todos os frascos para injectáveis e seringas utilizados e qualquer derrame devem ser autoclavados e os resíduos de Xeomin devem ser inactivados utilizando uma solução diluída de hidróxido de sódio (NaOH 0,1 N).

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
60048 Frankfurt/Main  
Alemanha

Distribuidor:  
Grünenthal, S.A.  
Rua Alfredo da Silva, 16  
2610-016 Amadora

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[To be completed nationally]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[To be completed nationally]

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

*Foi aceite a justificação para não inclusão de Braille.*

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA COM 2, 3 e 6 FRASCOS**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Xeomin 100 unidades DL<sub>50</sub> pó para solução injectável  
Neurotoxina do tipo A de *Clostridium botulinum* (150kD), sem proteínas complexantes

**2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)**

1 frasco para injectáveis contém 100 unidades DL<sub>50</sub> de neurotoxina do tipo A de *Clostridium botulinum* (150kD), sem proteínas complexantes

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Albumina humana, sacarose

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para solução injectável  
2 frascos para injectáveis  
3 frascos para injectáveis  
6 frascos para injectáveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intramuscular.  
Consultar o folheto informativo.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL: MM/AAAA

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.

Após reconstituição: o produto poderá ficar armazenado no máximo durante 24 horas entre 2°C e 8°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO**

Para uma eliminação segura, os frascos para injectáveis não utilizados devem ser reconstituídos com uma pequena quantidade de água e depois esterilizados em condições de alta pressão. Todos os frascos para injectáveis e seringas utilizados e qualquer derrame devem ser autoclavados e os resíduos de Xeomin devem ser inactivados utilizando uma solução diluída de hidróxido de sódio (NaOH 0,1 N).

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
60048 Frankfurt/Main  
Alemanha

Distribuidor:  
Grünenthal, S.A.  
Rua Alfredo da Silva, 16  
2610-016 Amadora

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[To be completed nationally]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[To be completed nationally]

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

*Foi aceite a justificação para não inclusão de Braille.*

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA PARA 1 EMBALAGEM HOSPITALAR DE 6 FRASCOS**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Xeomin 100 unidades DL<sub>50</sub> pó para solução injectável  
Neurotoxina do tipo A de *Clostridium botulinum* (150kD), sem proteínas complexantes

**2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)**

1 frasco para injectáveis contém 100 unidades DL<sub>50</sub> de neurotoxina do tipo A de *Clostridium botulinum* (150kD), sem proteínas complexantes

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Albumina humana, sacarose

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para solução injectável  
6 frascos para injectáveis  
Embalagem hospitalar.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intramuscular.  
Consultar o folheto informativo.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL: MM/AAAA

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.

Após reconstituição: o produto poderá ficar armazenado no máximo durante 24 horas entre 2°C e 8°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO**

Para uma eliminação segura, os frascos para injectáveis não utilizados devem ser reconstituídos com uma pequena quantidade de água e depois esterilizados em condições de alta pressão. Todos os frascos para injectáveis e seringas utilizados e qualquer derrame devem ser autoclavados e os resíduos de Xeomin devem ser inactivados utilizando uma solução diluída de hidróxido de sódio (NaOH 0,1 N).

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
60048 Frankfurt/Main  
Alemanha

Distribuidor:  
Grünenthal, S.A.  
Rua Alfredo da Silva, 16  
2610-016 Amadora

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[To be completed nationally]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[To be completed nationally]

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

*Foi aceite a justificação para não inclusão de Braille.*

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**ROTULAGEM DO FRASCO PARA INJECTÁVEIS**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Xeomin 100 unidades DL<sub>50</sub> pó para solução injectável

Substância activa: Neurotoxina do tipo A de *Clostridium botulinum* (150kD), sem proteínas complexantes

Via intramuscular.

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL: MM/AAAA

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE**

100 unidades DL<sub>50</sub>

**6. OUTRAS**

## **FOLHETO INFORMATIVO**

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

### **Xeomin 100 unidades DL50 pó para solução injectável**

Neurotoxina do tipo A de *Clostridium botulinum* (150 kD), sem proteínas complexantes

#### **Leia atentamente este folheto antes de utilizar o medicamento.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

#### **Neste folheto:**

1. O que é Xeomin e para que é utilizado
2. Antes de utilizar Xeomin
3. Como utilizar Xeomin
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Xeomin
6. Outras informações

### **1. O QUE É XEOMIN E PARA QUE É UTILIZADO**

Xeomin é um medicamento que relaxa os músculos.

Xeomin é utilizado em adultos no tratamento das seguintes situações:

- espasmo das pálpebras (blefarospasmo)
- torção do pescoço (torcicolo espasmódico).

### **2. ANTES DE UTILIZAR XEOMIN**

#### **Não utilize Xeomin**

- se tem alergia (hipersensibilidade) à neurotoxina botulínica do tipo A ou a qualquer outro componente de Xeomin (ver secção 6 “Outras informações”).
- se sofre de doenças generalizadas da actividade muscular (por exemplo, miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton).
- se existir uma infecção no local de injeção.

#### **Tome especial cuidado com Xeomin**

Informe o seu médico:

- se sofre de qualquer tipo de doença hemorrágica
- se está a tomar substâncias que impedem que o sangue coagule (terapêutica anticoagulante)
- se sofre de fraqueza pronunciada ou volume muscular diminuído nos músculos onde vai ser administrada a injeção
- se sofre de uma doença chamada esclerose lateral amiotrófica. Esta doença leva ao enfraquecimento do tecido muscular
- se sofre de qualquer outra doença que perturbe a interacção entre os nervos e o músculo esquelético (disfunção neuromuscular periférica)
- se tem ou teve no passado dificuldades em engolir.

Em caso de injeções repetidas de Xeomin, o efeito terapêutico do medicamento pode variar. Os motivos possíveis para o aumento ou diminuição são:

- diferentes técnicas de preparação do medicamento efectuadas pelo seu médico
- intervalos de tratamento diferentes
- injeções noutra musculatura
- eficácia marginalmente variável da substância activa de Xeomin
- não resposta/falha terapêutica durante o tratamento.

Se esteve num estado inactivo durante um longo período de tempo, deve iniciar a sua actividade de modo gradual, depois da administração de Xeomin.

Se desenvolver dificuldade em engolir ou perturbações da fala ou da respiração, contacte os serviços médicos de urgência ou peça aos seus familiares para o fazerem (ver secção 4).

O uso de Xeomin em crianças e adolescentes não foi ainda estudado, não se recomendando o seu uso nestes doentes.

### ***Espasmo das pálpebras (Blefarospasmo)***

Informe o seu médico antes de qualquer tratamento se:

- foi sujeito a cirurgia oftalmológica prévia. O seu médico tomará todas as precauções adicionais necessárias.
- estiver em risco de desenvolver uma doença chamada glaucoma de ângulo fechado. Esta doença pode provocar um aumento da pressão intra-ocular, levando à deterioração do nervo óptico. O seu médico saberá se apresenta esse risco.

Durante o tratamento, podem ocorrer pequenas manchas hemorrágicas nos tecidos moles da pálpebra. O seu médico pode limitar esse risco aplicando pressão suave imediata no local da injeção.

Após a administração de uma injeção de Xeomin no seu músculo ocular poderá ocorrer uma diminuição do pestanejo. Este facto pode levar a uma exposição prolongada da parte frontal transparente do seu olho (córnea). Esta exposição poderá levar a defeitos superficiais e a inflamação (ulceração córnea). A ocorrência será mais frequente se sofrer de perturbações dos nervos faciais.

### ***Torção do pescoço (Torcicolo espasmódico)***

Após a injeção poderá desenvolver dificuldade em engolir ligeira a grave. Este facto pode levar a problemas em respirar e a um risco acrescido de inalar substâncias estranhas ou fluidos. A presença de substâncias estranhas nos seus pulmões pode levar a inflamação ou infecção (pneumonia). O seu médico providenciará tratamento médico especial se necessário (por exemplo, sob a forma de alimentação artificial).

A dificuldade em engolir pode persistir durante duas a três semanas após a injeção, mas é conhecido um caso de um doente em que a duração foi até aos cinco meses.

### **Utilizar Xeomin com outros medicamentos**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Teoricamente, o efeito de Xeomin pode ser aumentado por:

- antibióticos aminoglicosídicos
- outros medicamentos que interferem com a transferência de um impulso de um nervo para um músculo, como por exemplo, relaxantes musculares do tipo tubocurarina que enfraquecem os músculos.

Portanto, a utilização concomitante de Xeomin com aminoglicosídeos ou com espectinomicina exige precauções especiais. Esta advertência é também válida para todos os medicamentos que enfraqueçam os

músculos. O seu médico pode reduzir a dose inicial do relaxante ou utilizar uma substância de acção intermédia, em vez de substâncias com efeitos de longa duração.

Teoricamente, o efeito do Xeomin pode ser reduzido por:

- certos medicamentos anti-maláricos/ anti-reumáticos (4-aminoquinolinas).

### **Gravidez e aleitamento**

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Se estiver grávida, Xeomin não deve ser utilizado a não ser que o seu médico possa decidir que é claramente necessário e que o benefício potencial justifica o risco.

Não se sabe se a substância activa é excretada no leite materno. Portanto, não se recomenda a utilização de Xeomin em mulheres que estão a amamentar.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Devido à natureza da sua doença em tratamento, a capacidade de conduzir e de utilizar máquinas pode estar diminuída. Alguns dos efeitos terapêuticos e/ou secundários de Xeomin podem também interferir com a capacidade de conduzir e de utilizar máquinas. Em consequência, deve evitar conduzir ou operar máquinas até à recuperação completa das suas faculdades.

## **3. COMO UTILIZAR XEOMIN**

Xeomin deverá apenas ser administrado por profissionais de saúde experientes na aplicação de toxina botulínica.

Xeomin dissolvido está indicado para ser injectado no músculo.

A posologia óptima e o número de locais de injeção no músculo tratado serão escolhidos pelo seu médico em função do seu caso individual. Os resultados do tratamento inicial com Xeomin devem ser avaliados e podem levar a um ajuste de dose até que o efeito terapêutico desejado seja alcançado. Informe o seu médico se tiver a impressão de que o efeito de Xeomin é demasiado forte ou demasiado fraco. Nos casos em que o efeito terapêutico não seja evidente, deverão ser consideradas outras alternativas terapêuticas.

O seu corpo poderá desenvolver anticorpos após o tratamento com preparações de toxina botulínica tipo A. Os anticorpos podem reduzir a eficácia do produto.

#### ***Espasmo das pálpebras (Blefarospasmo)***

Normalmente, o início do efeito é observado num período de quatro dias após a injeção. O efeito de cada tratamento dura geralmente cerca de 3 a 4 meses. Contudo, pode ter uma duração significativamente mais longa ou mais curta. O tratamento pode ser repetido se necessário.

Geralmente, não existe benefício adicional em tratar com uma frequência superior a intervalos de três meses.

#### ***Torção do pescoço (torcicolo espasmódico)***

Normalmente, o início do efeito é observado num período de sete dias após a injeção. O efeito de cada tratamento dura, geralmente, cerca de 3 a 4 meses. Contudo, pode ter uma duração significativamente mais longa ou mais curta. O período entre cada sessão de tratamento deve ser no mínimo de 10 semanas.

### **Se for utilizado mais Xeomin do que deveria**

### Sintomas de sobredosagem

Os sintomas de sobredosagem não se manifestam imediatamente após a injeção e podem consistir em fraqueza generalizada, queda da pálpebra, visão dupla, dificuldade em engolir e perturbações da fala, e pneumonia.

### Medidas a tomar no caso de sobredosagem

No caso de sentir sintomas de sobredosagem, contacte imediatamente os serviços médicos de urgência ou peça aos seus familiares que o façam para poder ser admitido no hospital. Pode haver necessidade de supervisão médica e de ventilação assistida durante vários dias.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como os demais medicamentos, Xeomin pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Podem ocorrer efeitos secundários resultantes de injeções de Xeomin administradas no local errado, causando paralisia temporária de grupos musculares adjacentes. Doses elevadas podem causar paralisia em músculos afastados do local de injeção. Geralmente, os efeitos secundários são observáveis na primeira semana após o tratamento e são de natureza temporária. Estes efeitos podem estar limitados à zona que circunda o local de injeção (por exemplo, dor local, sensação dolorosa no local de injeção e hemorragia também neste local).

**Se sentir dificuldades em engolir, alterações de discurso ou de respiração, contacte imediatamente os serviços de urgência médica ou peça aos seus familiares para o fazerem.**

Como em qualquer medicamento, Xeomin pode causar uma reacção alérgica. Uma reacção alérgica pode provocar qualquer um dos seguintes sintomas:

- dificuldade em respirar
- inchaço das mãos, pés, tornozelos, face, lábios, boca ou garganta.

**Se sofrer de algum destes sintomas, contacte o seu médico de imediato ou dirija-se ao serviço de urgência do hospital mais próximo.**

As probabilidades dos seguintes efeitos secundários e as frequências atribuídas são utilizadas para classificar os efeitos secundários:

<i> muito frequentes </i>	mais do que 1 em 10 pessoas tratadas
<i> frequentes </i>	menos de 1 em 10, mas mais do que 1 em 100 pessoas tratadas
<i> pouco frequentes </i>	menos de 1 em 100, mas mais do que 1 em 1.000 pessoas tratadas
<i> raros </i>	menos de 1 em 1.000, mas mais do que 1 em 10.000 pessoas tratadas
<i> muito raros </i>	mais do que 1 em 10.000 pessoas tratadas, incluindo casos isolados

### ***Espasmo das pálpebras (blefarospasmo)***

Os seguintes efeitos secundários foram comunicados com Xeomin:

Frequentes: queda da pálpebra (ptose), olhos secos

Pouco frequentes: fraqueza muscular, sensação de picada e formigueiro (parestesias), dores de cabeça, inflamação da conjuntiva (conjuntivite), boca seca, rash cutâneo, lesão infligida pela administração da injeção

Além destes, são conhecidos os seguintes efeitos secundários relacionados com o composto de comparação contendo complexo de toxina botulínica do tipo A convencional utilizado nos ensaios clínicos com Xeomin. É possível que estes efeitos secundários também possam ocorrer com Xeomin:

Frequentes: forma especial de inflamação da córnea (queratite punctiforme superficial), incapacidade de fechar o olho (lagofthalmia), irritação dos olhos, fobia da luz (fotofobia), lacrimejar.

Pouco frequentes: paralisia facial, enfraquecimento do músculo facial, inflamação da córnea (queratite), margem da pálpebra revirada para fora (ectrópio), visão dupla (diplopia), margem da pálpebra revirada para dentro (entrópio), perturbações da visão, visão desfocada, tonturas, reacção inflamatória da pele (dermatite), cansaço.

Raros: inchaço da pálpebra

Muito raro: doença do nervo óptico, geralmente associada a aumento da pressão ocular interna (glaucoma de ângulo fechado), ulceração da córnea

#### ***Torção do pescoço (Torcicolo espasmódico)***

Os seguintes efeitos secundários foram reportados com Xeomin:

Frequentes: dificuldade em engolir (disfagia), fraqueza muscular, dores de costas

Pouco frequentes: perturbações da fala (disfonia), fraqueza (astenia), dores musculares (mialgias), dores de cabeça, tremores, dor ocular, diarreia, secura da boca, vômitos, inflamação do cólon (colite), exantema cutâneo, eritema (vermelhidão da pele), comichão (prurido), aumento da sudorese, dor esquelética, inflamação no local de injeção, sensação dolorosa no local de injeção.

Além destes, são conhecidos os seguintes efeitos secundários relacionados com o composto de comparação contendo complexo de toxina botulínica do tipo A convencional utilizado nos ensaios clínicos com Xeomin. É possível que estes efeitos secundários também possam ocorrer com Xeomin:

Muito frequentes: dor, fraqueza local

Frequentes: fraqueza generalizada, sintomas do tipo gripal, mal-estar, tonturas, dormência, sonolência, inflamação nasal (rinite), infecção das vias respiratórias superiores, náuseas, secura oral, feridas da pele, rigidez, tônus muscular aumentado (hipertonía).

Pouco frequentes: dificuldade em respirar (dispneia), visão dupla (diplopia), queda da pálpebra (ptose), alteração da voz, febre.

O tratamento da torção do pescoço pode causar dificuldade em engolir (disfagia) com graus variáveis de intensidade. Este facto pode levar à inalação de matérias estranhas, o que pode exigir intervenção médica. A dificuldade em engolir pode persistir durante duas a três semanas após a injeção, mas foi comunicado um caso com uma duração até cinco meses. A dificuldade em engolir parece ser dependente

da dose. Em ensaios clínicos com o complexo de toxina botulínica do tipo A foi comunicado que a dificuldade em engolir ocorre com menos frequência com doses mais baixas.

### ***Gerais***

A informação adicional seguinte baseia-se em publicações sobre preparações convencionais contendo o complexo de toxina botulínica do tipo A.

Muito raramente, têm sido relatados efeitos secundários relativos à difusão da toxina a localizações distantes do local de administração (fraqueza muscular exagerada, dificuldades em engolir, infecção ou inflamação pulmonar devidas à aspiração de matérias estranhas (pneumonia por aspiração), resultando, nalguns casos, em evolução fatal).

Foram feitas notificações raras de efeitos secundários relacionados com o sistema cardiovascular, tais como batimentos cardíacos irregulares (arritmia) e ataque cardíaco, alguns deles com evolução fatal. Não é claro se estas mortes foram induzidas por preparações convencionais contendo o complexo de toxina botulínica do tipo A ou se foram causadas por doença cardiovascular anterior.

Foram recebidas notificações raras de reacções alérgicas graves (anafilácticas) após injeção de uma preparação convencional contendo o complexo de toxina botulínica do tipo A.

Foi notificado um caso de neuropatia periférica num indivíduo do sexo masculino após este ter recebido quatro conjuntos de injeções de uma preparação convencional contendo o complexo de toxina botulínica do tipo A (para espasmos a nível do pescoço e costas e dor intensa), durante um período de 11 semanas.

Uma doente desenvolveu uma lesão de um nervo que afecta o braço (plexopatia braquial) dois dias após a injeção de uma preparação convencional contendo o complexo de toxina botulínica do tipo A, para o tratamento de uma torção no pescoço, com recuperação após cinco meses.

Várias formas de erupções na pele (eritema multiforme, urticária, exantema tipo psoríase) comichão e reacções alérgicas foram descritas como estando associados à utilização de preparações convencionais contendo o complexo de toxina botulínica do tipo A, mas a sua relação causal ainda não foi esclarecida.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

## **5. COMO CONSERVAR XEOMIN**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Xeomin após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injectáveis a seguir a “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Frasco para injectáveis não aberto: Não conservar acima de 25°C.

Solução reconstituída: Conservar no frigorífico (2 – 8°C).

O seu médico irá reconstituir o medicamento com soro fisiológico antes de o administrar. Esta solução reconstituída pode ser armazenada durante 24 horas entre 2 e 8°C. Porém, o produto deve ser utilizado imediatamente.

O seu médico não deverá utilizar Xeomin se o frasco para injectáveis reconstituído de acordo com as instruções tiver um aspecto turvo ou contiver, por exemplo, flocos ou partículas.

## 6. OUTRAS INFORMAÇÕES

### Qual a composição de Xeomin

- A substância activa é a neurotoxina do tipo A de *Clostridium botulinum* (150 kD), sem proteínas complexantes

1 frasco para injectáveis contém 100 unidades DL<sub>50</sub> de neurotoxina do tipo A de *Clostridium botulinum* (150 kD), sem proteínas complexantes. Uma unidade corresponde à dose letal média (DL<sub>50</sub>) quando o produto reconstituído é injectado, por via intraperitoneal em ratinhos, em condições definidas. Devido a diferenças no doseamento da DL<sub>50</sub>, estas unidades são específicas para Xeomin e não são aplicáveis a outras preparações de toxina botulínica.

- Os outros componentes são albumina humana e sacarose.

### Qual o aspecto de Xeomin e conteúdo da embalagem

Xeomin apresenta-se como um pó para solução injectável. O pó é branco.

Quando dissolvido Xeomin é uma solução límpida e incolor que não contém partículas.

Xeomin é apresentado em embalagens com 1 frasco para injectáveis (dose unitária), 2 frascos para injectáveis, 3 frascos para injectáveis e 6 frascos para injectáveis (doses múltiplas).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### 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

### Fabricante

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA  
Eckenheimer Landstraße 100  
60318 Frankfurt/Main  
Alemanha  
Telefone: +49-69/15 03-1  
Fax: +49-69/15 03-200

### Este folheto foi aprovado pela última vez em

---

### A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde:

É possível diminuir ou aumentar a dose de Xeomin administrando um volume de injeção menor ou maior. Quanto mais pequeno for o volume de injeção tanto menor será a sensação de pressão e a disseminação da neurotoxina botulínica do tipo A no músculo injectado. Este facto tem a vantagem de diminuir os efeitos nos músculos adjacentes quando estão a ser injectados grupos musculares pequenos.

Xeomin é reconstituído antes da utilização com solução estéril de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), sem conservantes, para preparações injectáveis.

É uma boa prática efectuar a reconstituição do frasco para injectáveis e a preparação da seringa sobre toalhas de papel revestidas por plástico para captar quaisquer derrames. Aspira-se para a seringa a quantidade apropriada de solvente (ver tabela de diluição). A parte exposta da rolha de borracha do frasco para injectáveis é limpa com álcool (70%) antes da introdução da agulha. O solvente deve ser injectado cuidadosamente no frasco para injectáveis. O frasco para injectáveis deve ser eliminado se o vácuo não aspirar o solvente para o seu interior. Xeomin reconstituído é uma solução límpida e incolor que não contém partículas.

As diluições recomendadas estão indicadas na tabela seguinte:

<b>Solvente adicionado</b> (solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para preparações injectáveis)	<b>Dose resultante em unidades por 0,1 ml</b>
0,5 ml	20,0 U
1,0 ml	10,0 U
2,0 ml	5,0 U
4,0 ml	2,5 U
8,0 ml	1,25 U

#### **Precauções especiais de eliminação**

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

Para uma eliminação segura, o conteúdo de qualquer frasco para injectáveis não usado deverá ser dissolvido com uma pequena quantidade de água e depois esterilizados sob alta pressão (autoclavados). Todos os frascos para injectáveis e seringas utilizados e qualquer derrame, etc., devem ser esterilizados sob alta pressão e os resíduos de Xeomin devem ser inactivados utilizando uma solução diluída de hidróxido de sódio (NaOH 0,1N).