

NABOTA®
(toxina botulínica A)

Moksha8 Brasil Indústria e Comércio de Medicamentos Ltda.

Pó liofilizado para solução injetável.

Frasco-ampola contendo 100 ou 200 unidades de toxina
botulínica A.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NABOTA®

toxina botulínica A

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado para solução injetável.

Frasco-ampola contendo 100 ou 200 unidades de toxina botulínica A.

VIA INTRAMUSCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

NABOTA® 100U – 100 unidades de toxina botulínica A, albumina humana e cloreto de sódio.

NABOTA® 200U – 200 unidades de toxina botulínica A, albumina humana e cloreto de sódio.

1. INDICAÇÕES

NABOTA® é indicado para:

- Melhora temporária da aparência das rugas glabellares moderadas a severas associadas à atividade dos músculos corrugador e/ou prócero em adultos.
- Melhora temporária da aparência das rugas periorculares moderadas a severas associadas à atividade do músculo orbicular do olho em adultos.
- Tratamento da espasticidade focal dos membros superiores associada a acidente vascular cerebral em adultos.
- Tratamento de blefaroespasma essencial benigno em adultos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Uso para a melhora da aparência das rugas glabellares

NABOTA® VPS07

Dois estudos clínicos de fase III com desenho idêntico, randomizados, multicêntricos, duplo-cegos e controlados com placebo foram conduzidos para avaliar o uso de NABOTA® para a melhora temporária da aparência das rugas glabellares moderadas a severas.

Os participantes dos estudos receberam um único tratamento com NABOTA® ou placebo. Combinados, estes estudos contaram com 654 indivíduos, randomizados numa proporção de 3 a 1 para a administração de NABOTA® (n = 492) ou placebo (n = 162). O volume de injeção foi de 0,1mL por local de injeção, equivalendo a uma dose de 4 unidades por local de injeção nos grupos tratados com ativo. Os indivíduos receberam injeção por via intramuscular em cinco locais, uma no músculo prócer e duas em cada músculo corrugador do supercílio, para uma dose total de 20 unidades nos grupos de tratamento com ativo.

O desfecho primário de eficácia foi definido como a proporção de indivíduos classificados como responsivos no Dia 30. Um indivíduo responsivo era aquele com uma melhora maior ou igual a dois pontos na Escala de Ruga Glabellar (ERG) quando se tentava franzir a testa ao máximo, conforme avaliação independente tanto do indivíduo quanto do investigador, sendo um desfecho composto. 540 indivíduos foram recrutados e receberam uma injeção no Dia 0 com 20 unidades de NABOTA®, controle ativo de toxina botulínica A ou placebo. A ERG é uma escala validada com quatro graus de pontuação: (0=ausente, 1= leve, 2=moderado, 3=severo).

Os resultados dos dois estudos demonstraram superioridade de NABOTA® em comparação ao placebo. A percentagem de respondentes no dia 30 para NABOTA® foi de 67,5% (IC_{95%}: 61,2; 73,4) em um dos estudos e 70,4% (IC_{95%}: 64,2; 76,1) no outro, enquanto no grupo placebo foi de 1,2% (IC_{95%}: 0,0; 6,5) e 1,3% (IC_{95%}: 0,0; 7,2), respectivamente.

Título e código do estudo	Protocolo EV-001 – Um ensaio clínico fase III controlado por placebo, multicêntrico, duplo-cego, randomizado para avaliar a segurança e eficácia de NABOTA®, em dose única, para o tratamento de rugas glabellares moderadas a severas em adultos. (Estados Unidos)
Desfecho primário	Proporção de indivíduos respondentes no dia 30. *Respondente: Melhora na ERG (Escala de Ruga Glabellar) ≥ 2 ao máximo franzir no dia 30 (avaliação do investigador e sujeito da pesquisa).
Resultados:	Porcentagens de respondentes: • 1,2% Placebo; 95% IC (0,0, 6,5) • 67,5% NABOTA®; 95% IC (61,2, 73,4) • 66,3% de diferença; 95% IC (59,0, 72,4), p<0,001

Título e código do estudo	Protocolo EV-002 – Um ensaio clínico fase III controlado por placebo, multicêntrico, duplo-cego, randomizado para avaliar a segurança e eficácia de NABOTA®, em dose única, para o tratamento de rugas glabellares moderadas a severas em adultos. (Estados Unidos)
Desfecho primário	Proporção de indivíduos respondentes no dia 30.

	*Respondente: Melhora na ERG (Escala de Ruga Glabellar) ≥ 2 ao máximo franzir no dia 30 (avaliação do investigador e sujeito da pesquisa).
Resultados	Porcentagens de respondentes: • 1,3% Placebo; 95% IC (0,0, 7,2) • 70,4% NABOTA®; 95% IC (64,2, 76,1) • 69,1% de diferença; 95% IC (61,5, 75,1), $p < 0,001$

Conclusões semelhantes foram alcançadas com base no desfecho secundário, incluindo a proporção de respondentes, definidos como os indivíduos com uma melhora maior ou igual a dois pontos na ERG quando se tentava franzir a testa ao máximo nos dias 90, 120 e 150 e em repouso no dia 30.

Em um terceiro estudo de fase III multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo e ativo e com desenho de não-inferioridade, um tratamento único com 20 unidades de NABOTA® foi administrado em adultos, como cinco injeções de 0,1 mL cada, para o tratamento de rugas glabellares moderadas a severas.

Um total de 540 indivíduos foram randomizados entre três grupos de tratamento: placebo (n=49), controle ativo (toxina botulínica A) (n=246) ou NABOTA® (n=245).

O desfecho primário de eficácia foi definido como a proporção de indivíduos classificados como responsivos no Dia 30. Um indivíduo responsivo era aquele com Escala de Ruga Glabellar (ERG) de 0 ou 1 (isto é, ruga ausente ou leve), conforme avaliado pelo investigador quando se tentava franzir a testa ao máximo no dia 30. Os indivíduos receberam uma injeção no Dia 0 com 20 unidades de NABOTA®, controle ativo (toxina botulínica A) ou placebo.

O resultado do estudo demonstrou a não-inferioridade de NABOTA® em comparação com o controle ativo e a sua superioridade em comparação com o placebo e o controle ativo em termos do desfecho primário de eficácia. A porcentagem de indivíduos responsivos no Dia 30 para NABOTA® foi de 87,2% (IC_{95%}: 83,0; 91,5) e de 82,8% (IC_{95%}: 78,1; 87,5) para o grupo controle ativo, enquanto a porcentagem responsiva para o grupo placebo foi 4,2% (IC_{95%}: 0,0; 9,8).

Título e código do estudo	EV03-003 – Um ensaio clínico fase III controlado por droga ativa e placebo, multicêntrico, duplo-cego, randomizado para avaliar a segurança e eficácia de NABOTA® para o tratamento de rugas glabellares moderadas a severas em adultos. (França, Alemanha, Suécia, Reino Unido e Canadá)
Desfecho primário	Proporção de indivíduos respondentes no dia 30. *Respondente: ERG (Escala de Ruga Glabellar) 0 ou 1 ao máximo franzir no dia 30 (avaliação do investigador).
Resultados	Porcentagens de respondentes: • 4,2% Placebo; 95% IC (0,0, 9,8)

	• 82,8% Botox®; 95% IC (78,1, 87,5) • 87,2% NABOTA®; 95% IC (83,0, 91,5)
--	--

Os desfechos secundários incluíram avaliações da percentagem de indivíduos com uma melhora de pelo menos 1 ponto na ERG no Dia 2 e no Dia 150, conforme avaliado pelo investigador quando se tentava franzir a testa ao máximo. As taxas de resposta foram de 54,2% e 12,2% (diferença absoluta de 41,9%, $p \leq 0,001$), no dia 2, e de 37,7% e 8,3% (diferença absoluta de 29,3%, $p \leq 0,001$), no dia 150, para NABOTA® e placebo, respectivamente.

A duração da resposta (estimada como o tempo decorrido até que 50% dos indivíduos deixassem de apresentar resposta) foi baseada na avaliação do investigador e do indivíduo de uma melhora maior ou igual a 1 ponto na ERG ao se franzir a testa ao máximo. Por avaliação do investigador, a duração foi de 139 dias e, por avaliação do indivíduo, 136 dias.

(EVOLUS INC. EV-001, EV-002 and EVB-003 – A phase III, multi-center, randomized, double blind, placebo-controlled, single dose trial to demonstrate the safety and efficacy of DWP-450 in adult subjects for treatment of moderate to severe glabella lines. 2015).

Uso para a melhora da aparência de rugas periorculares

Estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, de fase II/III, foi conduzido para avaliar a eficácia e a segurança de uma dose única de NABOTA® e de controle ativo (toxina botulínica A) e para demonstrar a não inferioridade de NABOTA® em relação ao controle ativo na melhora da aparência de rugas periorculares.

No estudo de fase II, 34 indivíduos receberam injeções com 0,1 mL em cada um dos 3 pontos da lateral dos músculos orbiculares do olho com um tipo de produto investigacional, seja NABOTA® (4 U/0,1 mL) ou controle ativo (4 U/0,1 mL), de acordo com o grupo de tratamento designado. O resultado da análise mostrou que, na semana 4, as taxas de melhora de rugas periorculares no sorriso máximo foram de 75,00% no grupo NABOTA® e 77,78% no grupo controle. A diferença na taxa de melhora entre os dois grupos foi de -2,78% [intervalo de confiança bilateral de 95% (-31,40%, 25,84%)].

No estudo de fase III, cada produto investigacional foi aleatoriamente atribuído aos músculos orbiculares do olho direito ou esquerdo de um indivíduo, que recebeu NABOTA® (4 U/0,1 mL) em um lado e controle ativo (4 U/0,1 mL) no outro lado, com 0,1 mL em cada um dos 3 pontos de injeção. Dos 203 indivíduos que completaram o cronograma até a semana 4, as taxas de melhora de rugas periorculares no sorriso máximo foram de 65,02% nos locais de injeção de NABOTA® e 62,56% nos locais de injeção do controle. Uma vez que a diferença na taxa de melhora de rugas periorculares entre os dois locais de injeção foi de 2,46% [intervalo de confiança bilateral de 95% (-0,91%, 5,83%)], maior do que a margem de não inferioridade de -15%, conclui-se que o efeito de NABOTA® foi não inferior ao do controle ativo.

Após as 4 semanas, 201 indivíduos permaneceram no estudo e não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois lados da face quanto as taxas de melhora de rugas periorculares no sorriso máximo e em repouso, com base nas avaliações do investigador, de fotos do pesquisador externo e do

indivíduo nas semanas 4, 8, 12 e 16 e as porcentagens de indivíduos que estavam satisfeitos com sua aparência nas semanas 4, 8, 12 e 16.

Título e código do estudo	DWP450005 - Um estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, com controle ativo, de Fase II/III para avaliar a melhora de rugas periorcárias e a segurança de NABOTA® em pacientes adultos que precisam de melhora de rugas periorcárias de moderada a grave.
Desfecho primário	Taxa de melhora de rugas periorcárias no sorriso máximo, com base na avaliação do investigador na semana 4, após administração do produto investigacional comparado com antes de sua administração.
Resultados	Porcentagens de melhora Fase II • 75,00% NABOTA®; 95% IC (53,78; 96,22) • 77,78% Botox®; 95% IC (58,57; 96,98) Diferença: -2,78 ; 95% IC para a diferença (-31,40; 25,84) Fase III • 65,02% NABOTA® • 62,56% Botox® Diferença: 2,46%; 95% IC para a diferença (-0,91; 5,83)

(DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. DW_DWP450005 – A Randomized, Double-Blind, Multi-Center, Active-Controlled, Phase II/III Study to Evaluate Improvement of Crow’s Feet Lines and Safety of Nabota Inj.® in Adult Patients Who Need Improvement of Moderate to Severe Crow’s Feet Lines. 2018).

Uso para o tratamento da espasticidade focal dos membros superiores

Um estudo comparativo de fase III foi realizado para provar que o tratamento com NABOTA® não era clinicamente inferior ao grupo controle (toxina botulínica A). O produto e o comparador foram injetados por via intramuscular uma única vez, até uma dose máxima de 350 unidades.

Um total de 197 indivíduos foram recrutados e randomizados entre os grupos de tratamento com controle ativo (toxina botulínica A) (n=98) ou NABOTA® (n=99).

A variável utilizada para a avaliação primária de eficácia foi a alteração nos valores de tensão muscular no músculo flexor do punho, medida pela Escala de Ashworth Modificada (EAM), e avaliada pelo investigador quatro semanas após a administração de NABOTA® e do controle ativo. O resultado do desfecho primário de eficácia evidenciou que a mudança no valor da EAM na semana quatro foi de $-1,44 \pm 0,72$ no grupo de tratamento com NABOTA®, e $-1,46 \pm 0,77$ no grupo controle

Em ambos os casos, o limite superior do intervalo de confiança unilateral de 97,5% ficou dentro do valor reconhecido no protocolo do estudo clínico como clinicamente não inferior. Assim, confirmou-se que NABOTA® não é inferior ao comparador.

Título e código do estudo	Protocolo DWP450002 – Um ensaio clínico fase III controlado por droga ativa, multicêntrico, duplo-cego, randomizado para comparar a segurança e eficácia de NABOTA® com Botox® no tratamento da espasticidade do membro superior após acidente vascular cerebral. (Coreia do Sul)
Desfechos primários	Avaliação comparativa das alterações na EAM nos valores de tensão muscular do flexor do punho após quatro semanas da injeção comparados com antes da injeção de NABOTA® ou Botox®.
Resultados	A alteração da EAM para o flexor de punho entre os valores de base e 4 semanas após a injeção foram $-1,44 \pm 0,72$ no grupo NABOTA® e $-1,46 \pm 0,77$ no grupo Botox®. A diferença de alteração entre os dois grupos foi 0,0129 (95% Intervalo de confiança $-0,2062$ – $0,2319$), dentro da margem de não-inferioridade de 0,45.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nas variáveis de avaliação secundária do grupo de análise PP, como mudança de EAM na tensão dos músculos flexores do punho após 8 e 12 semanas avaliadas pelo investigador, alteração de EAM nos flexores do cotovelo, do dedo e do polegar avaliado pelo investigador após 4, 8 e 12 semanas, a taxa de eficácia dos flexores do punho, cotovelo, dedo e polegar, alteração de EAI (Escala de Avaliação de Incapacidade) nas variáveis de avaliação alvo, pontuação de avaliação geral avaliada pelo investigador na semana 12, e pontuação de avaliação geral avaliado pelo indivíduo ou por seu cuidador. O mesmo resultado foi encontrado no grupo de análise FAS.

(DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. DW_DWP450002 – A Randomized, Double Blind, Multi-center, Active Drug Controlled, Phase III Clinical Trial to Compare the Safety and Efficacy of DWP450 Versus Botox® in Treatment of Post Stroke Upper Limb Spasticity. 2014).

Blefaroespasma benigno essencial

Estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, de fase II/III, foi conduzido para avaliar a eficácia e a segurança de uma dose única de NABOTA® e de controle ativo (toxina botulínica A) e para demonstrar a não inferioridade de NABOTA® em relação ao controle ativo no tratamento de blefaroespasma essencial benigno.

Como administração inicial, NABOTA® (1,25 - 2,5 U/0,1 mL) ou controle ativo (1,25 - 2,5 U/0,1 mL) foram injetados nas porções pré-tarsais do músculo orbicular medial e lateral da pálpebra superior e na porção pré-tarsal do músculo orbicular lateral da pálpebra inferior de cada indivíduo. Nos casos em que o espasmo bloqueava a visão, os músculos corrugador e orbicular superior lateral da sobrancelha medial e lateral foram usados como locais de injeção. Para os indivíduos com histórico de administração prévia, foi permitido o uso da mesma dose total mais recente, com um máximo de 5 U em cada local de aplicação.

No estudo de fase II, entre os 33 indivíduos, a proporção de pacientes que tiveram uma melhora de, pelo menos, 1 ponto na gravidade dos espasmos na semana 4, conforme Escala de Scott, foram de 100,00% no grupo NABOTA® e 100,00% no grupo controle.

No estudo de fase III, 207 indivíduos foram avaliados e a proporção de melhora de, pelo menos, 1 ponto na gravidade dos espasmos na semana 4, conforme Escala de Scott, foi de 96,15% no grupo NABOTA® e de 96,12% no grupo controle. Uma vez que a diferença na taxa de melhora entre os dois grupos de tratamento foi de 0,04% [intervalo de confiança bilateral de 95% (-5,21, 5,29)], maior do que a margem de não inferioridade de -10%, conclui-se que o efeito de NABOTA® foi não inferior ao do controle ativo. Permaneceram no estudo 201 indivíduos, cuja proporção de melhora dos espasmos, conforme Escala de Scott, foi de 93,07% no grupo NABOTA® e 93,94% no grupo controle na semana 8, e de 69,61% no grupo NABOTA® e 77,78% no grupo controle na semana 12. Nenhuma diferença estatisticamente significativa nas taxas de melhora nas semanas 8 e 12 foi observada entre os grupos de tratamento ($p = 0,8029$, $p = 0,1888$, respectivamente).

As mudanças na pontuação do Índice de Incapacidade por Blefarospasmo (BSDI) nas semanas 4, 8 e 12 foram de $-0,69 \pm 0,75$ pontos, $-0,62 \pm 0,74$ pontos e $-0,31 \pm 0,69$ pontos, respectivamente, no grupo NABOTA®, e $-0,73 \pm 0,77$ pontos, $-0,57 \pm 0,76$ pontos e $-0,45 \pm 0,74$ pontos, respectivamente, no grupo controle. A variação foi estatisticamente significativa, diminuindo dentro de cada grupo de tratamento (todos, $p < 0,0001$). As diferenças entre os grupos de tratamento nas semanas 4, 8 e 12 foram de 0,04 pontos, -0,05 pontos e 0,13 pontos, respectivamente, indicando que não há diferenças estatisticamente significativas entre eles ($p = 0,7312$, $p = 0,6179$, $p = 0,3196$, respectivamente).

Quando os resultados da Avaliação Global pelo Paciente (PGA) foram classificados como “eficaz” ou “ineficaz” nas semanas 4, 8 e 12, as taxas de eficácia no grupo NABOTA® foram de 82,18% na semana 4, 68,32% na semana 8 e 47,06% na semana 12, e no grupo controle de 82,83% na semana 4, 75,76% na semana 8 e 57,58% na semana 12. As diferenças nas taxas de eficácia entre os grupos de tratamento nas semanas 4, 8 e 12 não indicaram significância estatística ($p = 0,9309$; $p = 0,2984$; $p = 0,1776$, respectivamente).

Título e código do estudo	DWP450007 - Um ensaio clínico de fase II/III randomizado, duplo-cego, multicêntrico, com controle ativo para comparar a segurança e eficácia de NABOTA® versus Botox® no tratamento de blefaroespasmo essencial
Desfecho primário	Proporção de pacientes que tiveram uma melhora de, pelo menos, 1 ponto na gravidade dos espasmos, conforme Escala de Scott, na semana 4 após a administração de NABOTA® ou Botox® em comparação com antes da administração.
Resultados	Porcentagens de melhora Fase II • 100,00% NABOTA® • 100,00% Botox® Fase III • 96,15% NABOTA®

	• 96,12% Botox® Diferença entre os grupos: 0,04%; 95% IC (-5,21; 5,29); p=1,000 (NS)
--	--

(DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. DW_DWP450007 – A Randomized, Double Blind, Multi-center, Active Drug Controlled, Phase II/III Clinical Trial to Compare the Safety and Efficacy of NABOTA® Versus BOTOX® in Treatment of Essential Blepharospasm. 2019).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacologia

NABOTA® bloqueia a transmissão neuromuscular, ligando-se a receptores em terminais nervosos motores, entrando nos terminais nervosos e inibindo a liberação de acetilcolina. Quando injetado por via intramuscular em doses terapêuticas, produz uma desnervação química parcial do músculo, resultando em uma redução localizada da atividade muscular.

Quando um músculo é desnervado quimicamente, pode ocorrer atrofia, brotamento axonal e desenvolvimento de receptores extrajuncionais.

Há evidências de que a reinervação do músculo pode ocorrer, revertendo lentamente a desnervação produzida por este produto.

Cada tratamento com NABOTA® dura aproximadamente três a quatro meses. Não é recomendada a injeção mais frequente desse produto, uma vez que não foram estabelecidas a segurança e eficácia nessa situação. Tipicamente, as doses iniciais da toxina botulínica induzem a desnervação química dos músculos injetados um a dois dias após a injeção, aumentando em intensidade durante a primeira semana.

Farmacodinâmica

NABOTA® é classificado terapeuticamente como relaxante muscular de ação periférica. Age bloqueando a liberação periférica de acetilcolina nos terminais nervosos pré-sinápticos colinérgicos. Quando injetado em doses terapêuticas, provoca a desnervação do músculo, resultando em relaxamento. Em roedores, foi demonstrado que o grau e a duração do relaxamento muscular do membro posterior são dose-dependentes.

Não foram conduzidos estudos de farmacodinâmica com NABOTA®, uma vez que a toxina botulínica A é tão eficiente que a quantidade necessária para produzir o efeito clínico almejado fica abaixo dos limites de detecção das tecnologias analíticas atuais. Como resultado, não foram realizados estudos in vitro para a observação de fatores como ligação a receptor ou tentativas de correlacionar efeitos farmacodinâmicos à dose ou concentração plasmática.

Farmacocinética

NABOTA® VPS07

Utilizando a tecnologia analítica atualmente disponível, não é possível detectar NABOTA® no sangue periférico após injeção intramuscular na dose recomendada. Devido à natureza deste produto, não foram realizados estudos clássicos de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação da substância ativa.

4. CONTRAINDICAÇÕES

NABOTA® não deve ser utilizado:

- Por pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente deste produto;
- Por pacientes com disfunções na junção neuromuscular (ex. miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton ou esclerose lateral amiotrófica). Essas disfunções podem ser exacerbadas devido à ação relaxante muscular do medicamento;
- Em mulheres grávidas, lactantes ou com planos de engravidar;
- Em pacientes com hiperatividade neurogênica do músculo detrusor que também apresentam infecção aguda do trato urinário.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências gerais

As informações desta seção devem ser totalmente compreendidas, e os métodos de dosagem e administração recomendados devem ser rigorosamente seguidos.

Os médicos que administram este medicamento devem compreender suficientemente a anatomia neuromuscular e / ou orbital relevante da área envolvida e quaisquer alterações na anatomia devido a procedimentos cirúrgicos prévios e técnicas eletromiográficas padrão. As doses recomendadas e frequências de administração não devem ser excedidas.

Propagação do efeito da toxina (Botulismo)

Os efeitos dos produtos de toxina botulínica podem se espalhar a partir da área de injeção e produzir efeitos adversos, também conhecido como botulismo. Os sintomas podem incluir astenia, fraqueza muscular generalizada, disfonia, disartria, gagueira, incontinência urinária, dificuldades respiratórias, disfagia, diplopia, visão turva e ptose. Dificuldades em engolir e respirar podem ser fatais, e houve relatos de mortes relacionadas à propagação de efeitos de toxinas.

Reações de hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade graves e/ou imediatas foram relatadas raramente com outros produtos de toxina botulínica. Essas reações incluem anafilaxia, urticária, edema de tecidos moles e dispneia. Foi relatado um caso fatal de anafilaxia em que lidocaína foi usada como diluente; no entanto, o agente causal não foi determinado de forma confiável. Se tal reação ocorrer após a injeção de NABOTA, a injeção

adicional deste medicamento deve ser descontinuada e a terapia médica apropriada deve ser instituída imediatamente.

Transtornos neuromusculares pré-existent

Pacientes com doenças neuropáticas motoras periféricas (por exemplo, esclerose lateral amiotrófica ou neuropatia motora) ou distúrbios da junção neuromuscular (por exemplo, miastenia grave ou síndrome de Lambert-Eaton) podem estar sob maior risco de apresentar sintomas sistêmicos clinicamente significativos, incluindo disfagia grave e comprometimento respiratório, com o uso de doses típicas deste produto.

Literaturas médicas referentes a outro produto contendo toxina botulínica trazem relatos de raros casos em que a administração de toxina botulínica em pacientes com distúrbios neuromusculares (conhecidos ou não reconhecidos), provocou hipersensibilidade grave aos efeitos sistêmicos provenientes de doses clínicas típicas.

Em alguns casos, a disfagia durou vários meses e foi necessária a colocação de um tubo de alimentação gástrica.

Efeitos no sistema cardiovascular

Com o uso de outro produto contendo toxina botulínica, também houve relatos de reações adversas envolvendo o sistema cardiovascular, incluindo arritmia e infarto do miocárdio, com alguns desfechos fatais. Alguns pacientes apresentavam fatores de risco, incluindo doenças cardiovasculares.

Blefaroespasm

A redução do piscar causada pela injeção de toxina botulínica no músculo orbicular do olho pode levar à exposição e ulceração da córnea e a defeitos epiteliais persistentes, especialmente em pacientes com distúrbios do par de nervos cranianos VII. Foi relatado um caso de perfuração da córnea em um olho afático, com necessidade de enxerto de córnea, com outro produto de toxina botulínica no tratamento de blefaroespasm. O teste cuidadoso da sensação da córnea em olhos previamente operados deve ser realizado e a injeção na área da pálpebra inferior deve ser evitada para reduzir o risco de ectrópio. Qualquer distúrbio epitelial deve ser prontamente tratado, o que pode exigir colírios protetores, pomadas, lentes de contato gelatinosas terapêuticas ou fechamento do olho por meio de tampões ou outros meios.

Não intercambialidade entre produtos contendo toxina botulínica

Uma vez que a potência das unidades de toxina botulínica é específica para cada produto, NABOTA® não pode ser considerado intercambiável com outros medicamentos contendo essa toxina. Portanto, as unidades que indicam a atividade biológica do produto não podem ser comparadas ou convertidas em unidades de qualquer outro medicamento cuja determinação do teor tenha sido realizada por outro método específico.

Injeção do produto dentro ou próximo de estruturas anatômicas vulneráveis

Deve-se ter cuidado ao injetar o produto dentro ou próximo de estruturas anatômicas vulneráveis. Eventos adversos graves, incluindo desfechos fatais, foram relatados em pacientes que receberam injeção de toxina botulínica diretamente nas glândulas salivares, na região oro-lingual-faríngea, no esôfago e no estômago (não foram estabelecidas a segurança e a eficácia relativas à administração de toxina botulínica para indicações relativas a esses locais de injeção). Foi relatada a ocorrência de pneumotórax associado ao procedimento de injeção após a administração de toxina botulínica perto do tórax.

É necessário ter cuidado ao injetar toxina botulínica na proximidade dos pulmões, particularmente nos ápices.

Pacientes com estado respiratório comprometido ou hiperatividade do músculo detrusor associada a doença neurológica

Com a administração de outros produtos contendo toxina botulínica em pacientes com espasticidade focal dos membros superiores e distúrbio respiratório, foram relatadas com maior frequência infecções do trato respiratório superior e função pulmonar reduzida (diminuição da Capacidade Vital Forçada [CVF] $\geq 15\%$), quando comparado ao placebo. Também foi relatada função pulmonar reduzida (diminuição na Capacidade Vital Forçada [CVF] $\geq 15\%$) em pacientes que utilizaram outros produtos contendo toxina botulínica para tratar hiperatividade do músculo detrusor associada a doença neurológica.

Bronquite e infecções do trato respiratório superior

Bronquite foi relatada com maior frequência como uma reação adversa em pacientes tratados para espasticidade focal do membro superior com toxina botulínica, em comparação ao placebo. Em pacientes com função pulmonar reduzida tratados para espasticidade focal do membro superior, infecções do trato respiratório superior também foram relatadas com maior frequência como reações adversas em pacientes tratados com toxina botulínica, em comparação ao placebo. No estudo clínico realizado para confirmar os benefícios terapêuticos em 195 pacientes que receberam tratamento para espasticidade focal do membro superior, foram relatadas infecções do trato respiratório superior com dois casos no grupo teste (tratado com NABOTA®) e um caso no grupo controle.

A administração de NABOTA® nos seguintes pacientes deve ser feita com cautela:

- Pacientes em tratamento com outros relaxantes musculares (ex. cloreto de tubocurarina, dantroleno sódico);
- Pacientes em tratamento com medicamentos que provocam relaxamento muscular, como cloridrato de espectinomicina, aminoglicosídeos (ex. sulfato de gentamicina, sulfato de neomicina), antibióticos polipeptídicos (ex. sulfato de polimixina B), tetraciclina, lincosamidas (ex. lincomicina), relaxantes musculares (ex. baclofeno), agentes anticolinérgicos (ex. butilbrometo de escopolamina, cloridrato de

triexifenidil), benzodiazepina e outros fármacos similares (ex. diazepam, etizolam) e fármacos benzamídicos (ex. cloridrato de tiaprida, sulpirida).

Precauções gerais

Este produto contém albumina, uma proteína derivada do sangue humano. Quando um medicamento derivado do sangue ou plasma humano é administrado a um paciente, o potencial de aquisição de doenças infecciosas por agentes transmissores, incluindo agentes patogênicos ainda desconhecidos, não pode ser totalmente descartado. A fim de minimizar os riscos de infecção por agentes transmissores, cuidados especiais são tomados durante o processo de fabricação da albumina, incluindo processo de remoção e/ou inativação viral, além de uma triagem cuidadosa dos doadores, e da realização dos testes apropriados nos centros de doação.

Uso para a melhora da aparência das rugas glabellares/Linhas dos cantos laterais (pés de galinha)

A redução do piscar causada pela injeção de toxina botulínica no músculo orbicular oftálmico (músculo ao redor do olho) pode levar à exposição e ulceração da córnea e a defeitos epiteliais persistentes, especialmente em pacientes com distúrbios do par de nervos cranianos VII.

A segurança e a eficácia deste produto não foram avaliadas nos seguintes pacientes, que, portanto, devem ficar atentos:

- Pacientes com alteração na pele no local da injeção, como doenças de pele, infecção ou cicatriz;
- Pacientes com histórico de tratamento na região glabellar (entre as sobrancelhas), incluindo a testa, como lifting facial e implante permanente;
- Pacientes com histórico de paralisia de nervos faciais ou sintomas de ptose palpebral (pálpebra caída);
- Pacientes cujas rugas glabellares não podem ser melhoradas satisfatoriamente com o método físico, uma vez que as linhas não somem mesmo esticando-as com as mãos;

A injeção deste produto não deve ser mais frequente do que uma vez a cada três meses, e deve-se utilizar a mínima dose eficaz.

Uso para o tratamento da espasticidade focal dos membros superiores

Para o tratamento de espasticidade focal, NABOTA® foi estudado apenas em associação com os regimes padrão de cuidados. Não é esperado que melhore a amplitude de movimento em articulações afetadas por contratura fixa.

Imunogenicidade

O tratamento com toxina botulínica pode causar a formação de anticorpos neutralizantes ou não neutralizantes. Sabe-se que aplicações muito frequentes ou em doses excessivas podem levar ao desenvolvimento de imunogenicidade.

Uso pediátrico

Não houve investigação da segurança e da eficácia do produto para a melhora das rugas glabellares em crianças e adolescentes com idade inferior a 20 anos.

Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia para o tratamento de espasticidade focal dos membros inferiores em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Uso durante a gravidez

Não há estudos adequados sobre a administração de NABOTA® em mulheres grávidas.

Quando fêmeas de camundongos e ratos grávidas receberam injeção intramuscular de outro produto contendo toxina botulínica durante a organogênese, o NOEL (Nível Sem Efeito Observável) no desenvolvimento foi de 4 U/kg. Doses mais elevadas (8 ou 16 U/kg) foram associadas à redução nos pesos corporais fetais e/ou atraso na ossificação. Em um estudo de investigação de faixa terapêutica realizado com coelhos, a injeção diária de toxina botulínica nas concentrações de 0,125 U/kg/dia (dias 6 a 18 de gestação) e 2U/kg (dias 6 e 13 de gestação) resultou em toxicidade materna grave, abortos e/ou malformações fetais. Doses mais altas resultaram em morte das mães. O coelho parece ser uma espécie muito sensível a essa toxina.

O paciente deve ser informado sobre os riscos potenciais, incluindo aborto ou malformações fetais, que foram observadas em coelhos.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Uso durante a amamentação

Não se sabe se a toxina botulínica é excretada no leite humano. Como muitos medicamentos são excretados no leite materno, deve-se ter cuidado ao administrar este produto em mulheres que estão amamentando.

A administração de NABOTA® não é recomendada durante a lactação (período de amamentação).

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

Devido à natureza da condição clínica a ser tratada, os efeitos deste medicamento sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas não podem ser previstos.

Contudo, os pacientes devem ser alertados de que, se houver perda de força, fraqueza muscular, visão embaçada ou ptose palpebral, devem evitar dirigir ou se envolver em outras atividades potencialmente perigosas.

Carcinogênese, mutagênese e comprometimento da fertilidade

Não foram conduzidos estudos de longo prazo para avaliar o potencial carcinogênico de NABOTA® em animais.

Não foram conduzidos estudos para avaliar a genotoxicidade de NABOTA®.

Não foram conduzidos estudos para avaliar o potencial de comprometimento da fertilidade em humanos. Contudo, num estudo de desenvolvimento embrionário-fetal realizado com ratos, quando NABOTA® foi administrado intramuscularmente em doses diárias (0,5, 1, ou 4 unidades/kg) as fêmeas grávidas durante o período de organogênese (dias 6 a 16 da gestação – 11 vezes), não foi evidenciado nenhum artigo de teste significativo relacionado a efeitos toxicológicos no desenvolvimento embrionário-fetal, tanto nas mães quanto nos fetos. Nesse estudo, a dose sem efeito toxicológico no desenvolvimento (4 unidades/kg) é aproximadamente 12 vezes uma dose humana alta para a indicação de linhas glabulares, com base no peso corpóreo (unidades/kg), para uma dose média de 20 unidades.

Toxicidade Animal

Num estudo realizado com outro produto contendo toxina botulínica para avaliar sua administração inadvertida em torno da bexiga, foram observados cálculos vesicais em um dos quatro macacos machos que receberam uma dose única de 6,8 U/kg, dividida entre a uretra prostática e a porção proximal do reto. Não foram observados cálculos vesicais em macacos machos nem fêmeas após a injeção de até 36 U/kg (aproximadamente 12 vezes a dose humana) diretamente na bexiga, em dose única ou em quatro doses sequenciais, nem em ratos fêmeas que receberam dose única de até 100 U/kg (aproximadamente três vezes a dose humana).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os efeitos da toxina botulínica são geralmente potencializados quando usada concomitantemente com antibióticos aminoglicosídeos (ex.: sulfato de gentamicina, sulfato de neomicina) ou outros medicamentos que interferem na transmissão neuromuscular (ex.: cloreto de tubocurarina). Como consequência, o relaxamento muscular pode ser potencializado e o risco de disfagia (dificuldade para engolir) pode aumentar.

Pelo mesmo motivo, o uso concomitante de espectinomicina é contraindicado, e deve-se ter cautela ao utilizar polimixina, tetraciclina e lincomicina em pacientes em que foi administrado NABOTA®.

Os efeitos da administração concomitante de diferentes tipos de toxina botulínica ou dentro de alguns meses é desconhecido. A administração de um produto contendo toxina botulínica antes de os efeitos de outro produto previamente administrado contendo esse componente passarem pode provocar exacerbação da fraqueza muscular.

Não foi realizado nenhum estudo de interação medicamentosa. Não foi reportada nenhuma outra interação medicamentosa de significância clínica para estas indicações.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este produto deve ser armazenado sob refrigeração (2 a 8°C), em seu frasco original não aberto, por até 36 meses a partir de sua data de fabricação.

O produto reconstituído deve ser mantido sob refrigeração (2 a 8°C) e pode ser usado até 24 horas após reconstituição.

Para descarte seguro, todos os frascos, incluindo frascos expirados ou equipamentos que tiveram contato direto com o medicamento, devem ser descartados como resíduo hospitalar. Caso necessária a inativação (por exemplo, devido a derramamento de produto), recomenda-se a utilização de solução diluída de hipoclorito (0,5% ou 1%) antes da eliminação como resíduo hospitalar.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

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

Após preparo, manter sob refrigeração (2 a 8°C) por até 24 horas.

Características físicas e organolépticas do medicamento:

NABOTA® se apresenta como um pó branco a amarelado, dentro de um frasco-ampola transparente e incolor. Deve virar um líquido transparente e incolor quando dissolvido no diluente (solução fisiológica salina).

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

NABOTA® É UM MEDICAMENTO, E DEVE SER APLICADO SOMENTE POR PROFISSIONAL DE SAÚDE DEVIDAMENTE HABILITADO.

NABOTA® deve ser injetado via intramuscular.

NABOTA® não deve ser injetado no sangue.

Técnica de diluição e preparo

Antes da injeção do produto, reconstituir o pó liofilizado com uma solução salina estéril, livre de conservantes. O diluente recomendado é cloreto de sódio 0,9% para injeção. Aspirar a quantidade necessária de diluente com a seringa de tamanho apropriado e injetá-la no frasco. Como este produto pode se desnaturar por agitação violenta, a injeção do diluente deve ser feita com delicadeza. Caso o frasco não apresente vácuo durante o processo de reconstituição, ou seja, não aspire o diluente para seu interior, não injete a solução, não dilua e entre em contato com o SAC. Registrar a data e a hora da reconstituição no espaço reservado no rótulo do produto. Este produto deve ser administrado no prazo de 24 horas após a reconstituição. Durante esse período, o produto reconstituído deve ser mantido sob refrigeração (2 a 8°C). O produto reconstituído deve ser transparente, incolor e livre de partículas.

Antes da administração, os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente para a detecção de partículas e de alterações de coloração. Como nem o produto, nem o diluente contêm conservantes, cada frasco de NABOTA® deve ser usado por um único paciente.

Tabela de diluição

Diluente adicionado (cloreto de sódio a 0,9%)	Frasco 100U	Frasco 200U
	Dose Resultante (Unidades por 0,1 mL)	Dose Resultante (Unidades por 0,1 mL)
1 mL	10	20
2 mL	5	10
2,5 mL	4	8
4 mL	2,5	5
5 mL	2	4
8 mL	1,25	2,5

Nota: Estas diluições são calculadas para um volume de injeção de 0,1 mL. Uma diminuição ou aumento da dose também é possível pela administração de um volume de injeção menor ou maior, de 0,05 mL (redução de 50% na dose) a 0,15 mL (aumento de 50% na dose).

Uso para a melhora da aparência das rugas glabellares

Reconstituir o produto, fazendo sua diluição com solução salina estéril livre de conservantes, até uma concentração de 100U/2,5mL (4U/0,1mL) ou 200U/5,0mL (4U/0,1mL). Utilizando uma agulha estéril de calibre 30, injetar uma dose de 0,1mL em cada um dos cinco locais de injeção indicados na figura:



Realizar duas injeções em cada músculo corrugador e uma injeção no músculo prócero, buscando-se uma dose total de 20 unidades. Para reduzir a possibilidade de aparecimento de ptose palpebral como complicação, devem ser evitadas injeções próximas ao músculo levantador da pálpebra superior, particularmente em pacientes com músculo abaixador do supercílio de maior tamanho. Injeções na região interna do músculo corrugador e na parte central da sobrancelha devem ser realizadas pelo menos um centímetro acima da arcada superciliar.

Atenção especial deve ser dada para evitar a injeção deste produto no vaso sanguíneo. Posicionar o polegar ou indicador firmemente abaixo do rebordo orbitário, a fim de evitar extravasamento. A agulha deve ser orientada superior e medialmente durante a injeção. Prestar atenção para injetar o volume exato de produto.

As rugas faciais da glabella surgem da atividade do músculo corrugador e do músculo orbicular do olho. Esses músculos movem a testa medialmente, enquanto o músculo prócero e o músculo abaixador do supercílio puxam a testa para baixo. Isso cria um aspecto de testa franzida ou enrugada. A localização, o tamanho e o uso dos músculos variam acentuadamente entre os indivíduos.

A dose eficaz para a melhora da aparência das rugas glabellares é determinada pela observação visual da capacidade do paciente de ativar os músculos superficiais injetados.

O período de cada tratamento é de aproximadamente três a quatro meses. Não é recomendada maior frequência de injeção de NABOTA®.

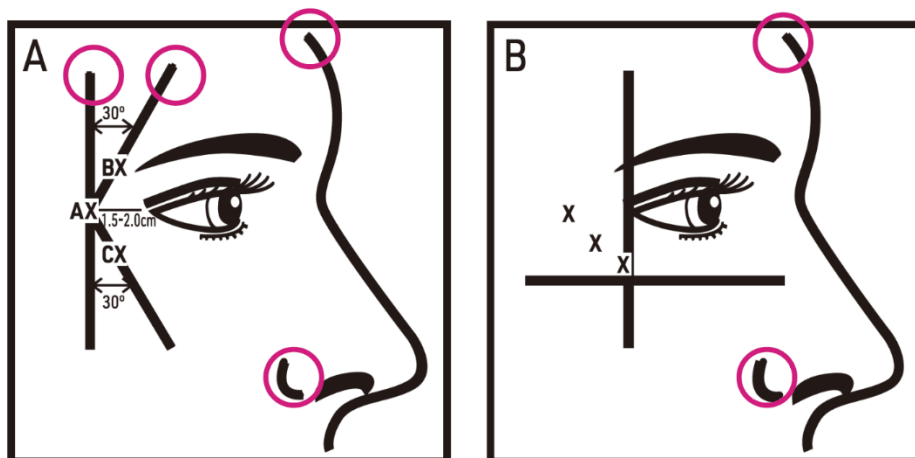
Tipicamente, as doses iniciais de toxina botulínica induzem a desnervação química dos músculos injetados um a dois dias após a injeção, aumentando de intensidade durante a primeira semana.

Uso para a melhora da aparência das rugas periorculares

Reconstituir o produto, fazendo sua diluição com solução salina estéril livre de conservantes, até uma concentração de 100 U/2,5 mL (4 U/0,1 mL) ou 200U/5,0mL (4U/0,1mL). Utilizando uma agulha estéril de calibre 30-33, NABOTA® deve ser injetado no músculo orbicular lateral do olho, em 3 locais de cada lado, totalizando 6 pontos de injeção e 24 unidades de NABOTA®.

O primeiro ponto de injeção é a borda orbital na região temporal, a 1,5 - 2,0 cm do canto lateral do olho. Se as rugas no sorriso máximo estiverem localizadas acima e abaixo da linha média lateral, a injeção é

dada de acordo com a Figura A, e se as rugas estiverem abaixo da linha média lateral, a injeção é dada de acordo com a Figura B.



As rugas perioculares surgem, em grande parte, da atividade do músculo orbicular para piscar e fechar a pálpebra. A contração vigorosa desse músculo resulta em dobras orientadas lateral e radialmente, que se originam do canto lateral do olho. A distribuição dessas linhas radiais difere entre os pacientes.

A melhora clínica das rugas perioculares foi observada dentro das primeiras quatro semanas após a injeção de NABOTA® e a duração do efeito é de, aproximadamente, 3 meses. O intervalo necessário para uma nova administração de NABOTA® não foi avaliado.

Uso para o tratamento da espasticidade focal dos membros superiores

A dose exata e o número de locais de injeção podem ser adaptadas para cada paciente, com base no tamanho, número e localização dos músculos envolvidos, na gravidade da espasticidade, na presença de fraqueza muscular local e na resposta do paciente a tratamentos anteriores.

As doses de injeção utilizadas em estudo clínico foram as seguintes:

Músculo	Dose total	Pontos de injeção
Bíceps braquial	100-200 unidades	Um a quatro
Flexor profundo dos dedos	15-50 unidades	Um a dois
Flexor superficial dos dedos	15-50 unidades	Um a dois
Flexor ulnar do carpo	10-50 unidades	Um a dois
Flexor radial do carpo	15-60 unidades	Um a dois

No estudo clínico, a dose recomendada permitida foi de até 360 unidades, distribuídas entre os músculos envolvidos.

É recomendado o uso de uma agulha de calibre 24-30. O comprimento da agulha deve ser definido com base na localização e profundidade do músculo. É recomendada a localização dos músculos envolvidos, por meio de técnicas como orientação eletromiográfica ou estimulação nervosa.

Quatro, oito e doze semanas após a injeção de NABOTA®, foram feitas avaliações clínicas da espasticidade e em todos os pontos se observou melhora clínica estatisticamente significativa com relação ao nível basal.

Uso para o tratamento de blefaroespasma benigno essencial

Para blefaroespasma, reconstitua por diluição (ver Tabela de Diluição) e injete usando uma agulha estéril de calibre 27–30 sem orientação eletromiográfico. A dose inicial recomendada para injeção nas porções pré-tarsais do músculo orbicular medial e lateral da pálpebra superior e na porção pré-tarsal do músculo orbicular lateral da pálpebra inferior é de 1,25 a 2,5 U. Se o blefaroespasma bloquear a visão, são possíveis injeções no músculo corrugador medial do supercílio e na porção superolateral do orbicular do olho. Em sessões repetidas de tratamento, a mesma dose da dose total de injeção mais recente pode ser injetada até 5 U por local de injeção (um total de 50 U).

A melhora clínica dos espasmos foi observada dentro das primeiras quatro semanas após a injeção de NABOTA® e a duração do efeito é de, aproximadamente, 3 meses. O intervalo necessário para uma nova administração não foi avaliado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas gerais

Após o tratamento com toxina botulínica, houve relatos espontâneos de morte, algumas vezes associados a disfagia, pneumonia e/ou anafilaxia ou outros sintomas debilitantes.

Houve também raros relatos de eventos adversos envolvendo o sistema cardiovascular, incluindo arritmia e infarto do miocárdio, alguns com desfecho fatal. A relação exata entre esses eventos e a injeção de toxina botulínica não foi estabelecida.

Os seguintes eventos adversos foram reportados com o uso de outros produtos contendo toxina botulínica, e a relação causal com a injeção da toxina é desconhecida: erupção cutânea (incluindo eritema multiforme, urticária e erupção psoriasiforme), prurido e reação alérgica.

Em geral, reações adversas ocorrem dentro da primeira semana após o uso do produto e, embora normalmente transitórias, podem durar vários meses.

Como consequência de qualquer injeção intramuscular, podem ocorrer algumas reações no local de injeção ou nos músculos adjacentes, incluindo dor, sensibilidade, hematomas, tração, inchaço, sensação de calor e hipertonia. A fraqueza local do(s) músculo(s) injetado(s) representa a ação farmacológica esperada da toxina botulínica. No entanto, a fraqueza dos músculos adjacentes também pode ocorrer devido à disseminação da toxina, condição também conhecida como botulismo. Além da fraqueza, o botulismo pode causar visão dupla, dificuldade para engolir, dificuldade respiratória, gagueira, visão turva e queda da pálpebra.

Quando injetada em pacientes com blefaroespasma, alguns músculos distantes do local da injeção podem apresentar aumento de nervosismo eletrofisiológico (variação rápida em uma forma de onda), o qual não está associado à fraqueza clínica ou outros tipos de anormalidades eletrofisiológicas.

Frequência das reações adversas

A frequência das reações adversas é definida da seguinte forma: muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento), rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento) e muito rara (ocorre entre menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Uso para a melhora da aparência das rugas glabellares

A segurança deste produto foi avaliada em estudos multicêntricos, comparativos, duplo-cegos e randomizados, incluindo 268 pacientes com idades entre 20 e 65 anos, com rugas glabellares moderadas a severas (grupo teste tratado com NABOTA®: 135 pacientes; grupo controle tratado com toxina botulínica A: 133 pacientes). Reações adversas ao medicamento foram observadas em 5,93% dos pacientes do grupo teste e em 4,51% dos pacientes do grupo controle, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Não houve registro de reação adversa grave.

Dois estudos fase III multicêntricos, duplo-cegos, placebo-controlados e de dose única avaliaram o tratamento de rugas glabellares moderadas a severas em adultos, incluindo 492 pacientes tratados com NABOTA® e 162 pacientes tratados com placebo. A incidência de reações adversas ao medicamento foi de 12,6% no grupo teste e 10,4% no grupo controle.

Por fim, dois ensaios clínicos de fase II abertos e multicêntricos foram conduzidos com NABOTA® para avaliar a segurança do tratamento de rugas glabellares moderadas a severas em adultos, em um regime de dose repetida com 20 unidades do produto, até um máximo de 80 unidades. Dos 922 pacientes inscritos, avaliou-se que nenhum evento adverso grave tinha relação com o uso do medicamento, e nenhum paciente descontinuou o tratamento devido a eventos adversos.

As reações adversas observadas com o uso de NABOTA® nesses estudos estão compiladas a seguir:

Reações comuns: cefaleia, ptose palpebral, distúrbio muscular na região extraocular e tontura.

Reações incomuns: náusea, prurido, enrijecimento da pele, dor no local da injeção, vertigem, sensação de desconforto na cabeça, secura dos olhos, astenopia, contusão, edema palpebral, ptose superciliar, visão embaçada, hematoma no local da injeção, blefaroespasma, distúrbio da fala, distúrbio do tônus muscular, enxaqueca, inchaço no local da injeção, sintomas semelhantes à gripe, diarreia, diplopia, disestesia, dor musculoesquelética, epistaxe, infecção do trato respiratório superior, parestesia, rubor, reação de fotossensibilidade, inchaço superciliar posterior ao procedimento, cisto dérmico, depressão, distúrbio sensorial da pálpebra, dor no pescoço, eritema, hipoestesia, massa dérmica, mialgia ao longo da sobrancelha, pressão intraocular e sensibilidade.

Incidência de reações adversas ao medicamento – Estudo fase III (estágio 2)

NABOTA®	Botox®
---------	--------

(n=135)		(n=133)	
Ptose palpebral	3 (2,22)	Distúrbio muscular na região extraocular	3 (2,26)
Distúrbio muscular na região extraocular	2 (1,48)	Edema no local da injeção	2 (1,50)
Tontura	2 (1,48)	Cefaleia	1 (0,75)
Náusea	1 (0,74)	Inchaço facial	1 (0,75)
Prurido	1 (0,74)	Rinalgia	1 (0,75)
Enrijecimento da pele			

Eventos adversos emergentes com o tratamento com frequência ≥1% – População de segurança

Sistema ou órgão afetado e manifestação clínica	Controles				NABOTA®							
	Placebo agrupado (N=211)		BOTOX (N=246)		EUA dose única agrupado (N=492)		Dose única agrupado (N=737)		Dose múltipla agrupado (N=922)		Total agrupado (N=1659)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total de EAs em ≥1% dos indivíduos	46	(21,8)	69	(28,0)	103	(20,9)	167	(22,7)	243	(26,4)	410	(24,7)
Distúrbios do Sistema nervoso	28	(13,3)	25	(10,2)	57	(11,6)	91	(12,3)	129	(14,0)	220	(13,3)
Cefaleia	28	(13,3)	25	(10,2)	57	(11,6)	91	(12,3)	129	(14,0)	220	(13,3)
Infecções	16	(7,6)	39	(15,9)	35	(7,1)	65	(8,8)	105	(11,4)	170	(10,2)
Bronquite	1	(0,5)	3	(1,2)	2	(0,4)	3	(0,4)	15	(1,6)	18	(1,1)
Gastroenterite viral	3	(1,4)	0	(0,0)	3	(0,6)	3	(0,4)	5	(0,5)	8	(0,5)
Gripe	2	(0,9)	5	(2,0)	2	(0,4)	5	(0,7)	14	(1,5)	19	(1,1)
Nasofaringite	3	(1,4)	28	(11,4)	5	(1,0)	26	(3,5)	17	(1,8)	43	(2,6)
Herpes oral	0	(0,0)	4	(1,6)	1	(0,2)	4	(0,5)	2	(0,2)	6	(0,4)
Sinusite	5	(2,4)	1	(0,4)	4	(0,8)	7	(0,9)	26	(2,8)	33	(2,0)
Infecção do trato respiratório superior	3	(1,4)	1	(0,4)	13	(2,6)	13	(1,8)	20	(2,2)	33	(2,0)
Infecção urinária	1	(0,5)	1	(0,4)	5	(1,0)	6	(0,8)	19	(2,1)	25	(1,5)
Distúrbios oculares	0	(0,0)	4	(1,6)	8	(1,6)	12	(1,6)	13	(1,4)	25	(1,5)
Ptose palpebral	0	(0,0)	0	(0,0)	8	(1,6)	12	(1,6)	12	(1,3)	24	(1,4)
Distúrbio sensorial da pálpebra	0	(0,0)	4	(1,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(0,1)	1	(<0,1)
Distúrbios vasculares	2	(0,9)	4	(1,6)	3	(0,6)	4	(0,5)	14	(1,5)	18	(1,1)
Hipertensão	2	(0,9)	4	(1,6)	3	(0,6)	4	(0,5)	14	(1,5)	18	(1,1)
Distúrbios respiratórios,	1	(0,5)	6	(2,4)	1	(0,2)	5	(0,7)	10	(1,1)	15	(0,9)

torácicos e do mediastino												
Tosse	0	(0,0)	3	(1,2)	1	(0,2)	2	(0,3)	8	(0,9)	10	(0,6)
Dor orofaríngea	1	(0,5)	4	(1,6)	0	(0,0)	3	(0,4)	2	(0,2)	5	(0,3)
Lesões, intoxicação e complicações do procedimento	1	(0,5)	3	(1,2)	4	(0,8)	4	(0,5)	9	(1,0)	13	(0,8)
Contusão	1	(0,5)	3	(1,2)	4	(0,8)	4	(0,5)	9	(1,0)	13	(0,8)
Investigações	0	(0,0)	0	(0,0)	6	(1,2)	6	(0,8)	0	(0,0)	6	(0,4)
Contagem de glóbulos brancos diminuída	0	(0,0)	0	(0,0)	6	(1,2)	6	(0,8)	0	(0,0)	6	(0,4)
Distúrbios gerais e problemas no local de administração	0	(0,0)	3	(1,2)	1	(0,2)	2	(0,3)	3	(0,3)	5	(0,3)
Pirexia	0	(0,0)	3	(1,2)	1	(0,2)	2	(0,3)	3	(0,3)	5	(0,3)

Nota: Em cada nível de agrupamento, o indivíduo foi contado apenas uma vez se relatou um ou mais eventos. Manifestações clínicas com frequência $\geq 1\%$ estão listadas. “n” = número de indivíduos em cada nível de agrupamento; (%) = porcentagem de indivíduos. Os sistemas ou órgãos afetados são apresentados em ordem decrescente, conforme frequência dos eventos adversos observados no grupo total agrupado de NABOTA®. Dentro de cada sistema ou órgão afetado, os eventos estão listados em ordem alfabética.

Resultados de estudos de farmacovigilância pós-comercialização

Como resultado da vigilância pós-comercialização realizada ao longo de 4 anos com 914 pacientes, foram observadas reações adversas em 2,5% (23/914, totalizando 25 casos) no uso doméstico. Desses casos, a taxa de reações adversas cuja relação causal com o produto não pode ser excluída foi de 1,6% (15/914, 17 casos), sendo:

- 0,5% (5/914, 5 casos) de dor de cabeça,
- 0,2% (2/914, 2 casos) de fadiga ocular e inchaço ao redor dos olhos,
- 0,1% (1/914, 1 caso cada) de calafrio, fadiga, paralisia facial, reação no local da aplicação, erupção cutânea, sensibilidade, dor no local da aplicação e prurido.

Nenhum evento adverso grave ou reação adversa grave foi identificado.

A taxa de eventos adversos inesperados foi de 1,5% (14/914, 16 casos), sendo:

- 0,8% (7/914, 7 casos) de dor de cabeça,
- 0,2% (2/914, 2 casos) de fadiga ocular e faringite,
- 0,1% (1/914, 1 caso cada) de dor nas costas, calafrio, fadiga, paralisia facial e rugas na pele.

A taxa de eventos adversos inesperados cuja relação causal com o produto não pode ser excluída foi de 0,9% (8/914, 10 casos), sendo:

- 0,5% (5/914, 5 casos) de dor de cabeça,
- 0,2% (2/914, 2 casos) de fadiga ocular,
- 0,1% (1/914, 1 caso cada) de calafrio, fadiga e paralisia facial.

Nenhum evento adverso inesperado grave ou reação adversa inesperada grave foi identificado.

Os eventos adversos observados durante a reavaliação doméstica e os relatos espontâneos de efeitos colaterais deste medicamento foram avaliados de forma integrada ao final da reavaliação, juntamente com os relatos de eventos adversos de todos os medicamentos com aprovação de comercialização no país. Como resultado, entre os eventos adversos estatisticamente significativos relatados para este medicamento em comparação com todos os outros, os casos recém-identificados são os seguintes. No entanto, esse resultado não estabelece uma relação causal entre o ingrediente e os eventos adversos mencionados:

- **Pele e tecido subcutâneo:** inchaço ao redor dos olhos (inchaço das pálpebras)
- **Sistema nervoso:** dor de cabeça

Uso para a melhora da aparência das rugas periorculares

No estudo de fase II, nenhum evento adverso ocorreu durante as 4 semanas após a administração do produto investigacional e dois eventos adversos em dois indivíduos (12,50%) ocorreram durante as 16 semanas após administração de NABOTA®. Os eventos foram gastrite e distúrbio do sistema reprodutivo, ambos considerados leves e avaliados como não relacionados ao tratamento.

No estudo de fase III, foram observadas duas reações adversas leves relacionadas ao tratamento em um mesmo indivíduo (0,49%) com NABOTA® (prurido no local de injeção) e com controle ativo (sensibilidade no local de injeção). Entre os eventos adversos cuja relação causal com o tratamento não está clara, os mais frequentes foram infecção viral do trato respiratório superior (2,45%), mialgia (0,98%) e tosse (0,98%).

Os eventos adversos observados nos estudos de fase II/III estão compilados a seguir:

Comum: infecção viral do trato respiratório superior, gastrite e distúrbio do sistema reprodutivo

Incomum: infecção por herpes zoster, dermatite bolhosa, pele seca, eczema, eritema, prurido (incluindo prurido no local de injeção), sensibilidade no local de injeção, dermatite seborreica, dor abdominal, dor no abdômen superior, cárie dentária, boca seca, distúrbio dentário, mialgia, artralgia, tosse, disfonia, dor orofaríngea, gota, mioma uterino, amnésia e varizes.

Resultados de estudos de farmacovigilância pós-comercialização

Como resultado da vigilância pós-comercialização realizada ao longo de 4 anos com um total de 740 pacientes, foram observadas reações adversas em 1,08% (8/740, totalizando 9 casos) no uso doméstico.

Dentre esses casos, não foi identificada nenhuma reação adversa grave relacionada ao medicamento, e nenhuma reação adversa grave e inesperada foi relatada.

Uso para o tratamento da espasticidade focal dos membros superiores

Em um estudo comparativo multicêntrico, duplo-cego e randomizado realizado com 197 pacientes acima de 18 anos que haviam sofrido acidente vascular cerebral após mais de 6 semanas, foi avaliada a segurança do produto no tratamento da espasticidade dos membros superiores (grupo teste tratado com NABOTA®: 97 pacientes; grupo controle tratado com toxina botulínica A: 98 pacientes). Reações adversas ocorreram em 3,09% dos pacientes no grupo teste e em 4,08% dos pacientes no grupo controle, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

A maioria das reações adversas foi leve, e nenhuma foi grave. No estudo clínico, as reações adversas relatadas incluíram três casos no grupo teste e quatro casos no grupo controle

As reações adversas observadas com o uso de NABOTA® para o tratamento da espasticidade focal dos membros superiores estão listadas a seguir:

Reações comuns: fraqueza muscular, atrofia muscular e dor nas extremidades.

Resultados de estudos de farmacovigilância pós-comercialização

Como resultado da vigilância pós-comercialização realizada ao longo de 4 anos com 710 pacientes, foram observadas reações adversas em 8,31% (59/710, totalizando 81 casos) no uso doméstico. Dentre esses casos, não foi identificada nenhuma reação adversa grave relacionada ao medicamento, e as reações adversas graves estão resumidas na tabela abaixo:

		Reações adversas graves
Incomum (≥ 0.1% to <5%)	Distúrbios do sistema nervoso	Convulsão*, Paralisia facial*
	Distúrbios gastrointestinais	Íleo mecânico*
	Distúrbios gerais e condições no local de administração	Febre*
	Infecções e infestações	Pneumonia*
	Lesões, envenenamentos e complicações de procedimentos	Hemorragia subdural*

* Reação adversa grave e inesperada

Reações adversas inesperadas e reações adversas inesperadas relacionadas ao medicamento estão resumidas na tabela abaixo:

		Reação adversa inesperada não relacionada 6.06% (43/710, 62 cases)	Reação adversa inesperada relacionada ao medicamento 0.28% (2/710, 2 cases)
Incomum (≥ 0.1% to <5%)	Distúrbios do sistema nervoso	Convulsão, Parestesia, Cefaleia, Tremor, Tontura, Demência tipo Alzheimer, Paralisia facial, Hemiparesia, Parkinsonismo	
	Distúrbios gastrointestinais	Constipação, Diarreia, Hemorragia anal, Estomatite, Íleo mecânico	
	Distúrbios gerais e condições no local de administração	Febre, Dor torácica, Hemorragia no local da aplicação, Urticária no local da aplicação, Inchaço periférico	Hemorragia no local da aplicação, Urticária no local da aplicação
	Infecções e infestações	Infecção urinária, Celulite, Conjuntivite, Gastroenterite por Escherichia coli, Infecção estafilocócica	
	Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Artralgia, Dor torácica musculoesquelética, Dor musculoesquelética, Periartrite	
	Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Bolhas, Eczema, Dermatite seborreica, Urticária	
	Distúrbios renais e urinários	Hematúria, Bexiga hipertônica, Nictúria	
	Exames complementares	Aumento de alanina aminotransferase, Aumento de aspartato aminotransferase, Testes de campo visual anormais	
	Distúrbios psiquiátricos	Insônia, Ansiedade	
		Reação adversa inesperada não relacionada 6.06% (43/710, 62 cases)	Reação adversa inesperada relacionada ao medicamento 0.28%

			(2/710, 2 cases)
	Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Tosse, Tosse produtiva	
	Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático	Anemia	
	Distúrbios endócrinos	Hipotireoidismo	
	Distúrbios oculares	Comprometimento visual	
	Distúrbios hepatobiliares	Esteato-hepatite não alcoólica	
	Lesões, envenenamentos e complicações de procedimentos	Hemorragia subdural	
	Distúrbios do metabolismo e nutrição	Hipoglicemia	
	Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas	Menstruação irregular	

Uso para blefaroespasma essencial benigno

Nos estudos de fase II e III, a incidência de eventos adversos foi de 25,00% e 39,32%, respectivamente, no grupo NABOTA®. As reações adversas relacionadas ao tratamento, como hematomas e edema no local da injeção, ocorreram em 11,97% dos indivíduos.

Os eventos adversos observados nos estudos de fase II/III estão compilados a seguir:

Comum: infecção viral do trato respiratório superior, infecção do trato respiratório superior, conjuntivite, aumento da pressão intraocular, blefarite, sensação de corpo estranho nos olhos, artralgia, insônia, hematoma e edema no local de injeção, gastrite crônica, estenose da carótida e tontura.

Incomum: cistite, dacriocanaliculite, otite média crônica, neurite vestibular, eventos no local de injeção (dor, inflamação, edema periférico e estenose), descolamento do vítreo, catarata, cisto conjuntival, edema conjuntival, olho seco, ptose palpebral, distúrbio lacrimal, disfunção da glândula meibomiana, ceratite puntiforme, gastrite erosiva, doença do refluxo gastroesofágico, diarreia, dispepsia, angiodisplasia gastrointestinal, metaplasia intestinal, atrofia cerebral, fratura de tornozelo, contusão, fratura de fêmur, dor nas extremidades, coccidínia, espondilolistese, cisto sinovial, atelectasia, disfonia, rinite alérgica, hipotensão, doença vascular periférica, calcificação vascular, cisto tireoidiano, massa na bexiga, cisto renal, alanina aminotransferase aumentada, espessamento médio-intimal da carótida,

incompetência da valva aórtica, dilatação ventricular esquerda, pólipos na vesícula biliar, esteatose hepática, colangiocarcinoma e cisto prostático.

Resultados de estudos de farmacovigilância pós-comercialização

De acordo com a vigilância pós-comercialização conduzida ao longo de 4 anos com 625 adultos com 18 anos ou mais, para fins de reavaliação no mercado doméstico, a taxa de incidência de eventos adversos foi de 15,84% (99/625 indivíduos, totalizando 127 casos), independentemente da relação causal.

Entre esses casos, não foram relatadas reações adversas graves ao medicamento com relação causal não confirmada. As reações adversas inesperadas ao medicamento, cuja relação causal não pode ser excluída, estão listadas na tabela abaixo com base na frequência de ocorrência.

		Reações Adversas Inesperadas ao Medicamento 2.24% (14/625 individuals, 14 cases)
Incomum ($\geq 0.1\%$ and $< 1\%$)	Distúrbios Oculares Diversos	Irritação nas pálpebras, Aumento da produção de lágrimas, Dor ocular
	Distúrbios Neurológicos Diversos	Paralisia de Bell, Paralisia facial, Comprometimento sensorial
	Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo	Rugas na pele, Pele seca
	Distúrbios Sistêmicos e Condições no Local de Administração	Desconforto no local da aplicação, Edema no local da aplicação

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas de superdose não são aparentes imediatamente após a injeção de toxina botulínica. Caso ocorra ingestão, injeção acidental ou uso de grande quantidade deste produto, a vítima deverá ficar sob observação médica até por várias semanas, para a identificação de sinais ou sintomas de fraqueza sistêmica ou paralisia muscular.

Uma antitoxina poderá ser administrada caso se tome conhecimento imediato da ocorrência de superdose ou de administração incorreta. A antitoxina não irá reverter qualquer efeito de fraqueza muscular decorrente da toxina botulínica que já tenham aparecido no momento de sua administração.

Se os músculos da orofaringe e esôfago forem afetados, pode ocorrer aspiração, levando a pneumonia aspirativa.

Se os músculos respiratórios forem paralisados ou suficientemente enfraquecidos, pode ser necessário intubação e respiração assistida até total recuperação do quadro. Cuidados de suporte podem incluir a necessidade de traqueostomia e/ou ventilação mecânica prolongada, além de outros cuidados gerais de suporte. Esses pacientes devem receber imediatamente a avaliação e o tratamento médico apropriados, o que pode incluir a necessidade de internação.

A superdose de toxina botulínica A é relativa e depende da dose total injetada, do local de injeção e das propriedades dos tecidos subjacentes.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.6425.0006

Uso restrito a estabelecimentos de saúde

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Importado e registrado por:

Moksha8 Brasil Indústria e Comércio de Medicamentos Ltda.

Avenida Ibirapuera, 2332 - Indianópolis

São Paulo/SP - CEP 04028-900

CNPJ: 07.591.326/0001-80

Produzido por:

Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd

Gyeonggi-Do

República da Coréia



EMBALAGEM



RECICLÁVEL

NABOTA® VPS07

ANEXO B
HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/11/2020	3963987/20-8	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Dizeres Legais	VP/VPS	100 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
23/04/2021	1558715/21-1	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Alteração item 9, 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	100 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
21/03/2022	1286654/22-0	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/02/2022	0405083220	70348 - AFE/AE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS	21/02/2022	Dizeres Legais: Alteração da Razão Social do titular do Registro	VP/VPS	100 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
03/01/2024	0007248/24-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/11/2022	4892495224	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	11/12/2023	Alteração item 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO; 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA; 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO; 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR	VP/VPS	100 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
24/05/2024	0695905/24-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação	n/a	n/a	n/a	n/a	Alteração item: 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA; 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.	VPS	100 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS

		no Bulário RDC 60/12							
20/01/2025	0078419/25-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/03/2024	0396770241	11922 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. Alteração da descrição ou composição do produto terminado - Maior	16/12/2024	Alteração das apresentações e da composição. Alteração dos itens 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	100 e 200 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
12/03/2025	0335228/25-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Alteração item: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	100 e 200 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
15/10/2025	1381484/25-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Alteração nos itens: 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	100 e 200 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
04/11/2025	Versão vigente	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Adequação ao novo marco regulatório de bulas e rotulagens da ANVISA.	VP e VPS	100 e 200 U PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS