

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
TOXINA BOTULÍNICA TIPO A POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 50 U.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Toxina Botulínica Tipo A

50 U.

Polvo liofilizado para solución inyectable

Composición

Cada frasco ampolla con liofilizado contiene:

Clostridium botulinum toxina tipo A	50 U.
Gelatina	5 mg
Dextrano 40	25 mg
Sacarosa	25 mg

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> 10 FEB 2014 </div>
N° Ref.: <u>MT445244/13</u> N° Registro: <u>B-1879/10</u> Firma Profesional: _____

Descripción del ingrediente activo y su forma farmacéutica

La toxina botulínica es una sustancia biológica producida por Clostridium botulinum, un bacilo anaerobio gram positivo, recto o ligeramente curvado, que se encuentra ampliamente difundido en el suelo y en el ambiente marino de todo el mundo. Se trata de una neurotoxina proteica, la más potente conocida.

El complejo purificado de Clostridium botulinum toxina tipo A, es un liofilizado estéril, producido a partir de la cepa Hall de Clostridium botulinum, el que se cultiva en un medio que contenga una N- Z amina (tripticasa) y extracto de levadura. Luego de una serie de precipitaciones ácidas se obtiene un complejo cristalino formado por una toxina activa de naturaleza proteica de alto peso molecular asociada a una hemaglutinina. Este complejo es redisoluto en una solución salina que contenga gelatina-dextran-sacarosa, se esteriliza por un filtro de 0,2 micrones; luego se obtiene una forma liofilizada, secada al vacío y sin preservantes.

Cada frasco ampolla liofilizado contiene 100 U ó 50 UI de C Botulinum toxina tipo A, 5 mg de gelatina, 25 mg de dextran y 25 mg de sacarosa. La dilución se debe realizar de acuerdo a las indicaciones. El producto de color blanco una vez reconstituido es una solución transparente incolora o levemente amarilla.

Una unidad (U) se define como la dosis letal 50 (LD50) en el ratón tras su inyección intraperitoneal.

La toxina bloquea la conducción neuromuscular por inhibición de la liberación

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
TOXINA BOTULÍNICA TIPO A POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 50 U.

de acetilcolina, causando parálisis muscular flácida a nivel local.

Indicaciones y uso clínico

- Tratamiento de ~~blefaroespasmos~~ blefaroespasmos en adultos.
- Tratamiento de espasmo hemifacial en adultos.
- Algunos tipos de estrabismo especialmente para estrabismo paralizante agudo, estrabismo causado por miopatía endocrina y estrabismo que no puede ser corregido por cirugía en pacientes de 12 años de edad y menores.
- **Espasticidad secundaria a parálisis cerebral en niños mayores de 2 años.**
- **Espasticidad, tremor, mioclonías, distonía hemifacial, en adultos**
- **Distonías cervical (torticolis espasmódica) en adultos.**
~~Padecimientos espásticos, dolor de espalda, cuello y espina dorsal asociado a contracturas patológicas.~~
- **Líneas faciales: Tratamiento de las líneas faciales superiores, incluyendo líneas frontales y patas de gallo, en pacientes de 18-60 años.**

ADVERTENCIA:

Este producto puede producir posibles efectos de debilidad muscular remota al sitio de inyección. Los síntomas pueden incluir debilidad muscular, disfagia, neumonía por aspiración, trastornos del habla y depresión respiratoria. Estas reacciones pueden ser potencialmente fatales.

Los pacientes que presenten, dificultad para tragar, trastornos del habla o problemas respiratorios, deben acudir de inmediato a un centro asistencial y consultar con un médico.

Este producto sólo debe ser administrado por un profesional médico con la debida calificación y experiencia para su uso, siguiendo las dosis y frecuencia de administración recomendadas.

Aquellos pacientes con historia de trastornos neurológicos subyacentes, disfagia y/o aspiración, deben ser tratados con extrema precaución. Este tipo de

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
TOXINA BOTULÍNICA TIPO A POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 50 U.

pacientes deben ser tratados sólo si los beneficios esperados superan los riesgos.

Modo de uso y dosis

1.- Posición para inyección

- 1) Para blefaroespasmos: la inyección debe ser colocada en varios puntos de los párpados superior e inferior, seleccionando 4 a 5 puntos de inyección en el orbicular oculi pretarsal medial y lateral del párpado superior en el orbicular oculi pretarsal lateral del párpado inferior.
- 2) Para espasmos hemifacial:
Además de los puntos indicados arriba, otros tres puntos deben ser considerados, la parte media inferior de la cara y mejillas deben ser inyectada por vía intramuscular.
Puede ser inyectado en puntos ubicado en dos lados de las cejas, párpado superior o mandíbula inferior de acuerdo a la enfermedad.
- 3) Para estrabismos:
Es inyectado usando una aguja con electrodo coaxial con guía electromiográfica o amplificadas, bajo anestesia tópica.
Las inyecciones en el músculo extraocular son seleccionadas de acuerdo al tipo y posición del estrabismo.
- 4) Para espasticidad asociada con parálisis cerebral infantil:
Para el tratamiento de la espasticidad asociada a la parálisis cerebral pediátrica, se inyecta la Toxina Botulínica diluida utilizando una aguja estéril calibre 23-26. La administración es hecha en cada uno de los dos lugares de las zonas mediales y laterales del músculo gastrocnemio afectado.
- 5) Para distonía Cervical (Torticollis espasmódica):
El tratamiento de la distonía cervical puede incluir inyecciones de Toxina Botulínica en los músculos esternocleidomastoideo, elevador de la escápula, escaleno, esplenio de la cabeza, y/o trapecio.
Se debe utilizar agujas calibre 25, 27 o 30 para la inyección en los músculos superficiales y calibre 22 para los músculos más profundos.
La localización de los músculos involucrados por electromiografía puede ser útil.
Los sitios múltiples de inyección permiten que la Toxina Botulínica tenga un contacto más uniforme con las áreas de inervación de los músculos distónicos y son especialmente útiles en los músculos largos. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
TOXINA BOTULÍNICA TIPO A POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 50 U.

químicamente denervado. El músculo esternocleidomastoideo no debe ser inyectado bilateralmente porque hay riesgo aumentado de apareamiento de eventos adversos (particularmente disfagia) cuando son administradas inyecciones bilaterales ó cuando las dosis son mayores que 100 U en este músculo.

6) Para Líneas Frontales:

La Toxina Botulínica debe ser inyectada intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el músculo frontalis.

Las inyecciones deben al menos estar 2-3 cm por sobre la ceja para reducir el riesgo de ptosis de ceja.

7) Para las Patas de Gallo:

La Toxina Botulínica debe ser inyectada bilateralmente en 3 sitios en la parte lateral del orbicularis oculi (un total de 6 inyecciones), donde la mayoría de las líneas se ven cuando se fuerza la sonrisa.

Los puntos de inyección deben estar posicionados por lo menos 1 cm fuera del borde óseo, no medial a una línea vertical que pase por el canto palpebral lateral y no cerca del margen inferior del hueso zigomático.

2.- Dosis

1) Para blefaroespasmos y espasmo facial:

La inyección debe ser colocada siguiendo las instrucciones indicadas más arriba.

La dosis inicial en cada lugar es de 2.5 U/0,05 mL o 2.5 U/0,1 mL. Si el tratamiento es considerado insuficiente, se debe esperar una semana más tarde para colocar una inyección suplementaria.

Otra dosis de 2,5 U/0,1 mL puede colocarse en pacientes recurrentes. Pero la limitación de dosis total de 55 U en esas dos sesiones, no debe ser excedida.

2) Para estrabismos:

- Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías, la dosis inicial en cada músculo es de 1,5 - 2,5 U.
- Para estrabismo horizontal de 20 - 50 dioptrías, la dosis inicial en cada músculo es de 2,5 - 5 U.
- Para parálisis persistente en el VI par del nervio craneal, de un mes o más de duración, debe ser inyectada una dosis de 1.25 U - 2.5 U en el músculo recto medio.

El volumen de inyección en cada músculo no debe exceder a 0.1 mL. A pacientes teniendo respuestas insuficientes, puede colocarse inyecciones suplementarias.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
TOXINA BOTULÍNICA TIPO A POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 50 U.

Para pacientes recurrentes, la dosis puede ser repetida o incrementada. Para músculo la dosis máxima debe ser menor a 5 UI inyec.

- 3) Para espasticidad asociada con parálisis cerebral infantil en pacientes mayores de 2 años:

Es recomendada la dosis total de 4 U/Kg de peso corporal, aunque haya documentación mencionando que la dosis para niños es de hasta 12 U/Kg. Cuando ambos miembros son inyectados en la misma ocasión, esta dosis debe ser dividida entre los dos miembros.

Las dosis repetidas deben ser administradas cuando el efecto clínico de una inyección previa disminuye, pero no más frecuentemente que cada dos meses.

- 4) Para espasticidad en adultos:

En forma general las dosis recomendadas varían de 10-12 U/Kg de peso corporal, por procedimiento. Para definir la dosis, se debe considerar el tipo de músculo, su trefismo y la masa muscular, el grado de espasticidad, los patrones sinérgicos de movimiento presentes, el potencial de recuperación neurológica y el pronóstico funcional, así como la intensidad y duración de la respuesta individual en caso de repetición del procedimiento. Como promedio se recomiendan las siguientes dosis: 100 U en 2 ml de solución fisiológica. En esta dilución hay 50 U/ml, ó sea 5 U/0,1ml.

-Músculos grandes: 3 a 6 U/Kg./músculo

-Músculos pequeños: 1 a 2 U/Kg./músculo

-La dosis máxima por punto de inyección debe ser de 50 U

-El volumen máximo por punto de inyección debe ser de 0,5 ml

En relación a la dilución, la más utilizada es la de 100 U en 2 ml de solución fisiológica. En esta dilución hay 5 U/0,1ml

- 5) Para distonía Cervical (Tortícolis espasmódica) en adultos:

Para el tratamiento de la distonía cervical han sido utilizados varios esquemas posológicos, ya que la dosis debe ser calculada individualmente basándose en la posición de la cabeza y del cuello del individuo, de la localización del dolor, de la hipertrofia muscular, del peso del paciente y de la respuesta del paciente en caso de repetición del procedimiento.

En la práctica se recomiendan las siguientes dosis:

-Hasta 50 U por lugar de inyección

-La dosis total no debe exceder 200 U, por sesión de tratamiento

-Pueden ser utilizadas las siguientes diluciones: 20U/0,1ml; 10U/0,1ml; 5 U/0,1ml; 2,5 U/0,1ml ó 1,25 U/0,1ml.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
TOXINA BOTULÍNICA TIPO A POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 50 U.

Las dosis iniciales recomendadas se señalan a continuación:

Esternocleidomastoideo: 40-75 U (0,4 - 0,75 ml)

Esplenio: 75 U, 50 - 150 U (0,75 ml).

Trapezio: 75 U, 50 - 100 U (0,75 ml).

Para cada músculo, la dosis debe repartirse en tres sitios.

Elevador del omóplato: 50 U (0,5 ml) repartidas en dos sitios.

Escaleno: 25 U (0,25ml)

No se debe administrar más de 50 U por sitio.

No se debe administrar más de 100 U por sesión de tratamiento en el esternocleidomastoideo.

En sesiones posteriores se debe ajustar la dosis en función de la respuesta inicial y no se debe sobrepasar una dosis total de 300 U por sesión.

6) Para Líneas Frontales en adultos de 18-60 años:

En general, 2-6 U son recomendadas por sitio de inyección, cada 1-2 cm a lo largo de cada lado de una arruga frontal profunda, por una dosis total de 8-24 U.

7) Para las Patas de Gallo en adultos de 18-60 años:

En general, 2-6 U son recomendadas por sitio de inyección a 2-3 mm de profundidad, para una dosis total de 6-18 U por lado.

Dilución

La dilución de la toxina con solución salina estéril debe hacerse con mucho cuidado evitando la formación de burbujas en la interfaz - líquido, lo que puede provocar la pérdida de su potencia tóxica. La siguiente es una tabla referencial de dilución recomendada.

		U/vial	
		50 U	100 U
<u>U/0,1 mL.</u>	Volumen de diluyente (mL.)		
10,0	0,5		1,0
5,0	1,0		2,0
2,5	2,0		4,0
1,25	4,0		8,0

Agitar suavemente el vial después de agregar el diluyente, suero fisiológico

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
TOXINA BOTULÍNICA TIPO A POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 50 U.

estéril hasta completarla disolución, evitando la formación de burbujas.

La solución reconstituida debe ser mantenida bajo refrigeración (entre 2 - 8°C) y debe ser utilizada dentro de las 4 horas siguientes a la reconstitución. Los viales utilizados así como las jeringas y todo el equipo de que haya entrado en contacto con la solución debe ser eliminado de acuerdo a lo que se indica para la eliminación de productos biológicos.

Contraindicaciones:

La toxina botulínica tipo A está contraindicada en individuos con hipersensibilidad conocida para algún componente del preparado.

Está contraindicada su administración en pacientes con trastornos generalizados de la función muscular, por ejemplo, la miastenia gravis, durante el embarazo y la lactancia. Por su mecanismo de acción no se puede utilizar junto con aminoglicósidos. No se han descrito otras interacciones medicamentosas o analíticas.

Precauciones:

No agitar demasiado el producto una vez diluido para evitar la formación de burbujas en la interfaz líquido gaseoso.

Evitar su inyección directa en los vasos sanguíneos, para evitar que se produzcan sangramientos y/o hematomas.

Debido al riesgo de reacciones anafilácticas, al momento de la inyección se deberá disponer del equipo necesario en caso que se presenten.

La seguridad del uso está relacionada con un correcto almacenamiento del producto, de una adecuada dosis administrada, una adecuada dilución del producto. Los médicos que administren el producto deben ser entrenados previamente, conocer bien la anatomía muscular facial y extraocular y tener buenas técnicas de electromiografía.

La administración debe ser postergada en caso de que el paciente presente fiebre o algún cuadro infeccioso agudo. Se debe tener especial precaución en aquellos pacientes que padecen de algún tipo de enfermedad cardíaca, bronquial o hepática, en pacientes con tuberculosis activa, enfermedades hematológicas, mujeres embarazadas y niños menores de 12 años.

La toxina botulínica tipo A puede ser potenciada por antibióticos aminoglicósidos (tal como gentamicina). Este tipo de fármacos no debería ser tomado durante el

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
TOXINA BOTULÍNICA TIPO A POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 50 U.

tratamiento con BTXA.

La toxina botulínica tipo A tiene un mínimo o nulo efecto en los siguientes casos: estrabismo con desviaciones del prisma de 50 dioptrías, en estrabismo restrictivo, síndrome de Duane debido a debilidad del recto lateral, en estrabismo causado en cirugía correctiva, estrabismo paralizante crónico, parálisis del VI o III par craneal, severa contractura de la fibra muscular.

El exceso de uso del producto puede resultar en la producción de anticuerpos contra la toxina.

Interacciones

La toxina puede ser potenciada por antibióticos aminoglicósidos (tal como la gentamicina), espectinomicina y relajantes musculares tipo tubocuranina. Este tipo de fármacos no debería ser administrado durante el tratamiento con toxina botulínica tipo A.

Precauciones en su uso

No agitar el vial durante su reconstitución para evitar la formación de burbujas.
No inyectar directamente en los vasos sanguíneos para prevenir sangramientos y la formación de hematomas.
No masajear la zona de inyección.
Almacenamiento: Mantener a temperatura entre -5 y -20°C. Mantener fuera del alcance de los niños.

Efectos adversos

Estudios han demostrado que el desarrollo de resistencias inmunológicas es la principal complicación a largo plazo del tratamiento con toxina botulínica. La presencia de anticuerpos antitoxina A da lugar a una disminución de la efectividad clínica de las infiltraciones posteriores.

El desarrollo de resistencias inmunológicas parece estar en relación directa con las dosis empleadas en la clínica. Esto se deduce de varios estudios realizados entre ellos uno comparativo sobre la incidencia de sensibilización en pacientes tratados de blefarospasmo frente a otros tratados de tortícolis. Las dosis usadas en el primer caso oscilan entre 15 a 50 U, aplicadas en 4 a 6 localizaciones de cada orbicular. Por lo contrario, en la tortícolis la dosis habitual es de 150 a 300 U, a menudo en múltiples localizaciones. En una revisión retrospectiva se ha encontrado una incidencia mayor de sensibilización (del 3 al 10%) en el caso de la tortícolis.

En general, se considera que las dosis utilizadas deben estar por debajo de las

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
TOXINA BOTULÍNICA TIPO A POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 50 U.

100 U, administrada en ciclos trimestrales, con el fin de disminuir al máximo la incidencia de sensibilización.

No existe consenso respecto a la significación clínica que pueda tener la presencia de anticuerpos antitoxina A. Algunos autores consideran la presencia de estos anticuerpos un factor predictivo de la respuesta clínica en sucesivas infiltraciones.

La mayoría de los efectos secundarios están relacionados con el mecanismo de acción y son una prolongación de la acción farmacológica de la misma; sin embargo, también se han descrito algunas reacciones idiosincrásicas.

Las reacciones adversas más frecuentemente descritas consisten en debilidad local en relación con una dosis elevada y/o difusión de la toxina por músculos adyacentes; así, en las inyecciones en el cuello se ha comunicado disfagia que, en algún caso excepcional, ha podido provocar una aspiración al paciente. Se ha informado de algunos casos aislados de alteraciones de la salivación (al inyectar en cuello), de la sudación, debilidad generalizada y erupción cutánea difusa.

En la bibliografía existen varios casos de plexopatía braquial después de la inyección intramuscular, dado que este tipo de plexopatía, puede desencadenarse por infecciones e inmunizaciones; se ha apuntado una relación causal con la toxina botulínica por mecanismo inmune, aunque sin más evidencia que la relación temporal.

Pueden ocurrir otras reacciones adversas. Consulte siempre a su médico tratante en caso que se produzca alguna reacción adversa, haya sido o no mencionada en este folleto.

Se han comunicado raramente efectos adversos relacionados con la diseminación de la toxina a puntos distantes del lugar de administración. Los posibles efectos adversos incluyen debilidad muscular excesiva, dificultar para tragar, neumonía por aspiración, trastornos del habla y problemas para respirar, con desenlace mortal en algunos casos.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
TOXINA BOTULÍNICA TIPO A POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 50 U.

Síntomas y tratamiento de sobredosis

Síntomas:

Análisis electromiográficos han demostrado que inyecciones de altas cantidades de toxina botulínica (140 - 165 unidades) hacen que difundan, causando debilidad muscular de músculos distales y efectos subclínicos no caracterizados. Sobredosis en altas cantidades puede producir profunda parálisis neuromuscular, incluyendo parálisis de músculos respiratorios.

La dosis letal ingerida oralmente es de 3.000 a 30.000 unidades.

En algunos casos, después de recibir 1.800 unidades (U) vía intramuscular para tratar espasmos de cuello y espalda y severos dolores, adultos del género masculino han experimentado neuropatía periférica después de 11 semanas de administrada la inyección.

Tratamiento de sobredosis

El paciente debe ser tratado con la antitoxina botulínica y supervisado médicamente durante varias semanas para observar síntomas de debilidad sistémica o parálisis muscular.

Presentación:

Cada vial liofilizado contiene 50 ó 100 unidades (U) de C. Botulinum toxina tipo A, 5 mg de gelatina, 25 mg de dextroxano 40 y 25 mg de sacarosa.

Condiciones de almacenamiento

Mantener a temperatura entre -5°C y -20°C.

La solución reconstituida puede ser almacenada en refrigeración entre 2°C y 8°C y debe ser usada dentro de las 4 horas siguientes a su reconstitución.