



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-5423-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 4 de Julio de 2022

Referencia: 1-47-2002-000238-22-5

VISTO el EX-1-47-2002-000238-22-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GALDERMA ARGENTINA S.A. solicita autorización de nueva indicación y nuevos prospectos para la Especialidad Medicinal denominada DYSPORT/COMPLEJO TOXINA TIPO A DE CLOSTRIDIUM BOTULINUM-HEMAGLUTININA, autorizada por el Certificado N° 49.853.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a GALDERMA ARGENTINA S.A. la nueva indicación para la Especialidad

Medicinal denominada DYSPORT/COMPLEJO TOXINA TIPO A DE CLOSTRIDIUM BOTULINUM-HEMAGLUTININA, autorizada por el Certificado N° 49.853, que en lo sucesivo será: Nueva Indicación: DYSPORT® está indicado para el tratamiento sintomático de la espasticidad focal de: Miembros superiores en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

ARTÍCULO 2°.- Acéptase el nuevo texto de prospecto que consta como: IF-2022-58251415-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 49.853 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTÍCULO 4°.- Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX-1-47-2002-000238-22-5

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.07.04 17:30:21 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.04 17:30:23 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO DYSPORT 300 U y 500 U

DYSPORT®

Industria Británica

Venta bajo receta

Complejo de Toxina tipo A de Clostridium Botulinum – hemaglutinina POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE 500 U*/VIAL

FORMULA:

Complejo de Toxina Tipo A de *Clostridium botulinum* - Hemaglutinina 500 U*

Excipientes:

Solución de albúmina 20% 125 mcg

Lactosa 2,5 mg

Complejo de Toxina tipo A de Clostridium Botulinum – hemaglutinina POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE 300 U*/VIAL

FORMULA:

Complejo de Toxina Tipo A de *Clostridium botulinum* - Hemaglutinina 300 U*

Excipientes:

Solución de albúmina 20% 125 mcg

Lactosa 2,5 mg

ACCION TERAPEUTICA:

Códigos ATC: MO3 AX01 y D11 AX.

Bloqueante de la transmisión colinérgica periférica de las uniones neuromusculares.

INDICACIONES TERAPEUTICAS:

DYSPORT® está indicado para el tratamiento sintomático de la espasticidad focal de:

- Miembros superiores en adultos.
- Miembros inferiores en adultos que afectan la articulación del tobillo debido a un accidente cerebro vascular o a una lesión cerebral traumática (TBI – Siglas en Ingles)
- Deformidad dinámica del pie de equino en pacientes pediátricos ambulantes con parálisis cerebral de dos años de edad o mayor.
- -Miembros superiores en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

DYSPORT® está indicado en adultos para el tratamiento sintomático de:

- Tortícolis espasmódica.
- Blefarospasmo
- Espasmo hemifacial.
- Hiperhidrosis axilar primaria severa, que no responde a tratamientos tópicos con antitranspirantes o antihidróticos.

DYSPORT® está indicado para la mejora temporaria en la aparición de moderada a severa de:

- -Líneas glabellares (líneas verticales entre las cejas) vistas en el ceño fruncido y/o
- -Líneas cantales laterales (patas de gallo) que se observan al reírse efusivamente,

PROYECTO DE PROSPECTO DYSPORT 300 U y 500 U

en pacientes adultos menores de 65 años, cuando la gravedad de estas líneas tiene un importante impacto psicológico en el paciente.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Las unidades de Dysport (Toxina Botulínica Tipo A) son específicas para la preparación y no son intercambiables con otras preparaciones de toxina botulínica. Dysport debe ser administrado por médicos adecuadamente capacitados con experiencia en el tratamiento de la indicación correspondiente y en el uso del equipo necesario, de acuerdo con las directrices nacionales.

Para consultar las instrucciones sobre cómo reconstituir el polvo para la solución inyectable, sobre el manejo y eliminación de los viales, por favor, consultar la sección: CAPACITACION, RECONSTITUCION, MANIPULACION, y ELIMINACIÓN

Espasticidad Focal en Adultos:

Miembros Superiores

Posología

Las dosis en sesiones iniciales y secuenciales de tratamiento se deberán adaptar según el paciente sobre la base del tamaño, número y ubicación de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente al tratamiento previo, y /o el historial de eventos adversos relacionados con toxina botulínica tipo A. En los ensayos clínicos, las dosis de 500 unidades y 1000 unidades se dividieron entre los músculos seleccionados en una sesión de tratamiento determinada tal como se muestra a continuación.

Generalmente no se debe administrar más de 1 ml en cada sitio de inyección. La dosis total no debe exceder las 1000 unidades en una sesión de tratamiento determinada.

Músculos Inyectados	Dosis Recomendada de Toxina Botulínica Tipo A (U)
Flexor carpi radialis (FCR): Flexor radial del carpo (FRC)	100-200 U
Flexor carpi ulnaris (FCU): Flexor cubital del carpo (FCC)	100-200 U
[Flexor digitorum profundus (FDP)]: Flexor profundo de los dedos (FPD)	100-200 U
[Flexor digitorum superficialis (FDS)]: Flexor superficial de los dedos (FSD)	100-200 U
[Flexor Pollicis Longus] :Flexor largo del pulgar	100-200 U
[Adductor Pollicis]: Aductor del Pulgar	25-50 U
[Brachialis]: Braquial	200-400 U
[Brachioradialis]: Braquioradial	100-200 U
[Biceps Brachii]: Biceps braquial (BB)	200-400 U
[Pronator Teres]: Pronador Teres	100-200 U

PROYECTO DE PROSPECTO DYSPORT 300 U y 500 U

[Triceps Brachii (long head)]:Triceps braquial (cabeza larga)	150-300 U
[Pectoralis Major]: Pectoral Mayor	150-300 U
[Subscapularis]: Subescapular	150-300 U
[Latissimus Dorsi]: Dorsal Ancho	150-300 U

Aunque la ubicación real de la zona de inyección se puede determinar por palpación, el uso de una guía técnica para la inyección, por ejemplo, electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido, se recomienda para determinar los puntos de inyección.

La mejoría clínica puede esperarse una semana posterior a la inyección y pueden durar hasta 20 semanas. Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 12-16 semanas o según sea necesario para mantener una respuesta, aunque la frecuencia no debe ser menor a 12 semanas. El grado y patrón de espasticidad muscular al momento de la re inyección puede requerir alteraciones en la dosis de la Toxina Botulínica Tipo A y en los músculos a inyectar.

Espasticidad en Miembros Inferiores que afecta la articulación del tobillo:

Posología

En los ensayos clínicos, las dosis de 1000 U y 1500 U se dividieron entre los músculos seleccionados.

Las dosis exactas en sesiones iniciales y secuenciales de tratamiento deberán adaptarse a cada paciente sobre la base de su tamaño, número y ubicación de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, asimismo se debe tener en cuenta la presencia de debilidad muscular local y la respuesta del paciente a un tratamiento previo. Sin embargo la dosis total no debe exceder las 1500 U.

Generalmente no se debe administrar más de 1 ml en un único punto de inyección.

Músculos	Dosis recomendada de Toxina Botulínica Tipo A (U)	Cantidad de puntos de inyección por musculo
Musculo meta primario:		
Musculo Soleo	300-550 U	2-4
<i>Gastrocnemio</i>		
Cabeza medial	100-450 U	1-3
Cabeza lateral	100-450 U	1-3
Músculos distales		
Tibial Posterior	100-250 U	1-3
Flexor digitorum largo	50-200 U	1-2
Flexor Digitorum brevis	50-200 U	1-2
Flexor lóbulo largo	50-200 U	1-2
Flexor lóbulo brevis	50-100 U	1-2

El grado y patrón de espasticidad muscular al momento de una nueva inyección puede requerir variaciones en la dosis de Toxina Botulínica Tipo A y de los músculos a inyectar.

PROYECTO DE PROSPECTO DYSPORT 300 U y 500 U

Aunque la ubicación real de los puntos de inyección se puede determinar por palpación, el uso de una guía técnica para la inyección, por ejemplo, electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido, se recomiendan como ayuda para determinar con precisión los puntos de inyección.

Una repetición del tratamiento con Toxina Botulínica Tipo A debe realizarse cada 12 a 16 semanas, o un período mayor de ser necesario, basándose en la reaparición de síntomas clínicos pero no mayor a 12 semanas posteriores a la aplicación de la inyección previa.

Extremidades Superiores e Inferiores:

Si un tratamiento en extremidades superiores e inferiores en una misma sesión fuese necesario, la dosis de Toxina Botulínica Tipo A a inyectarse en cada extremidad debe ajustarse a las necesidades de cada paciente respecto a la posología relevante y sin exceder la dosis total de 1500U.

Pacientes de la tercera edad (≥ 65 años): La experiencia clínica no ha identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes adultos ancianos y jóvenes. En general, los pacientes de edad avanzada deberían ser observados a fin de evaluar su tolerancia al Toxina Botulínica Tipo A, debido a una frecuencia mayor de enfermedades concomitantes y otras terapias farmacológicas.

Método de administración

Al tratar espasticidad focal en extremidades superiores e inferiores en adultos, la Toxina Botulínica Tipo A se reconstituye con cloruro de sodio inyectable B.P. (0,9% p/v) para obtener una solución con una concentración equivalente a 100 unidades por ml, 200 unidades por ml o 500 unidades por ml de Toxina Botulínica Tipo A (ver sección Capacitación, Instrucciones para la Reconstitución, Manipulación y Eliminación).

La Toxina Botulínica Tipo A se administra mediante inyección intramuscular en los músculos tal como se describe precedentemente.

Espasticidad focal en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, de dos años o mayores.

Dosis totales máximas de Toxina Botulínica Tipo A por sesión de tratamiento y tiempos mínimos antes del retratamiento

Extremidad	Dosis total máxima de Toxina Botulínica Tipo A a administrar por sesión de tratamiento	Tiempo mínimo antes de considerar retratamiento
Una extremidad inferior Ambas extremidades inferiores	15 unidades/kg o 1000 unidades*	No antes de 12 semanas

PROYECTO DE PROSPECTO DYSPORT 300 U y 500 U

	30 unidades/kg o 1000 unidades*	
Una extremidad superior Ambas extremidades superiores	16 unidades/kg o 640 unidades* 21 unidades/kg o 840 unidades*	No antes de 16 semanas
Extremidades superiores e inferiores	30 unidades/kg o 1000 unidades*	No antes de 12 a 16 semanas

*el que sea más bajo

Consulte a continuación la posología completa y el método de administración por indicación de tratamiento.

Deformidad dinámica del pie equino debido a espasticidad focal en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, 2 años de edad o mayor

Posología

Las dosis en sesiones iniciales y secuenciales de tratamiento se deberán adaptar a cada paciente sobre la base de su tamaño, número y ubicación de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente a un tratamiento previo y/o el historial de efectos adversos con toxinas botulínicas. Para iniciar el tratamiento, deber proporcionarse consideraciones para iniciar con una dosis menor.

La dosis total máxima de Toxina Botulínica Tipo A administrada por sesión no debe exceder las 15 unidades/kg para inyecciones unilaterales en extremidades inferiores o 30 unidades/kg para inyecciones bilaterales. Asimismo la dosis total de Toxina Botulínica Tipo A por sesión no debe exceder las 1000 unidades o 30 unidades/kg, lo que sea más bajo. La dosis total administrada debe dividirse entre los músculos espásticos afectados de la(s) extremidad(es) inferior(es). Cuando sea posible, la dosis deberá distribuirse entre más de 1 punto de inyección en cualquier musculo único.

No debe administrarse más de 0,5 ml de Toxina Botulínica Tipo A en un único punto de inyección. Consultar el siguiente cuadro para dosis recomendadas:

Músculo	Rango de Dosis Recomendado por musculo por pierna (U/kg de peso corporal)	Cantidad de puntos de inyección por musculo
Gastrocnemio	5 a 15 U/kg	Hasta 4
Soleo	4 a 6 U/kg	Hasta 2

PROYECTO DE PROSPECTO DYSPORT 300 U y 500 U

Tibial posterior	3 a 5 U/kg	Hasta 2
Dosis total	Hasta 15 U/kg/ en una extremidad inferior o 30 U/kg si se inyectan ambas extremidades inferiores y sin exceder 1000 U* Nota: Para el tratamiento concomitante de extremidades superiores e inferiores, la dosis total no debe exceder los 30 U/kg o 1000 U*	

*el que sea más bajo

Aunque la ubicación real de los puntos de la inyección se puede determinar por palpación, el uso de una guía técnica para la inyección, por ejemplo, electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido, se recomienda para determinar los puntos de inyección

Una repetición del tratamiento con Toxina Botulínica Tipo A debe realizarse cuando los efectos de la inyección previa han disminuido, pero no antes de las 12 semanas posteriores a la aplicación de dicha inyección. La mayoría de los pacientes en estudios clínicos fueron tratados nuevamente entre las 16-22 semanas; sin embargo algunos pacientes presentaron una respuesta de mayor duración, por ejemplo de 28 semanas. El grado y patrón de espasticidad muscular al momento de una re-inyección puede requerir alteraciones en la dosis de Toxina Botulínica Tipo A y en los músculos a inyectar.

Pueden esperarse mejoras clínicas luego de las dos semanas posteriores a la administración.

Método de administración

Al tratar espasticidad asociada a la parálisis cerebral pediátrica, la Toxina Botulínica Tipo A se reconstituye con cloruro de sodio inyectable B.P. (0,9% p/v) y se administra mediante una inyección intramuscular tal y como se describe precedentemente (Ver sección CAPACITACION, RECONSTITUCION, MANIPULACION, y ELIMINACIÓN).

Espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores:

Posología

Las dosis en sesiones iniciales y secuenciales de tratamiento deberán adaptarse a cada paciente sobre la base del tamaño, número y ubicación de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente a un tratamiento previo, y/o el historial de eventos adversos relacionados con toxinas botulínicas. Para el inicio del tratamiento, se debe considerar comenzar con una dosis menor.

La dosis máxima de Toxina Botulínica Tipo A administrada por sesión de tratamiento para inyecciones unilaterales en las extremidades superiores no debe

Prospecto_Dysport 300-500 CCDS v6 Final(Abril 2022)

PROYECTO DE PROSPECTO DYSPORT 300 U y 500 U

exceder las 16 U/kg o 640 U, la que sea menor. Cuando se inyecta bilateralmente, la dosis máxima de Toxina Botulínica Tipo A por sesión de tratamiento no debe exceder las 21 U/kg u 840 U, la que sea menor.

La dosis total administrada debe dividirse entre los músculos espásticos afectados de la(s) extremidad(es) superior(es). No deben administrarse más de 0,5 ml de Toxina Botulínica Tipo A en un único punto de inyección. Consultar el siguiente cuadro para dosis recomendadas:

Dosis de Toxina Botulínica Tipo A por músculo para la espasticidad pediátrica de las extremidades superiores

Músculo	Rango de dosis recomendado por músculo por extremidad superior (U/kg de peso corporal)	Número de puntos de inyección por músculo
Braquial	3 a 6 U/kg	Hasta 2
Braquiorradial	1,5 a 3 U/kg	1
Bíceps braquial	3 a 6 U/kg	Hasta 2
Pronador redondo	1 a 2 U/kg	1
Pronador cuadrado	0,5 a 1 U/kg	1
Flexor radial del carpo	2 a 4 U/kg	Hasta 2
Flexor cubital del carpo	1,5 a 3 U/kg	1
Flexor profundo de los dedos	1 a 2 U/kg	1
Flexor superficial de los dedos	1.5 a 3 U/kg	Hasta 4
Flexor largo del pulgar	1 a 2 U/kg	1
Flexor pollicis brevis / opponens pollicis	0,5 a 1 U/kg	1
Aductor del pulgar	0,5 a 1 U/kg	1
Pectoral mayor	2,5 a 5 U/kg	Hasta 2
Dosis total	Hasta 16 U/kg o 640 U* en una extremidad superior (y sin exceder 21 U/kg u 840 U* si se inyectan ambas extremidades superiores) Nota: Para el tratamiento concomitante de extremidades superiores e inferiores, la dosis total no debe exceder las 30 U/kg o 1000 U*	

PROYECTO DE PROSPECTO DYSPORT 300 U y 500 U

*la que sea más baja

Aunque la ubicación real de los puntos de inyección se puede determinar por palpación, el uso de una guía técnica para la inyección, por ejemplo, electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido, se recomienda para determinar los puntos de inyección.

Una repetición del tratamiento con Toxina Botulínica Tipo A debe realizarse cuando los efectos de la inyección previa han disminuido, pero no antes de las 16 semanas posteriores a dicha inyección. La mayoría de los pacientes en estudios clínicos fueron tratados nuevamente entre las 16 y 28 semanas; sin embargo, algunos pacientes presentaron una respuesta de mayor duración, es decir, 34 semanas o más. El grado y patrón de espasticidad muscular al momento de una nueva inyección puede requerir alteraciones en la dosis de Toxina Botulínica Tipo A y en los músculos a inyectar.

Método de administración.

Al tratar espasticidad focal en extremidades superiores asociada con la parálisis cerebral en niños, la Toxina Botulínica Tipo A se reconstituye con cloruro de sodio inyectable (0,9 p/v) (ver sección 6.6) y se administra por inyección intramuscular como se detalla anteriormente.

Espasticidad focal de extremidades superiores e inferiores en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores:

Posología

Al tratar la espasticidad superior e inferior combinada en niños de 2 años o mayores, consulte la sección de posología para las indicaciones individuales anteriores. La dosis de Toxina Botulínica Tipo A a inyectar para el tratamiento concomitante no debe exceder una dosis total por sesión de tratamiento de 30 U/kg o 1000 U, la que sea menor. -----

El retratamiento de las extremidades superiores e inferiores combinadas debe considerarse no antes de un período de 12 a 16 semanas posteriores a la sesión de tratamiento anterior. El momento óptimo para el retratamiento debe seleccionarse según el progreso de los pacientes y la respuesta al tratamiento.

Método de administración

PROYECTO DE PROSPECTO DYSPORT 300 U y 500 U

Al tratar la espasticidad superior e inferior combinada asociada con la parálisis cerebral en niños, consulte la sección de método de administración para las indicaciones individuales anteriores.

Tortícolis espasmódica

Posología

Las dosis recomendadas para tratar tortícolis se aplican a adultos de todas las edades siempre y cuando se encuentren dentro del peso normal sin evidencias de baja masa muscular del cuello. Si el paciente se encuentra muy por debajo del peso o es anciano con masa muscular reducida se recomienda aplicar una dosis más reducida.

La dosis inicial recomendada para el tratamiento de tortícolis espasmódica es de 500 unidades por paciente administrada en dosis divididas y a los dos o tres músculos más activos del cuello.

- En caso de tortícolis rotacional distribuir las 500 unidades mediante la administración de 350 unidades en el músculo *splenius capitis*, ipsilateral con rotación en dirección al mentón /cabeza y 150 unidades en el músculo *esternocleidomastoideo*, contralateral a la rotación.
- En caso de laterocolis, distribuir 500 unidades mediante la administración de 350 unidades dentro del músculo ipsilateral *splenius capitis* y 150 unidades en el músculo ipsilateral *esternocleidomastoideo*. En casos asociados con la elevación del hombro, el ipsilateral *trapezoide* o los músculos *elevadores de la escápula* podrían también requerir tratamiento, de acuerdo con la hipertrofia visible del músculo o los resultados de la electromiografía (EMG). En aquellos casos en los que sea necesario inyectar tres músculos, distribuir las 500 unidades de la siguiente manera, 300 unidades en *splenius capitis*, 100 unidades en *esternocleidomastoideo* y 100 unidades en el tercer músculo.
- En caso de retrocolis distribuir 500 unidades mediante la administración de 250 unidades en cada uno de los músculos *splenius capitis*. Las inyecciones en los *splenius* bilaterales podrían aumentar el riesgo de debilidad muscular en el cuello.
- Todas las otras formas de tortícolis dependen en gran medida del conocimiento del especialista y de la EMG para identificar y tratar los músculos más activos. La EMG debe utilizarse para diagnosticar toda forma compleja de tortícolis, para la reevaluación luego de inyecciones ineficaces en casos no complejos, y como guía de inyecciones en músculos profundos o en pacientes con exceso de peso que presentan complicaciones para el palpado de músculos del cuello.

En las administraciones posteriores, las dosis deben ajustarse a la respuesta clínica y a las reacciones adversas observadas. Se recomiendan dosis a una escala de 250-1000 unidades, aunque las dosis más altas pueden ser acompañadas de un aumento de reacciones adversas, particularmente disfagia. La dosis máxima de administración no debe exceder las 1000 unidades.

Los síntomas de alivio de la tortícolis pueden esperarse dentro del período de una semana posterior a la aplicación.

PROYECTO DE PROSPECTO DYSPORT 300 U y 500 U

Las inyecciones pueden reiterarse aproximadamente cada 16 semanas o bien según sea necesario para mantener la respuesta, aunque la frecuencia no debe ser mayor a 12 semanas.

Niños: No se ha demostrado la seguridad y eficacia de la Toxina Botulínica Tipo A en el tratamiento de la tortícolis espasmódica en niños.

Método de administración

En el tratamiento de tortícolis espasmódica la Toxina Botulínica Tipo A se reconstituye con cloruro de sodio inyectable B.P. (0,9% p/v) para obtener una solución con una concentración equivalente a 500 unidades por ml de Toxina Botulínica Tipo A (ver sección *Capacitación, reconstitución, manipulación, y eliminación*)

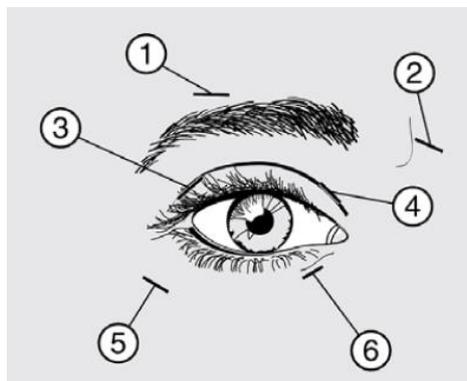
Toxina Botulínica Tipo A se administra mediante inyecciones intramusculares según se indica precedentemente.

Blefarospasmo y Espasmo Hemifacial

Posología

En un ensayo clínico de dosis a escala sobre la utilización de la Toxina Botulínica Tipo A para el tratamiento de blefarospasmo esencial benigno, la dosis de 40 unidades por ojo resultó significativamente eficaz. Las dosis de 80 unidades y 120 unidades por ojo dieron como resultado una duración más larga del efecto. Sin embargo, la incidencia de los eventos adversos locales, en especial la ptosis, se relacionó con la dosis. En el tratamiento de blefarospasmo y espasmo hemifacial, la dosis máxima no debe exceder la dosis total de 120 unidades por ojo.

Debe administrarse una inyección de 10 unidades (0,05 ml) medialmente y 10 unidades (0,05 ml) lateralmente en la unión entre las partes preseptal y orbicular tanto superiores (3 y 4) como inferiores (5 y 6) de los músculos *orbicularis oculi* de cada ojo. Para reducir el riesgo de ptosis, deben evitarse las inyecciones cerca del músculo *levator palpebrae superioris*.



En caso de inyecciones en el párpado superior, la aguja será dirigida fuera del centro para evitar al músculo elevador. Se incluye un diagrama explicativo en el que se indica la dirección de estas inyecciones. El alivio de los síntomas puede esperarse dentro de los dos a cuatro días y sus máximos efectos dentro de las dos semanas posteriores a la administración.

PROYECTO DE PROSPECTO DYSPORT 300 U y 500 U

Las inyecciones se repetirán aproximadamente cada doce semanas o según sea necesario para evitar la reaparición de los síntomas pero nunca con una frecuencia mayor a doce semanas.

En dichas administraciones posteriores, si la respuesta al tratamiento inicial se considera insuficiente, la dosis por ojo deberá aumentarse a:

- 60 unidades: 10 unidades (0,05ml) mediales y 20 unidades (0,1 ml) laterales,
- 80 unidades: 20 unidades (0,1 ml) mediales y 20 unidades (0,1ml) laterales, o;
- hasta 120 unidades: 20 unidades (0,1 ml) mediales y 40 unidades (0,2ml) laterales,

por encima y debajo de cada ojo de la manera descrita anteriormente. También podrán aplicarse inyecciones en puntos adicionales en el musculo frontal por encima de la ceja (1 y 2) si los espasmos en la zona afectan la visión.

En los casos de blefarospasmo unilateral las inyecciones deberán dirigirse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial deberán tratarse de igual manera que los pacientes con blefarospasmo unilateral. Las dosis recomendadas se aplican a los adultos de todas las edades incluyendo ancianos.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Toxina Botulínica Tipo A para el tratamiento de blefarospasmo y espasmo hemifacial en niños.

Método de Administración

Para el tratamiento de blefarospasmo y espasmo hemifacial, la Toxina Botulínica Tipo A se reconstituye con cloruro de sodio inyectable B.P. (0,9% p/v) para obtener una solución que contenga 200 unidades por ml de Toxina Botulínica Tipo A (ver sección CAPACITACION, RECONSTITUCION, MANIPULACION, y ELIMINACIÓN).

La Toxina Botulínica Tipo A se administra mediante inyección subcutánea medial y lateralmente en la unión entre las partes preseptales y orbitales tanto superiores como inferiores de los músculos *orbicularis oculi* de los ojos, tal como se describe precedentemente.

Líneas Glaberales y/o Líneas Cántales Laterales de Moderadas a Severas.

Posología.

El intervalo de tratamiento dependerá de la respuesta del paciente luego de la evaluación.

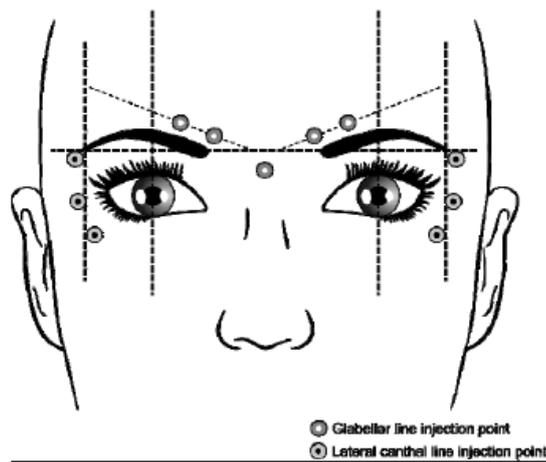
El intervalo de tratamiento con Toxina Botulínica Tipo A no debe tener una frecuencia mayor a tres meses

Eliminar todo maquillaje y desinfectar la piel con un antiséptico local.

Las inyecciones intramusculares se deberán realizar con una aguja estéril de calibre 29 a 30.

Los puntos de inyección recomendados para líneas glaberales y líneas cántales laterales se describen a continuación:

PROYECTO DE PROSPECTO DYSPORT 300 U y 500 U



Líneas Glabellares:

La dosis recomendada es de 50 unidades (0,25 ml de solución reconstituida) de Toxina Botulínica tipo A que se dividirá en 5 puntos de inyección, 10 unidades (0,05 ml de solución reconstituida) se deben administrar por vía intramuscular, en ángulo recto a la piel en cada uno de los 5 sitios: 2 inyecciones en cada músculo *corrugator* y uno en el músculo *procerus* cerca del ángulo nasofrontal como se muestra precedentemente

Los puntos de referencia anatómicos pueden ser más fácilmente identificados si se observan y palpan en el fruncimiento de cejas máximo. Antes de la inyección, colocar el dedo pulgar o índice por debajo del borde orbital para evitar la extravasación por debajo de dicho borde.

La aguja debe apuntarse hacia arriba y hacia el centro durante la inyección. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, evitar las inyecciones cerca del músculo *elevator del párpado superior*, particularmente en pacientes con complejos depresores de las cejas grandes (*depressor de la ceja*). Las inyecciones en el músculo *corrugator* deben hacerse en la parte central del músculo, al menos, 1 cm por encima del borde orbital.

En los estudios clínicos, se demostró un efecto óptimo hasta 4 meses después de la inyección. Algunos pacientes aún seguían respondiendo a los 5 meses. (Ver Sección Propiedades Farmacodinámicas)

Líneas Cantales Laterales:

La dosis recomendada por lado es de 30 unidades (60 unidades para ambos lados, 0,30 ml de solución reconstituida) de Toxina Botulínica tipo A que se dividirá en 3 puntos de inyección, 10 unidades (0,05 ml de solución reconstituida) se deben administrar por vía intramuscular en cada uno de los puntos de inyección.

Las inyecciones deben ser suministradas en forma lateral a la piel (en un ángulo de 20 – 30°) y superficialmente. Todos los puntos de inyección deben ubicarse en la parte externa del músculo *orbicularis oculi* y lo suficientemente alejados del borde orbital (aproximadamente 1-2 cm) como se muestra precedentemente.

Los puntos de referencia anatómicos pueden ser más fácilmente identificados si se observan y palpan al realizar una sonrisa efusiva. Deben tomarse las precauciones

PROYECTO DE PROSPECTO DYSPORT 300 U y 500 U

necesarias a fin de no inyectar los *músculos zigomáticos mayor/menor* para evitar una caída lateral de la boca y una sonrisa asimétrica.

Información General

En caso de fracaso del tratamiento o disminución del efecto después de repetidas inyecciones, se deberían utilizar métodos de tratamiento alternativos. En caso de fracaso del tratamiento luego de la primera sesión de tratamiento, se pueden considerar los siguientes enfoques:

- Análisis de las causas que dieron lugar al fracaso, por ejemplo, se inyectaron los músculos incorrectos, la técnica de inyección fue inadecuada y la formación de anticuerpos neutralizadores de la toxina.
- Re-evaluación de la pertinencia del tratamiento con la Toxina Botulínica Tipo A.

La eficacia y seguridad de las inyecciones de la Toxina Botulínica Tipo A repetidas se ha evaluado en las líneas glabellares hasta por 24 meses y hasta 8 ciclos de repetición de tratamiento y para las líneas cantales laterales hasta por 12 meses y hasta 5 ciclos de repetición de tratamiento.

Niños: No se han demostrado la seguridad y eficacia de la Toxina Botulínica Tipo A en el tratamiento de las líneas glabellares y líneas cantales laterales moderadas a severas en pacientes menores de 18 años de edad.

Método de administración

Para el tratamiento de las líneas glabellares o líneas cantales laterales moderadas a severas, la Toxina Botulínica Tipo A se reconstituye con una inyección de cloruro de sodio BP (0,9% p/v) para producir una solución que contiene 200 unidades por ml de Toxina Botulínica Tipo A. (Ver Sección *Capacitación, reconstitución, manipulación, y eliminación*)

La Toxina Botulínica Tipo A se administra mediante una inyección intramuscular como se describe precedentemente.

Hiperhidrosis Axilar

Posología

La dosis inicial recomendada es de 100 unidades por axila. De no obtenerse el efecto deseado, puede administrarse hasta 200 unidades por axila para inyecciones posteriores. La dosis máxima administrada no debe exceder las 200 unidades por axila.

El área a inyectar puede determinarse de antemano mediante el uso de la prueba yodo-almidón. Deben limpiar y desinfectarse ambas axilas. Se deben administrar inyecciones intradérmicas en diez puntos, cada punto recibirá 10 unidades a fin de administrar 100 unidades por axila. El efecto máximo puede observarse en la semana dos luego de administrada la inyección.

En muchos casos la dosis recomendada va a generar una adecuada eliminación de la secreción de transpiración por un período aproximado de 48 semanas. El momento adecuado para nuevas aplicaciones deberá ser determinado según la

PROYECTO DE PROSPECTO DYSPORT 300 U y 500 U

situación individual del paciente de conformidad con sus necesidades clínicas. No debe repetirse las inyecciones con una frecuencia mayor a cada 12 semanas. Existen evidencias de efectos acumulativos de dosis repetidas por lo que el tiempo de tratamiento debe ser evaluado en forma individual para cada paciente.

Niños: No se han demostrado la seguridad y eficacia de la Toxina Botulínica Tipo A en el tratamiento de hiperhidrosis axilar en pacientes menores de 18 años de edad.

Método de administración:

Para el tratamiento de la hiperhidrosis axilar, la Toxina Botulínica Tipo A se reconstituye con cloruro de sodio BP (0,9% p/v) para producir una solución que contiene 200 unidades por ml de Toxina Botulínica Tipo A. (Ver Sección CAPACITACION, RECONSTITUCION, MANIPULACION, y ELIMINACIÓN)

La Toxina Botulínica Tipo A se administra mediante una inyección intradérmica como se describe precedentemente.

CONTRAINDICACIONES

Contraindicado en personas con hipersensibilidad conocida a alguno de los principios activos o excipientes.

ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO:

Se informaron reacciones adversas resultantes de la aparición de los efectos de la toxina en puntos alejados al punto de administración (ver sección *Efectos adversos*) las cuales, en algunos casos, fueron asociadas con disfagia, neumonía y/o una debilidad significativa que resultó en muerte en raros casos. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas podrían presentar debilidad muscular excesiva. Podría reducirse el riesgo de aparición de tales reacciones no deseadas con la utilización de la dosis mínima eficaz posible y no excediendo la dosis máxima recomendada.

La Toxina Botulínica Tipo A debe usarse con precaución y bajo estricta supervisión médica en pacientes con evidencias clínicas o subclínicas de defectos marcados en la transmisión neuromuscular (por ejemplo miastenia gravis). Este tipo de pacientes pueden tener aumento de sensibilidad a los agentes como ser la Toxina Botulínica Tipo A, lo que podría provocar la excesiva debilidad muscular con dosis terapéuticas. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes corren altos riesgos de estas reacciones adversas.

Deben tomarse precauciones al tratar pacientes adultos en especial ancianos que presentan espasticidad focal que afecta las extremidades inferiores quienes pueden presentar riesgo de caídas.

En estudios clínicos con control de placebo, en los que se trato pacientes con espasticidad en extremidades inferiores, 6,3% y 3,7% de los pacientes experimentaron una caída en el grupo de la Toxina Botulínica Tipo A y en el grupo de placebo respectivamente.

Se ha notificado sequedad ocular con el uso de Toxina Botulínica Tipo A en el tratamiento de las líneas glaberales, líneas cantales laterales, blefaroespasma y

PROYECTO DE PROSPECTO DYSPORT 300 U y 500 U

espasmo hemifacial (ver sección Efectos Adversos). La reducción de la producción de lágrimas, la reducción del parpadeo y los trastornos de la córnea pueden ocurrir con el uso de toxinas botulínicas, incluyendo la Toxina Botulínica Tipo A.

Se han notificado casos muy raros de muerte, ocasionalmente en un contexto de disfagia, neumopatía (incluyendo pero no taxativamente, disnea, insuficiencia respiratoria, paro respiratorio) y/o en pacientes con astenia significativa, tras el tratamiento con toxina botulínica A o B. Los pacientes con trastornos que provocan defectos en la transmisión neuromuscular, o con dificultad en la deglución o en la respiración presentan mayor riesgo de experimentar tales reacciones. En estos pacientes, el tratamiento debe administrarse bajo la supervisión de un especialista y sólo cuando el beneficio del tratamiento supere los riesgos.

Deberá extremarse la precaución al administrar Toxina Botulínica Tipo A a pacientes con problemas de deglución o respiratorios preexistentes, ya que dichos problemas pueden agravarse por la distribución del efecto de la toxina en los músculos pertinentes. En raros casos se ha producido aspiración lo que se constituye como un riesgo al tratar de pacientes con trastornos respiratorios crónicos.

No debe excederse tanto la posología como la frecuencia de administración recomendadas de la Toxina Botulínica Tipo A (ver sección Posología y Método de Administración).

Los pacientes y sus cuidadores deben estar informados de que en caso de notar problemas de deglución, de habla o respiratorios deberán buscar asistencia médica inmediata.

La Toxina Botulínica Tipo A no deberá utilizarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado contracturas fijas.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, la Toxina Botulínica Tipo A deberá únicamente utilizarse si es estrictamente necesario en pacientes con períodos prolongados de sangrado, infecciones o inflamaciones en el (los) punto (s) de inyección propuestos.

Se debe tener precaución cuando se utiliza la Toxina Botulínica Tipo A cuando el músculo objetivo muestra una debilidad o atrofia excesiva.

~~Para el tratamiento de espasticidad asociada con parálisis cerebral infantil, la Toxina Botulínica Tipo A deberá emplearse únicamente en niños de 2 años de edad o mayores.~~

La Toxina Botulínica Tipo A será utilizada para tratar a un único paciente en una única sesión. Se deberán tomar precauciones especiales durante la preparación y administración del producto (ver sección POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN) como así también para la inactivación y eliminación de toda solución reconstituida que no haya sido utilizada (ver sección *Capacitacion, reconstitucion, manipulacion, y eliminacion*).

La formación de anticuerpos a la toxina botulínica se ha notado en muy pocos casos en pacientes que reciben la Toxina Botulínica Tipo A. Desde el punto de vista clínico,

PROYECTO DE PROSPECTO DYSPORT 300 U y 500 U

podría sospecharse de formación de anticuerpos neutralizantes por un deterioro sustancial en la respuesta al tratamiento y/o a la necesidad de administración con dosis mayores.

En el tratamiento de líneas glabellares, es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de la administración. Se deben considerar la asimetría facial, ptosis, dermatocalasia excesiva, cicatrices y cualquier alteración de esta anatomía, como consecuencia de intervenciones quirúrgicas previas.

Debe prestarse especial atención con anterioridad a la aplicación de la inyección en pacientes que han experimentado reacciones alérgicas a algún producto con la Toxina Botulínica Tipo A. Se debe considerar el riesgo de nuevas reacciones alérgicas frente al beneficio del tratamiento.

Uso pediátrico

Para el tratamiento de la espasticidad asociada con parálisis cerebral en niños, la Toxina Botulínica Tipo A sólo debe usarse en niños de 2 años de edad o mayores. Los informes posteriores a la comercialización de una posible existencia de la toxina lejos del lugar de administración se han notificado muy raramente en pacientes pediátricos con comorbilidades, predominantemente con parálisis cerebral. En general, la dosis utilizada en estos casos fue superior a la recomendada (ver sección Efectos Adversos).

Rara vez ha habido informes espontáneos de muerte a veces asociados con neumonía por aspiración en niños con parálisis cerebral grave posteriores al tratamiento con toxina botulínica, incluso después de un uso no indicado en la etiqueta (por ejemplo, en el área del cuello). Se debe tener sumo cuidado al tratar a pacientes pediátricos que tienen debilidad neurológica significativa, disfagia o antecedentes recientes de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar. El tratamiento en pacientes con mal estado de salud subyacente debe administrarse sólo si se considera que el beneficio potencial para el paciente individual supera los riesgos.

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deben registrarse claramente.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los efectos de la toxina botulínica pueden verse potenciados por medicamentos que interaccionan directa o indirectamente con la función neuromuscular (por ejemplo aminoglicósidos, bloqueadores neuromusculares del tipo curare, relajantes musculares) y dichos medicamentos deberán utilizarse con moderación en pacientes

PROYECTO DE PROSPECTO DYSPORT 300 U y 500 U

que se encuentran en tratamiento con toxina botulínica por sus efectos potencialmente no deseados.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo:

Existe limitada información sobre el uso del complejo toxina hemaglutinina *Clostridium botulinum* de tipo A en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales muestran una toxicidad reproductiva a dosis que provocan toxicidad materna (ver sección *Datos Pre-clínicos de Seguridad*).

La Toxina Botulínica Tipo A deberá utilizarse durante un embarazo únicamente si el beneficio justifica el potencial riesgo al feto. Se recomienda precaución en la prescripción a mujeres embarazadas.

Lactancia:

Se desconoce si el complejo de toxina hemaglutinina *Clostridium botulinum* tipo A se elimina en la leche materna. No se ha estudiado la eliminación en la leche materna del complejo de toxina hemaglutinina *Clostridium botulinum* tipo A en animales. No se recomienda el uso del complejo de toxina hemaglutinina *Clostridium botulinum* tipo A durante el período de lactancia.

Fertilidad

Estudios realizados en ratas machos y hembras han mostrado efectos sobre la fertilidad (Ver sección Datos Pre-clínicos de Seguridad)

Efectos sobre la capacidad de conducir

Existe un riesgo posible de debilidad muscular o molestias visuales que si aparecen podrían alterar temporalmente la capacidad de conducir o de operar ciertas maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS/Efectos Indeseables:

General:

Se han informado reacciones adversas relacionadas con la toxina lejos del lugar de su administración, como por ejemplo, sequedad de boca, exagerada debilidad muscular, disfagia, aspiración/neumonía por aspiración, que puede ser fatal en casos muy poco frecuentes (ver Advertencias y Precauciones Especiales). También se han informado reacciones de hipersensibilidad posterior a la comercialización.

La frecuencia de reacciones adversas informadas en ensayos controlados por placebo luego de una única administración se define de la siguiente manera:

Muy frecuente >1/10; Frecuente >1/100 y <1/10; Poco frecuente >1/1000 y <1/100; Rara >1/10000 y < 1/1000.

Las siguientes reacciones adversas se observaron en pacientes a lo largo de una variedad de indicaciones que incluyen blefaroespasma, espasmo hemifacial, tortícolis y la espasticidad asociada con parálisis cerebral o accidente cerebro vascular/TBI e hiperhidrosis axilar:

Prospecto_Dysport 300-500 CCDS v6 Final(Abril 2022)

PROYECTO DE PROSPECTO DYSPORT 300 U y 500 U

Clase de sistema de órganos	Frecuencia	Reacción Adversa al fármaco
Trastornos del sistema nervioso	Raros	amiotrofia neurálgica
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Poco frecuentes	Picazón
	Raros	Erupción
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Frecuentes	Astenia, fatiga, gripe como el síndrome de tipo gripal y reacciones en el punto de inyección (por ejemplo: dolor, moretón, prurito, edema)

Frecuencia de Reacciones Adversas Específicas por Indicación

Asimismo, se informaron las siguientes reacciones adversas específicas a las indicaciones individuales.

Espasticidad focal que afecta los miembros superiores en adultos.

Clase de Sistema de Órganos	Frecuencia	Reacción Adversa al Fármaco
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Disfagia*
Trastornos del tejido conectivo y musculo-esquelético	Frecuentes	Debilidad muscular. Dolor osteomuscular Dolor en las extremidades

*La frecuencia para la Disfagia surgió de datos combinados de estudios abiertos. No se observó Disfagia en estudios doble ciego en la indicación para Extremidades Superiores en Adultos (AUL).

Espasticidad focal que afecta las extremidades inferiores en adultos.

Clase de Sistema de Órganos	Frecuencia	Reacción Adversa al fármaco
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Disfagia
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético	Frecuente	Debilidad muscular. Mialgia
Trastornos Generales y condiciones en el punto de administración	Frecuente	Astenia, fatiga, enfermedad simil gripe, reacciones en el sitio de inyección (dolor, hematomas, erupción, prurito)
Lesiones, envenenamiento y complicaciones a raíz del procedimiento	Frecuente	Caída

PROYECTO DE PROSPECTO DYSPORT 300 U y 500 U

Deformidad dinámica del pie equino debido a espasticidad focal en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, 2 años o mayores.

Clase de sistema de órganos	Frecuencia	Reacción Adversa al fármaco
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético.	Frecuentes	Mialgia, debilidad muscular
Trastornos renales o urinarios	Frecuentes	Incontinencia urinaria
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Frecuentes	Gripe, reacciones en el punto de aplicación (ej.: dolor, eritema, hematomas, etc.) alteración en la marcha, fatiga
	Poco frecuentes	Astenia
Lesión, intoxicaciones y complicaciones a raíz del procedimiento	Frecuentes	Caída

Espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores

Clase de sistema de órganos	Frecuencia	Reacción adversa al fármaco
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético	Frecuentes	Debilidad muscular, dolor en las extremidades
	Poco frecuente	Mialgia
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Frecuentes	Gripe como el síndrome de tipo gripal, astenia, fatiga, hematomas en el sitio de inyección
	Poco frecuente	Eccema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, erupción en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción

PROYECTO DE PROSPECTO DYSPORT 300 U y 500 U

Espasticidad focal de extremidades superiores e inferiores en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores

Cuando se tratan las extremidades superiores e inferiores de forma concomitante con la Toxina Botulínica Tipo A en una dosis total de hasta 30 U/kg o 1000 U, la que sea menor, no existen hallazgos de seguridad además de los que se esperan del tratamiento sólo de los músculos de las extremidades superiores o de las inferiores.

Tortícolis Espasmódica

Clase de sistema de órganos	Frecuencia	Reacción Adversa al fármaco
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Dolor de cabeza, mareos, paresia facial
Trastornos visuales	Frecuentes	Visión borrosa, agudeza visual reducida
	Poco frecuentes	Diplopía, ptosis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disfonía, disnea
	Raros	Aspiración
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Disfagia, sequedad bucal
	Poco frecuente	Nauseas
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético	Muy frecuentes	Debilidad muscular
	Frecuentes	Dolor en el cuello, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades, rigidez musculoesquelética
	Poco frecuentes	Atrofia muscular, trastorno mandibular

La disfagia pareció estar relacionada con la dosis y se presentó con más frecuencia después de aplicar la inyección en el músculo esternocleidomastoideo. Puede ser necesaria una alimentación blanda hasta que desaparezcan los síntomas. Se espera que estas reacciones adversas se resuelvan dentro de las dos a cuatro semanas.

Blefaroespasmó, Espasmo Hemifacial.

Clase de órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Parestesia facial
	Poco Frecuentes	Parálisis del nervio VII°
Trastornos visuales	Muy frecuentes	Ptosis
	Frecuentes	Diplopía, ojos secos, aumento del lagrimeo
	Raros	Oftalmoplejía
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Frecuentes	Edema del párpado
	Raros	Entropión

PROYECTO DE PROSPECTO DYSPORT 300 U y 500 U

Las reacciones adversas pueden ocurrir debido a inyecciones de la Toxina Botulínica Tipo A profundas o mal colocadas, paralizando temporalmente otro grupo muscular cercano.

Líneas Glabulares Moderadas a Severas.

Clase de Sistema de órganos	Frecuencia	Reacción Adversa al fármaco
Trastornos del sistema nervioso	Muy Frecuentes	Dolor de cabeza
	Frecuentes	Paresia facial Temporal (debido a la paresia temporal de los músculos cercanos al punto de inyección describe en forma predominante la parasis en ceño)
	Poco Frecuentes	Mareo
Trastornos visuales	Frecuentes	Astenopía, ptosis, edema de párpados, aumento del lagrimeo, sequedad ocular, espasmos musculares (espasmo de los músculos alrededor de los ojos)
	Poco Frecuentes	Alteraciones visuales, Visión borrosa, Diplopía,
	Raros	Trastorno de movimiento ocular
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Prurito, erupción cutánea
	Raros	Urticaria
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección (ej. eritema, edema, irritación, erupción cutánea, prurito, parestesia, dolor, molestias, escozor y hematomas)
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad

Líneas Ciliares Laterales Moderadas a Severas.

Clase de sistema de órganos	Frecuencia	Reacción Adversa al Fármaco
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Dolor de cabeza, Paresia facial temporal (paresia temporal de los músculos faciales cercanos al punto de inyección)
Trastornos visuales	Frecuentes	Edema de párpado, Ptosis de párpado
	Poco frecuentes	Sequedad ocular
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección (por ejemplo: hematomas, prurito y edemas)

PROYECTO DE PROSPECTO DYSPORT 300 U y 500 U

Hiperhidrosis Axilar

Clase de sistema de órganos	Frecuencia	Reacción Adversa al Fármaco
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Frecuentes	Transpiración compensatoria

Experiencia posterior a la comercialización

Clase de sistema de órganos	Frecuencia	Reacción adversa al fármaco
Trastornos del sistema inmunológico	No se conoce	Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	No se conoce	Hipoestesia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	No se conoce	Atrofia muscular

Informe de reacciones adversas sospechadas

Es importante informar las reacciones adversas luego de la autorización del producto farmacéutico. Permite un control del equilibrio riesgo/beneficio del producto farmacéutico. Se solicita a los profesionales de la salud que informen sobre cualquier reacción adversa sospechosa.

SOBREDOSIFICACION

El exceso de dosis puede producir parálisis neuromuscular distante y profunda. La sobredosis puede aumentar el riesgo de que la neurotoxina penetre en el torrente sanguíneo y pueda causar complicaciones asociadas al efecto del envenenamiento oral por botulinum (p.ej. disfagia y disfonía).

En casos en que el exceso de dosis provoque parálisis de los músculos respiratorios será necesaria la respiración asistida. No existe un antídoto específico; no se pueden esperar efectos beneficiosos de ninguna antitoxina y se recomiendan cuidados intensivos. En caso de sobredosis el paciente deberá ser controlado y tratar todo tipo de signos y/o síntomas de excesiva debilidad muscular o parálisis muscular. Debe aplicarse el tratamiento sintomático de ser necesario.

Es posible que los síntomas de sobredosis no se presenten inmediatamente luego de la inyección. En caso de inyección o ingestión oral accidental se deberá controlar medicamente al paciente durante varias semanas posteriores para detectar signos y/o síntomas de exceso de debilidad muscular o parálisis muscular.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Prospecto_Dysport 300-500 CCDS v6 Final(Abril 2022)

PROYECTO DE PROSPECTO DYSPORT 300 U y 500 U

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:

Propiedades Fármacodinámicas:

Grupo Fármaco-terapéutico: Otros agentes relajantes musculares de acción periférica.

Código ATC: M03AX01

El complejo de toxina tipo A de *Clostridium Botulinum* - hemaglutinina bloquea la transmisión colinérgica periférica en las uniones neuromusculares por una acción pre-sináptica en un sitio próximo al de la liberación de acetilcolina. La toxina actúa dentro de la terminación nerviosa antagonizando aquellos eventos que son provocados por Ca^{2+} que culminan en la liberación del transmisor. No afecta la transmisión colinérgica post-ganglionar ni la transmisión simpática post-gangliónica.

La acción de la toxina implica en primer lugar una etapa inicial de unión en la que la toxina se une rápida y ávidamente a la membrana del nervio presináptico. En segundo lugar, la etapa de internalización en la que la toxina atraviesa la membrana presináptica sin que comience la parálisis. Finalmente la toxina inhibe la liberación de acetilcolina mediante la interrupción de su mecanismo de liberación mediado por Ca^{2+} , y en consecuencia disminuyendo el potencial de placa y así causar la parálisis.

La recuperación de transmisión del impulso tiene lugar en forma gradual a medida en que las nuevas terminales nerviosas se regeneran y se contactan con la placa motora postsináptica, proceso que lleva de 6-8 semanas en animales de experimentación.

Espasticidad focal en adultos

Miembros superiores:

La eficacia y seguridad de la toxina botulínica tipo A para el tratamiento de la espasticidad de los miembros superiores se evaluó en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo que incluyó 238 pacientes (159 tratados con toxina botulínica tipo A y 79 con placebo) con espasticidad de las extremidades superiores, al menos 6 meses después del accidente cerebrovascular (90%) o lesión cerebral postraumática (10%). El grupo muscular primario (PTMG, por sus siglas en inglés) al que fue dirigido el tratamiento fueron los flexores extrínsecos de los dedos (56%), seguido por el codo (28%) y flexores de la muñeca (16%).

La variable principal de eficacia fue el tono muscular PTMG en la semana 4, medida por la escala de Ashworth modificada (MAS), una escala de 5 puntos que va de 0 (ningún aumento en el tono muscular) a 4 (afectado en parte/s rígidas en flexión o la extensión) y el primer criterio de valoración secundario fue la evaluación global del médico (PGA) de la respuesta al tratamiento (escala de 9 puntos que va de -4 [marcadamente peor]; 0 [sin cambios], hasta +4 [mejorado notablemente]). Los principales resultados obtenidos en la semana 4 y la semana 12 se muestran a continuación:

PROYECTO DE PROSPECTO DYSPORT 300 U y 500 U

	Semana 4			Semana 12		
	Placebo (N=79)	Toxina Botulínica Tipo A (500U) (N=80)	Toxina Botulínica Tipo A (1000 U) (N=79)	Placebo (N=79)	Toxina Botulínica Tipo A (500 U) (N=80)	Toxina Botulínica Tipo A (1000 U) (N=79)
Media de mínimos cuadrados LS cambio desde el valor inicial del tono muscular del PTMG en el MAS	-0.3	-1.2**	-1.4**	-0.1 n=75	-0.7** N=76	-0.8** N=76
Media de mínimos cuadrados LS, PGA de respuesta al tratamiento	0.7	1.4*	1.8**	0.4 n=75	0.5 n=76	1.0* n=76
Media de mínimos cuadrados cambio desde el valor inicial del tono muscular del Flexor de la muñeca en MAS	-0.3 n=54	-1.4** n=57	-1.6** n=58	-0.3 n=52	-0.7* n=54	-0.9* n=56
Media de mínimos cuadrados cambio desde el valor inicial del tono muscular del Flexor de los dedos en MAS	-0.3 n=70	-0.9* n=66	-1.2** n=73	-0.1 n=67	-0.4* n=62	-0.6* n=70
Media de mínimos cuadrados cambio desde el valor inicial del tono muscular del Flexor del codo en MAS	-0.3 n=56	-0.1* n=61	- 1.2** n=48	-0.3 n=53	-0.7* n=58	-0.8* n=46
Media de mínimos cuadrados cambio desde el valor inicial del tono muscular de los extensores del hombro en MAS (1)	-0.4 n=12	- 0.6 n=7	-0.7 n=6	0.0 n=12	-0.9 n=7	0.0 N=6
<p>*p<0,05; ** p<0,0001; LS = mínimos cuadrados (1) No hay pruebas estadísticas realizadas debido a la baja frecuencia de los grupos de tratamiento y placebo, ya que hay datos limitados en pacientes tratados en los músculos de los hombros.</p>						

El principal objetivo del tratamiento (PTT) de la Escala de Evaluación de Discapacidad [DAS] se utilizó para investigar el efecto del tratamiento sobre el deterioro funcional (función pasiva). Aunque se observaron algunas mejoras en el cambio medio desde el inicio en la semana 4 en los grupos de toxina botulínica tipo A no alcanzó una importancia estadística en comparación con el placebo, la proporción de aquellos evaluados con DAS (sujetos que lograron al menos un grado de mejora) para el PTT fue significativamente superior a la dosis de 1000 U como se muestra a continuación.

PROYECTO DE PROSPECTO DYSPORT 300 U y 500 U

Grupo de tratamiento	Semana 4 % pacientes que respondieron	Semana 12 % pacientes que respondieron
Toxina Botulínica Tipo A 500 U	50.0 n=80 p=0.13	41.3 n=76 p=0.11
Toxina Botulínica Tipo A 1000 U	62.0 n=78 p=0.0018	55.7 n=76 p=0.0004
Placebo	39.2 n=79	32.9 n=75

Los ítems incluidos en DAS son higiene, posición del miembro, vendajes y dolor.

Además, se observaron mejoras estadísticamente significativas en la espasticidad (grado y ángulo) establecidas según la clasificación de la escala de Tardieu, en las filas activas del movimiento de los dedos, muñeca o el codo, y en la facilidad de aplicación de una férula por el sujeto, especialmente en la dosis de 1000 U. Sin embargo, no hubo ningún efecto del tratamiento que se muestre en la función activa, según la evaluación de la puntuación Frenchay Modificada, y en los cuestionarios EQ5D o SF-36 sobre calidad de vida.

Extremidades Inferiores que afectan la articulación del tobillo

La eficacia y seguridad de la Toxina Botulínica Tipo A para el tratamiento de la espasticidad de extremidades inferiores se evaluó en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo que incluyó 385 pacientes que habían sufrido accidentes cerebrovasculares (255 tratados con la Toxina Botulínica Tipo A y 130 con placebo) con espasticidad de las extremidades inferiores que afectaban principalmente la articulación del tobillo. Se evaluaron dos dosis de Toxina Botulínica Tipo A para observar su eficacia; Toxina Botulínica 1000U (N=125), Toxina Botulínica Tipo A 1500U (N=128) frente al Placebo (N=128). El grupo muscular meta primario fue el complejo *gastrocnemio-soleo* (GSC por su sigla en inglés). La variable principal de eficacia fue medida por la Escala de Ashworth Modificada (MAS por su sigla en inglés) en la articulación del tobillo (con la rodilla extendida) en la semana 4.

La Toxina Botulínica Tipo A se dividió entre el GSC y al menos otro musculo distal o proximal de extremidades inferiores de conformidad con la presentación clínica.

Al evaluar la variable principal de eficacia, MAS en la articulación del tobillo con la rodilla extendida (incluidos todos los *flexores plantares*) se observó una mejora significativa para 1500U. Al evaluar la variable principal de eficacia, MAS en la articulación del tobillo con la rodilla flexionada (incluidos todos los *flexores plantares* salvo el *gastrocnemio*) se observó una mejora estadística significativa tanto para 1000U como para 1500U.

PROYECTO DE PROSPECTO DYSPORT 300 U y 500 U

	Semana 4			Semana 12		
	Placebo (N=128)	Toxina Botulínica Tipo A (1000 U) (N=125)	Toxina Botulínica Tipo A (1500 U) (N=128)	Placebo (N=128)	Toxina Botulínica Tipo A (1000 U) (N=125)	Toxina Botulínica Tipo A (1500 U) (N=128)
Cambios en Media de LS desde el valor inicial en MAS (rodilla extendida)	-0,5	-0,6	-0,8*	-0,4	-0,4	-0,6*
Cambio de Media de LS desde el valor inicial en MAS (rodilla Flexionada)	-0,4	-0,7*	-0,8**	-0,3	-0,5*	-0,6*
* p <0,05; ** p <0,001; LS = mínimos cuadrados						

Un estudio sobre espasticidad en el que se utilizó la escala de Tardieu (TS por su sigla en inglés) mostró mejoras estadísticas significativas en el grado de espasticidad entre la semana 4 y 20 en el grupo tratado con Toxina Botulínica Tipo A 1500 U y entre la semana 4 a 12 en el grupo tratado con Toxina Botulínica Tipo A 1000 U. Asimismo, arrojó diferencias estadísticas significativas en el Angulo de Captura entre la semana 1 y 16 que favorece las dosis más elevadas de la Toxina Botulínica Tipo A.

Según análisis post-hoc producto de la no-normalidad de los datos PGA, el tratamiento con Toxina Botulínica Tipo A se asoció asimismo con mejoras clínicas estadísticas significativas en ambas dosis según lo ha medido el Resultado de la Evaluación Global del Medico (PGA-siglas en ingles)

Se observó una mejora numérica en la dorsi-flexión del tobillo para dosis más altas de la Toxina Botulínica Tipo A con el cambio máximo a 4 semanas posteriores a la administración.

Los resultados adicionales tales como la reducción del dolor con el uso de asistencia para caminar y medidas para la calidad de vida, no mostraron mejoras estadísticas significativas.

Una vez finalizado este estudio, 345 pacientes ingresaron a un estudio de extensión abierto en el que se determinó un re-tratamiento con Toxina Botulínica Tipo A 1000U o 1500U por necesidad clínica.

Este estudio con un seguimiento a largo plazo confirmó el efecto de un tratamiento prolongado en las medidas de resultados relativos a la espasticidad que siguiendo inyecciones repetidas.

Las mejoras en los parámetros de eficacia (MAS, PGA y TS) que se observaron luego de 4 semanas de un tratamiento doble ciego con Toxina Botulínica Tipo A en extremidades inferiores se mantuvieron a lo largo de tratamiento repetido.

PROYECTO DE PROSPECTO DYSPORT 300 U y 500 U

Se observaron mejoras en la velocidad de marcha 10-m (máxima y confortable, con o sin zapatos), las que aumentarían con ciclos sucesivos de tratamiento. No se observaron mejoras significativas en el dolor de extremidades inferiores mediante el uso de la escala SPIN, con el uso de asistencia para caminar o medidas de calidad de vida.

Blefarospasmo

Se investigaron tres dosis de Toxina Botulínica Tipo A sobre 1 ciclo de tratamiento en un ensayo clínico.

La eficacia se calculó por las medianas de diferencias en Porcentajes de Actividad Normal, valores PNA (por sus iniciales en inglés) (derivados de la Escala de Incapacidad en Blefarospasmo) entre cada grupo de tratamiento y con placebo. Al aumentar la dosis de la Toxina Botulínica Tipo A se hizo evidente una mejoría dependiente de la dosis en todos los grupos de tratamiento superiores a las dosis de placebo.

Diferencia entre la mediana de cambios en valores PNA en línea basal en el grupo activo y la mediana en los cambios de valores PNA en línea basal en el grupo con placebo. Visita:	Toxina Botulínica Tipo A 40 Unidades (N=30)	Toxina Botulínica Tipo A 80 Unidades (N=31)	Toxina Botulínica Tipo A 120 Unidades (N=31)
Semana 4:	31.2%	41.3 %	48.5%
Semana 8:	36.0 %	48.3 %	55.0 %
Semana 12:	36.0 %	36.3 %	50.0 %
Semana 16:	10.5 %[a]	24.2 %	31.3 %

[a] valor $p > 0.001$

Para los grupos de tratamiento con 40 unidades, 80 unidades y 120 unidades de Toxina Botulínica Tipo A, las medianas de cambios de valores PNA en la línea basal fueron estadísticamente superiores comparados con los valores en el grupo con placebo en las semanas 4, 8, y 12.

Además se observa una diferencia estadísticamente significativa comparada con el grupo de tratamiento con placebo en los grupos de tratamiento con Toxina Botulínica Tipo A de 80 y 120 unidades en la semana 16, indicando una mayor duración de la respuesta en las dosis de 80 y 120 unidades.

La incidencia de las Reacciones Adversas Emergentes del Tratamiento relacionadas (TEAEs, por su sigla en inglés), en especial la ptosis, fue mayor en los grupos de tratamiento con la Toxina Botulínica Tipo A que en los grupos de tratamiento con placebo y se observó además, que la incidencia era dosis dependiente siendo ésta más alta a mayores dosis de la Toxina Botulínica Tipo A. Ver tabla siguiente:

PROYECTO DE PROSPECTO DYSPORT 300 U y 500 U

	Estadística	Placebo (N=26)	Toxina Botulínica Tipo A 40 Unidades (N=31)	Toxina Botulínica Tipo A 80 Unidades (N=31)	Toxina Botulínica Tipo A 120 Unidades (N=31)
Pacientes con TEAEs relacionados	n (%)	3 (12)	19 (61)	23 (74)	26 (84)
Pacientes con TEAEs relacionados con el ojo	n (%)	3 (12)	16 (52)	23 (74)	26 (84)

Espasticidad focal en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores

Deformidad dinámica del pie equino por espasticidad focal en pacientes pediátricos ambulantes con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Se llevó a cabo un estudio multicentro doble ciego con control de placebo (Estudio Y-55-52120-141) en niños con deformidad dinámica del pie equino por espasticidad en pacientes pediátricos con parálisis cerebral. Un total de 235 pacientes en tratamiento o no con la toxina botulínica con una Escala de Ashworth Modificada (MAS) de grado 2 o mayor fueron seleccionados para recibir Toxina Botulínica Tipo A 10 unidades/kg/pierna, Toxina Botulínica Tipo A 15 unidades/kg/pierna o placebo. El cuarenta y un por ciento de los pacientes fueron tratados en forma bilateral lo que resulto en un total de dosis de Toxina Botulínica Tipo A ya sea de 20 unidades/kg o de 30 unidades/kg. La variable de eficacia primaria fue la media de cambio desde el valor inicial en MAS en los flexos plantar del tobillo luego de 4 semanas. El variable de eficacia secundaria fue la media de la Evaluación Global del Medico (PGA) la media de Escala de Logros de Metas (GAS) en la semana 4. Se llevó a cabo el seguimiento a los pacientes de al menos 12 semanas posteriores al tratamiento y hasta un máximo de 28 semanas. Al finalizar este estudio, se ofreció a los pacientes ingresar en otro estudio abierto (Estudio Y-55-52120-147).

Cambio en MAS desde el valor inicial en la semana 4 y semana 12, PGA y GAS en semana 4 y semana 12 (Población ITT)

Parámetros	Placebo (N=77)	Toxina Botulínica Tipo A	
		10 U/Kg/pierna (N=79)	15 U/Kg/pierna N=(79)
Cambio de Media de LS desde el valor inicial en MAS en el plantar del tobillo			
Semana 4	-0,5	-0,9**	-1,0***
Semana 12	-0,5	-0,8*	-1,0***

PROYECTO DE PROSPECTO DYSPORT 300 U y 500 U

Media de LS para la respuesta PGA al tratamiento			
Semana 4: Semana 12	0,7 0,4	1,5*** 0,8*	1,5*** 1,0**
Media de LS medida GAS [a]			
Semana 4: Semana 12	46,2 45,9	51,5*** 52,5***	50,9** 50,5*
*p≤0,05; **p≤0,003; ***p≤0,0006 comparado con el placebo; LS= Mínimos Cuadrados [a] progreso de las medidas GAS hacia las metas seleccionadas desde el valor inicial de una lista de 12 categorías. Las cinco metas más comúnmente seleccionadas fueron mejoradas, el patrón de marcha (70,2%), mejora en el equilibrio (32,3%), disminución en la frecuencia de caídas (31,1%), disminución de la frecuencia de tropiezos (19,6%) y mejoras en la resistencia (17,0%).			

Se observaron mejoras en la espasticidad de los flexores plantares del tobillo, como lo evaluó la Escala de Tardieu. El grado de espasticidad (Y) se mejoró en forma estadísticamente significativa comparado con el placebo para ambos grupos de tratamiento con Toxina Botulínica Tipo A 10 unidades/kg/pierna y 15 unidades/kg/pierna a la semana 4 y a la semana 12, y el ángulo de captura (Xv3) fue significativo para el grupo tratado con Toxina Botulínica Tipo A 10 unidades/kg/pierna en la semana 12 y tanto en la semana 4 como en la semana 12 para el grupo de Toxina Botulínica Tipo A 15 unidades/kg/pierna.

Ambos grupos de tratamiento con Toxina Botulínica Tipo A, 10 unidades/kg/pierna y 15 unidades/kg/pierna, mostraron una mejora significativa a partir del valor inicial en todos los valores de la Escala de Marcha Experimental (OGS) en la semana 4 cuando se lo comparo con el placebo y una porción estadísticamente superior de pacientes fueron pacientes que respondieron al tratamiento para el contacto de pie inicial en la OGS en la semana 4 y en la semana 12.

Los padres completaron el Modulo de condiciones específicas para parálisis cerebral para el Inventario Pediátrico de Calidad de Vida. Se observó una mejora estadísticamente significativa a partir del valor inicial en la fatiga a partir de la semana 12 en los grupos de tratamiento con Toxina Botulínica Tipo A, 10 unidades/kg/pierna y 15 unidades/kg/pierna comparados con el del placebo. No se observaron otras mejoras estadísticamente significativas en otras subescalas.

Al finalizar este estudio, 216 pacientes ingresaron en un estudio de extensión abierto (Y-55-52120-147) donde pudieron recibir un nuevo tratamiento que se basó en la necesidad clínica. Tanto a los músculos distales (*gastrocnemio, soleo y tibial posterior*) y proximales (tendones isquio-tibiales y abductor de la cadera) se permitió inyectarlos, incluso con inyecciones multinivel. Se observó eficacia luego de repetidas sesiones de tratamiento durante un año tal como se evaluó mediante MAS, PGA y GAS.

PROYECTO DE PROSPECTO DYSPORT 300 U y 500 U

Espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores

La eficacia y seguridad de la Toxina Botulínica Tipo A para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores en niños se evaluó en un estudio controlado, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, en el que se administraron dosis de 8 U/kg y 16 U/kg en la extremidad superior seleccionada objeto del estudio que se comparó con un grupo de control de dosis baja de 2 U/kg. Un total de 210 pacientes en tratamiento o no con Toxina Botulínica con espasticidad de las extremidades superiores debido a parálisis cerebral (puntuación de ≥ 2 en la escala de Ashworth modificada (MAS) en el grupo de músculos objetivo primario (PTMG)) fueron asignados al azar y tratados en el estudio.

La dosis total de Toxina Botulínica Tipo A se inyectó por vía intramuscular en los músculos de las extremidades superiores afectadas que incluían el PTMG de los flexores del codo o de la muñeca, así como de otros músculos de las extremidades superiores según la presentación de la enfermedad. No se permitió administrar más de 0,5 ml por lugar de inyección. Sin embargo, se permitió más de un sitio de inyección por músculo.

Se utilizó estimulación eléctrica (ES) y/o ultrasonido para ayudar a la localización muscular para la inyección.

Después del tratamiento inicial, se podrían administrar hasta 3 tratamientos adicionales de Toxina Botulínica Tipo A en dosis planificadas de 8 U/kg o 16 U/kg, aunque el investigador podría optar por aumentar o disminuir la dosis (pero sin superar las 16 U/kg). El intervalo mínimo de retratamiento fue de 16 semanas. Para los ciclos de tratamiento 2, 3 y 4, también se permitió la inyección en las extremidades inferiores y en la extremidad superior no objeto del estudio al mismo tiempo que se inyectó la extremidad superior objeto del estudio. Se realizó un seguimiento de los pacientes durante un mínimo de 1 año hasta 1 año y 9 meses después de ser ingresados en el estudio.

La variable de eficacia primaria fue el cambio medio desde el valor inicial en MAS en PTMG en la Semana 6. Las variables de eficacia secundarias fueron la puntuación media de la Evaluación Global del Médico (PGA) y la puntuación media de la Escala de Logros de Metas (GAS) en la Semana 6.

Cambio de MAS desde el valor inicial en la semana 6 y en la semana 16, PGA y GAS en la semana 6 y la semana 16 – Ciclo de Tratamiento 1 (mITT)

	Toxina Botulínica Tipo a 2 U/kg (N=69)	Toxina Botulínica Tipo a 8 U/kg (N=69)	Toxina Botulínica Tipo a 16 U/kg (N=70)
Semana 6			
Cambios en media de LS desde el valor inicial en la puntuación PTMG en MAS	-1,5	-1,9**	-2,2***
Diferencia en medias de LS (IC 95%) en comparación con 2U/kg		-0,4 (-0,8, -0,1)	-0,7 (-1,0, -0,4)
Semana 16			

PROYECTO DE PROSPECTO DYSPORT 300 U y 500 U

Cambios en media de LS desde el valor inicial en la puntuación PTMG en MAS	-1,0	-1,3	-1,6**
Diferencia en medias de LS (IC 95%) en comparación con 2U/kg		-0,3 (-0,7, 0,0)	-0,6 (-1,0, -0,3)
Semana 6			
Cambios en media de LS desde el valor inicial en la puntuación MAS de los flexores de la muñeca	-1,3	-1,5	-1,7
Diferencia en medias de LS (IC 95%) en comparación con 2U/kg		-0,2 (-0,6, 0,2)	-0,3 (-0,7, 0,0)
Semana 16			
Cambios en media de LS desde el valor inicial en la puntuación MAS de los flexores de la muñeca	-0,9	-1,0	-1,2
Diferencia en medias de LS (IC 95%) en comparación con 2U/kg		-0,0 (-0,4, 0,4)	-0,2 (-0,6, 0,1)
Semana 6			
Cambios en media de LS desde el valor inicial en la puntuación MAS de los flexores del codo	-1,1	-1,7**	-1,9***
Diferencia en medias de LS (IC 95%) en comparación con 2U/kg		-0,7 (-1,0, -0,3)	-0,8 (-1,2, -0,5)
Semana 16			
Cambios en media de LS desde el valor inicial en la puntuación MAS de los flexores del codo	-0,6	-1,1*	-1,3***
Diferencia en medias de LS (IC 95%) en comparación con 2U/kg		-0,5 (-0,9, -0,1)	-0,7 (-1,1, -0,4)
Semana 6			
Cambios en media de LS desde el valor inicial en la puntuación MAS de los flexores de los dedos	-0,6	-1,5*	-1,4*
Diferencia en medias de LS (IC 95%) en comparación con 2U/kg		-0,9 (-1,4, -0,4)	-0,7 (-1,3, -0,2)
Semana 16			
Cambios en media de LS desde el valor inicial en la puntuación MAS de los flexores de los dedos	-0,7	-1,1	-1,4*
Diferencia en medias de LS (IC 95%) en comparación con 2U/kg		-0,4 (-1,0, -0,2)	-0,7 (-1,4, -0,1)
Semana 6			
Media de LS para respuesta PGA	1,8	2,0	2,0
Diferencia en medias de LS (IC 95%) en comparación con 2U/kg		0,3 (-0,0, 0,6)	0,2 (-0,1, 0,5)
Semana 16			
Media de LS para respuesta PGA	1,7	1,6	1,8
Diferencia en medias de LS (IC 95%) en comparación con 2U/kg		-0,1 (-0,4, 0,3)	0,1 (-0,2, 0,5)

PROYECTO DE PROSPECTO DYSPORT 300 U y 500 U

Semana 6			
Media de LS para medida GAS total	52,1	52,6	52,6
Diferencia en medias de LS (IC 95%) en comparación con 2U/kg		0,5 (-2,7, 3,7)	0,5 (-2,6, 3,7)
Semana 16			
Media de LS para medida GAS total	55,1	54,2	55,7
Diferencia en medias de LS (IC 95%) en comparación con 2U/kg		-0,9 (-4,4, 2,7)	0,6 (-2,9, 4,1)
LS = mínimos cuadrados			
PTMG: flexores del codo o flexores de la muñeca			
* p ≤0,05; ** p ≤0,001; *** p ≤0,0001; en comparación con el grupo de dosis de 2 U/kg			
[a] Los cuatro objetivos principales seleccionados con más frecuencia fueron Extensión, Asimiento y Liberación, Uso de la extremidad como ayuda para estabilizar y Mayor integración del brazo afectado en las actividades diarias.			

Se observó una mejoría en la espasticidad del PTMG, tal como la evalúa la escala de Tardieu. En los flexores del codo PTMG, el ángulo de captura (Xv3) mejoró de manera estadísticamente significativa en comparación con la Toxina Botulínica Tipo A 2 U/kg en la Semana 6 para los grupos de tratamiento de 8 y 16 U/kg y también en la Semana 16 para el grupo con Toxina Botulínica Tipo A 16 U/kg. Además, se observó una disminución estadísticamente significativa desde el valor inicial en el grado de espasticidad (Y) en las semanas 6 y 16 para el grupo de Toxina Botulínica Tipo A 16 U/kg en comparación con el grupo de Toxina Botulínica Tipo A 2 U/kg. En los flexores de muñeca PTMG, se observaron mejoras estadísticamente significativas con respecto al valor inicial en Xv3 e Y en el grupo de Toxina Botulínica Tipo A 16 U/kg en comparación con el grupo de Toxina Botulínica Tipo A 2 U/kg en la semana 6, pero no para el grupo de 8 U/kg.

Los padres completaron el Módulo de condiciones específicas para parálisis cerebral para el Inventario Pediátrico de Calidad de Vida. En la semana 16, hubo una mejora estadísticamente significativa desde el valor inicial en la fatiga (p=0.0251) en el grupo de Toxina Botulínica Tipo A 8 U/kg y en movimiento y equilibrio (p=0.0253) en el grupo de 16 U/kg en comparación con el grupo de la Toxina Botulínica Tipo A 2 U/kg. No se observaron otras mejoras estadísticamente significativas en las otras subescalas.

La mayoría de los pacientes tratados con Toxina Botulínica Tipo A fueron tratados nuevamente en la semana 28 (62,3% en el grupo de Toxina Botulínica Tipo A 8 U/kg y 61,4% en el grupo de Toxina Botulínica Tipo A 16 U/kg), aunque más del 24% de los sujetos en ambos grupos de tratamiento aún no habían requerido un retratamiento en la semana 34.

Después del tratamiento repetido, la eficacia se mantuvo generalmente a lo largo de los ciclos de tratamiento para los grupos de Toxina Botulínica Tipo A de 8 U/kg y 16 U/kg.

Líneas Glabellares y Líneas Cantales Laterales de Moderas a Severas

Durante el desarrollo clínico de la Toxina Botulínica Tipo A para el tratamiento de líneas glabellares y líneas cantales laterales de moderadas a severas, más de 4500 pacientes ingresaron en diferentes ensayos clínicos y aproximadamente 3800 pacientes fueron expuestos a la Toxina Botulínica Tipo A.

Líneas Glabellares:

En estudios clínicos, 2032 pacientes con líneas glabellares de moderada a severas se trataron con una dosis recomendada de 50U de Toxina Botulínica Tipo A. De dichos pacientes, 305 se trataron con 50U en dos estudios centrales de Fase III, doble ciego con control de placebo y 1200 se trataron con 50U en un estudio a largo plazo, abierto Fase III con repetición de dosis. Los pacientes restantes se trataron en estudios de apoyo o de dosis variadas.

El tiempo medio para la aparición de una respuesta fue de 2 a 3 días seguidos luego de iniciar el tratamiento, con un efecto máximo observado al día treinta. En ambos estudios centrales de fase III con control de placebo, las inyecciones de Toxina Botulínica Tipo A redujeron en forma significativa la gravedad de las líneas glabellares por hasta 4 meses. El efecto siguió siendo significativo luego de 5 meses en uno o dos estudios centrales.

En los treinta días posteriores a la administración de la inyección, la evaluación de los investigadores demostró que el 90% (273/305) de los pacientes respondieron al tratamiento (no mostraban o mostraban leves líneas glabellares al fruncir el ceño) en comparación con el 3% (4/153) de los pacientes tratados con placebo. Cinco meses después de la aplicación de la inyección, 17% (32/190) de los pacientes tratados con la Toxina Botulínica Tipo A seguían respondiendo al tratamiento en comparación con el 1% (1/92) de los pacientes tratados con placebo en el estudio en cuestión. La propia evaluación de los pacientes al fruncir el ceño pasados treinta días dio una respuesta de un índice del 82% (251/305) para aquellos tratados con Toxina Botulínica Tipo A y un 6% (9/153) para los pacientes tratados placebo. La porción de pacientes que mostraron una mejora de grado dos de acuerdo a las evaluaciones de los investigadores, fue del 77% (79/103) en el estudio central de Fase III en el que se efectuaron tales evaluaciones.

Un subgrupo de 177 pacientes presentó líneas glabellares moderadas a severas en descanso antes de iniciar el tratamiento. La evaluación de los investigadores de esta población, treinta días luego del inicio del tratamiento, demostraron que el 71% (125/177) de los pacientes tratados con Toxina Botulínica Tipo A fueron pacientes que respondieron frente al 10% (8/78) de los pacientes tratados con placebo.

Un estudio a largo plazo de repetición de dosis, abierto, demostró que el tiempo medio para la aparición de una respuesta de tres días se mantuvo a lo largo de los ciclos de repetición de dosis. El índice de pacientes que respondieron con el ceño fruncido como lo determinaron los investigadores al día 30 se mantuvo a lo largo de los ciclos de repetición (índice osciló entre el 80% y el 91% a lo largo de 5 ciclos). El índice de los pacientes que respondieron con ceño en descanso a lo largo de ciclos de repetición también fue coherente con los estudios de dosis única, con un 56% a

PROYECTO DE PROSPECTO DYSPORT 300 U y 500 U

74% de pacientes que fueron tratados con Toxina Butilinica Tipo A que los investigadores consideran que respondieron al tratamiento luego de treinta días.

Líneas Cantales Laterales:

En estudios clínicos, 308 pacientes con líneas cantales laterales de moderada a severas al sonreír efusivamente se trataron con una dosis recomendada de 30 unidades para cada lado en estudios doble ciego. De dichos pacientes, 252 se trataron en un estudio de Fase III, doble ciego con control de placebo y 56 pacientes se trataron en un estudio Fase III, doble ciego con variación de dosis.

En el estudio de fase III, las inyecciones de Toxina Botulínica Tipo A redujeron en forma significativa la gravedad de la líneas cantales laterales en comparación con el placebo ($p \leq 0,001$) a las 4, 8 y 12 semanas (evaluadas con una sonrisa efusiva por los investigadores). Para la evaluación de satisfacción por parte de los pacientes respecto a sus líneas cantales laterales, hubo una diferencia estadísticamente significativa entre la Toxina Botulínica Tipo A y el placebo ($p \leq 0,010$) en favor de la Toxina Botulínica Tipo A, a las 4, 8, 12 y 16 semanas.

La variable principal de eficacia se determinó luego de 4 semanas posterior a la inyección: la evaluación de los investigadores demostró que el 42,7% (119/252) de los pacientes respondieron al tratamiento (no mostraron o mostraron leves líneas cantales laterales al sonreír efusivamente), en comparación con el 7,2% (6/83) de los pacientes tratados con placebo.

En una análisis post hoc, en el mismo periodo de tiempo, 4 semanas posteriores a la aplicación de inyecciones seguidas, el 75% (189/252) de los pacientes tratados con la Toxina Botulínica Tipo A presentaron al menos 1 grado de mejora al sonreír efusivamente en comparación con solo un 19% (16/83) de los sujetos tratados con placebo.

Un total de 315 sujetos ingresaron en un estudio de extensión abierto de Fase III en que se los pudo tratar en forma concomitante tanto por líneas cantales laterales y por líneas glabellares.

Los pacientes que se trataron con la Toxina Botulínica Tipo A en el estudio doble ciego y de fases abiertas de la Fase III recibieron un promedio de 3 tratamientos para la líneas cantales laterales. El intervalo medio entre las inyecciones para las líneas cantales laterales, que ya que hace tiempo determinado por el diseño del protocolo, que oscilo desde 85 a 108 días.

Los resultados demostraron que la eficacia se mantiene se mantuvo con tratamientos repetidos a lo largo de un año.

Los niveles de satisfacción de los pacientes en las semanas 4, 16 y 52 demostraron luego del primer tratamiento con la Toxina Botulínica Tipo A que 165/252 de los sujetos (65,5%) se mostraron muy satisfechos o satisfechos con la apariencia de sus LCL.

En la semana 16, luego de 4 semanas del segundo tratamiento con Toxina Botulínica Tipo A aquellos aleatorizados a la Toxina Botulínica Tipo A en la Parte A o el primer tratamiento para aquellos aleatorizados para placebo, la porción de sujetos muy conformes o conformes fue de 233/262 (89,0%). En la semana 52 cuando los sujetos recibieron hasta cinco ciclos de tratamiento con la Toxina Botulínica Tipo A Prospecto_Dysport 300-500 CCDS v6 Final(Abril 2022)

PROYECTO DE PROSPECTO DYSPORT 300 U y 500 U

con una última aplicación en la semana 48, la proporción de sujetos muy conformes/conformes fue de 255/288 (84,7%).

Ningún paciente dio positivo al analizar los anticuerpos que neutralizan la toxina luego de recibir tratamientos repetidos con la Toxina Botulínica Tipo A a lo largo de un año.

Hiperhidrosis Axilar

La eficacia y seguridad de la Toxina Botulínica A para el tratamiento de la Hiperhidrosis Axilar se evaluó en un estudio clínico multi-centro aleatorio doble ciego en el que se incluyeron 152 pacientes adultos con Hiperhidrosis Axilar que presentaban síntomas desde un período superior a un año y a los que les fallaron las terapias estándares.

A los pacientes se les inyectó 200 U en una axila y placebo en la otra.

Dos semanas después, se les inyectó a los pacientes 100 U de Toxina Botulínica Tipo A en la axila en la que previamente se había inyectado placebo.

En la variable de eficacia primaria, es decir en las dos semanas posteriores al tratamiento con Toxina Botulínica tipo A la eficiencia se midió como PCF (Función de Cambio Proporcional de producción de transpiración en un análisis gravimétrico mg/min) relativo al punto de inicio. Los resultados se muestran a continuación:

PCF en la Producción de Transpiración 2 Semanas Posteriores a la Inyección	Toxina Botulínica Tipo A 200 U (N=152)	Toxina Botulínica Tipo A 100 U (N=151)	Placebo (N=152)
Reducción Media (SD)	-0,814 (0,239)*#	-0,769 (0,257)	-0,051 (0,546)
% de reducción	81,4	76,9	5,1
Media de reducción (rango)	-0,900 [-1,000;0,545]	-0,845 [-1,000;0,835]	-0,110 [-0,917;3,079]

PCF= función de cambio proporcional; SD= Desviación estándar; U=unidades; vs=versus

* Prueba-t pareada Toxina Botulínica Tipo A 200U vs placebo: p<0.0001

Prueba t pareada Toxina Botulínica Tipo A 200U vs Toxina Botulínica Tipo A 100U:p=0.0416

En el mismo estudio la producción de transpiración total fue una variable de eficacia secundaria: el tratamiento con 200 U de Toxina Botulínica Tipo A dio como resultado un descenso en la producción del promedio de transpiración total desde 165 ± 112 mg/min. A 24 ± 27 mg/min 2 semanas después de la inyección, y 86,2% de los pacientes desarrolló un índice de transpiración total de menos de 50 mg/min.

El tratamiento con 100U resultó en un descenso promedio de producción de transpiración total de 143 ± 111 mg/min a 31 ± 48 mg/min luego de 2 semanas de aplicada la inyección y un 83,4% de los pacientes desarrolló un índice de transpiración total menor a 50 mg/min. El tratamiento con placebo dio como resultado un descenso en la producción promedio de transpiración total de 173 ± 131 mg/min a 143 ± 111 mg/min. pasadas 2 semanas de la inyección, y el 3,9% de pacientes desarrollo un índice de transpiración total de menos de 50 mg/min.

PROYECTO DE PROSPECTO DYSPORT 300 U y 500 U

Se observó eficacia durante un período de 48 semanas. Las inyecciones subsiguientes bajo un estudio de seguimiento abierto demostraron un descenso similar en la transpiración aun cuando hubo cierta evidencia de que la duración del efecto puede durar por un tiempo mayor en ciclos de tratamientos subsecuentes.

Propiedades Farmacocinéticas:

Los estudios farmacocinéticos con toxina botulínica en animales presentaron problemas debido a su alta potencia, a la dosis mínima empleada, al alto peso molecular del compuesto y a la dificultad de marcar la toxina para producir actividad específica lo suficientemente alta. Los estudios en los que se utiliza toxina marcada con I¹²⁵ han demostrado que la unión al receptor es específica y saturable, y que la alta densidad de receptores de toxina es un factor que contribuye a la alta potencia. En el caso de los monos, las dosis y tiempos de respuesta mostraron que en dosis bajas existe una demora de 2-3 días de los efectos máximos vistos a los 5-6 días posteriores a la inyección. La duración de la acción, medida por los cambios de alineación ocular y parálisis muscular presentaron una variación entre 2 semanas y 8 meses. Este patrón también se observa en el hombre, y se atribuye al proceso de unión, internalización y cambios en la unión neuromuscular.

Datos Preclínicos de Seguridad:

En un estudio de toxicidad crónica que se llevó a cabo en ratas a un máximo de 12 unidades/animal, no se observaron indicaciones de toxicidad sistémica. Los estudios de toxicidad reproductiva en ratas y conejas grávidas tratadas con el complejo de toxina tipo A de Clostridium botulinum – hemaglutinina por inyección intramuscular diaria, en dosis de 6,6 unidades/kg (79 unidades/kg dosis total acumulada) y 3,0 unidades/kg (42 unidades/kg dosis total acumulada) en ratas y conejas respectivamente, no provocó toxicidad embrio/fetal. Se observaron pérdidas de implantación asociada a toxicidad materna grave en dosis más altas en ambas especies. El complejo de toxina tipo A de Clostridium botulinum – hemaglutinina no demostró actividad teratogénica ni en ratas ni en conejas y no se observaron efectos en los estudios pre y posnatal sobre la generación de F1 en ratas. La fertilidad en ratas machos y hembras se vio disminuida debido a una reducción en primer lugar de apareamiento y en segundo lugar a una parálisis muscular a dosis de 29,4 unidades/kg semanales en machos y al aumento de pérdida de implantación a dosis de 20 unidades/kg semanales en hembras. (Ver sección Fertilidad, Embarazo y Lactancia).

En un estudio central de dosis única los jóvenes mostraron un leve retraso en la maduración sexual (no se observó en el estudio de repetición de dosis), un efecto asociado a una disminución de peso corporal pero el posterior apareamiento y fertilidad no se vieron afectados. En un estudio central de repetición de dosis a jóvenes, las ratas se trataron semanalmente desde el destete en el día Posnatal 21 hasta la semana 13 de edad, comparable con niños de 2 años de edad, hasta la adultez temprana (11 administraciones en un periodo de 10 semana hasta una dosis total de aproximadamente 33 unidades/kg) no mostraron efectos adversos en el crecimiento posnatal (incluso en la evaluación ósea), ni en el desarrollo reproductivo, neurológico o neuro-conductual.

PROYECTO DE PROSPECTO DYSPORT 300 U y 500 U

Los efectos en estudios no-clínicos de reproducción en jóvenes y de toxicidad crónica estuvieron limitados a cambios en los músculos inyectados relacionados al mecanismo de acción del complejo de toxina tipo A de Clostridium botulinum – hemaglutinina.

No se produjo irritación ocular luego de la administración del complejo de toxina botulínica tipo A de Clostridium botulinum – hemaglutinina en los ojos de conejos.

CAPACITACION, RECONSTITUCION, MANIPULACION, y ELIMINACIÓN

Capacitación:

Dysport debe ser administrado por médicos adecuadamente capacitados.

Ipsen Limited, puede facilitar el entrenamiento en la administración de Toxina Botulínica Type A inyectable.

A continuación se detallan las instrucciones para la reconstitución del polvo inyectable el manipuleo y eliminación de los viales.

Instrucciones para la Reconstitución:

La parte central expuesta del tapón de goma se debe limpiar con alcohol inmediatamente antes de perforar el septum. Se debe utilizar una aguja estéril de calibre 23 o 25. Cada vial es de uso único.

Las instrucciones para la reconstitución son específicas para el vial de 300 U y el vial de 500U.

La siguiente tabla describe los volúmenes de solución inyectable de cloruro de sodio 0,9% libre de conservantes (Diluyente) para obtener las concentraciones específicas para cada indicación:

Unidad de dosis resultante/mL	Diluyente/Vial de 500 U	Diluyente/Vial de 300 U
500 U	1 mL	0,6 mL
200 U	2,5 mL	1,5 mL
100 U	5 mL	3 mL

Para la espasticidad pediátrica por parálisis cerebral cuya dosis se determina tomando unidad por peso corporal, puede requerirse una mayor dilución para obtener el volumen final de la inyección.

La apariencia del producto luego de la reconstitución es una solución clara, incolora, libre de partículas.

Instrucciones para Manipulación y Eliminación:

Se recomienda el uso de guantes para preparar y manipular la solución Toxina Botulínica Tipo A. Si el polvo seco o la solución reconstituida de Toxina Botulínica Tipo A entran en contacto con la piel o con membranas mucosas, deben lavarse en forma completa con agua.

Inmediatamente luego de la aplicación al paciente, todo residuo de Toxina Botulínica Tipo A que se encuentre presente en el vial o jeringa debe desactivarse con solución de hipoclorito de sodio (1% cloro activo).

Todo derrame de Toxina Botulínica Tipo A deberá limpiarse con un paño absorbente empapado en solución con la de hipoclorito de sodio.

PROYECTO DE PROSPECTO DYSPORT 300 U y 500 U

Todo producto no utilizado o material de desecho debe descartarse de acuerdo con los requisitos locales.

INCOMPATIBILIDADES:

Frente a la ausencia de estudios de compatibilidad, el presente producto farmacéutico no debe mezclarse con otros productos médicos.

PRESENTACIÓN:

Envase con 1 frasco-ampolla para un solo uso.

Envase: vial de vidrio tipo 1 conteniendo polvo para solución inyectable de toxina botulínica tipo A, con tapa de goma de bromobutilo y sello de aluminio.

CONSERVACIÓN:

Vial sin abrir: Almacenar en refrigerador a temperaturas entre 2°C Y 8°C. No congelar.

Solución reconstituida: El tiempo máximo de conservación del producto reconstituido es de 24 horas a 2°C - 8°C.

DYSPORT® se conservará en la heladera del centro asistencial donde se realicen las inyecciones. El paciente nunca debe almacenar el producto.

A menos que el método de reconstitución impida el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe utilizarse de forma inmediata. Las condiciones previas a su uso y los tiempos de almacenamiento durante el uso del medicamento son responsabilidad del usuario. Este medicamento debe ser utilizado bajo prescripción y vigilancia médica, para uso exclusivo profesional.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fabricado por: Ipsen Biopharm Ltd., Ash Road, Wrexham Industrial Estate, LL13 9UF, Gran Bretaña.

Importado bajo licencia de IPSEN LIMITED por:

GALDERMA ARGENTINA S.A., Ruta 9, km.37.5, calle Otto Krause N° 4.650, Localidad Área de Promoción del Triángulo, Partido de Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires Directora Técnica.: Maria Eugenia Schiatti, Farmacéutica. Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Medio Ambiente. Certificado N° 49853.

Fecha de última revisión: CCDSv6 Marzo 2022



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO 1-47-2002-238-22-5

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 38 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.09 10:46:49 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.09 10:46:49 -03:00