



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

2688

BUENOS AIRES, 17 MAR 2017

VISTO el Expediente N° 1-47-8468-16-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GALDÉRMA ARGENTINA S.A. solicita la autorización de nueva condición de conservación, rótulos y prospectos para la especialidad medicinal denominada DYSPORT 500U/ COMPLEJO TOXINA TIPO A DE CLOSTRIDIUM BOTULINUM-HEMAGLUTININA, forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, autorizado por el certificado N° 49.853.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgados en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición 6077/97.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

2688

Que de fojas 261-262 y 346 a 350 obra los Informes Técnicos de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, respectivamente.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. - Autorízase a la firma GALDERMA ARGENTINA S.A., la nueva condición de conservación, los nuevos rótulos y prospectos para la especialidad medicinal denominada DYSPOORT 500U/ COMPLEJO TOXINA TIPO A DE CLOSTRIDIUM BOTULINUM-HEMAGLUTININA, forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, autorizada por el Certificado N° 49.853.

ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones, el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.853 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición,



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

2688

conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexo; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-8468-16-2

DISPOSICIÓN N°

mjrl

2688

DR. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**2.688** a **18** efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal N° 49.853 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GALDERMA ARGENTINA S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: DYSPORT 500 U/ COMPLEJO TOXINA TIPO A DE CLOSTRIDIUM BOTULINUM- HEMAGLUTININA

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4850/2001

Tramitado por expediente N° 1-47-8105/00-4

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO | DATO AUTORIZADO |
|-----------------------------|--|---|
| Condiciones de conservación | Conservar a temperaturas entre 2°C y 8°C. Evitar el congelamiento. El tiempo máximo de conservación del producto reconstituído es de 8 horas entre 2°C y | Conservar a temperaturas entre 2°C y 8°C. Evitar el congelamiento. El tiempo máximo de conservación del producto reconstituído es de 24 horas entre 2°C y |



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 A.N.M.A.T.

| | 8°C | 8°C |
|------------|-----------------------------|---|
| PROSPECTOS | Disp. ANMAT N° 5762/2005 | Original: fojas 204 a 222 Duplicado : fojas 223 a 241 Triplicado: fojas 242 a 260. Desglosándose las fojas 204 a 222 |
| ROTULOS | Disp. ANMAT N° 4850/2001 | Original: fojas 198 Y 201 Duplicado : fojas 199 Y 202 Triplicado: fojas 200 Y 203 Desglosándose las fojas 198 Y 201. |

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GALDERMA ARGENTINA S.A., titular del Certificado de Autorización N° 49.853 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de **17 MAR 2017**.

Expediente N° 1-47-8468-16-2

DISPOSICION N°

2688

DR. ROBERTO LEDE
 Subadministrador Nacional
 A.N.M.A.T.

ORIGINAL

2688

 GALDERMA

Proyecto de Rótulo
Etiqueta Envase Primario

17 MAR 2017



DYSPORT®

Complejo de Toxina Tipo A de Clostridium Botulinum- Hemaglutina 500 U*/ vial

Polvo liofilizado para inyectable

Venta bajo receta

Modo de conservación:

CONSERVAR A TEMPERATURAS ENTRE 2°C Y 8°C

Evitar el congelamiento.

IPSEN
GALDERMA

Lote :

Vence :




Maria Laura Franco
GALDERMA ARGENTINA S.A.
Directora Técnica
APODERADA

ORIGINAL

2688
GALDERMA



Proyecto de Rótulos
Etiqueta Envase Secundario

DYSPORT®

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

Venta bajo receta
Industria Británica
500 U/vial

Formula :

Complejo de Toxina Tipo A de Clostridium botulinum- Hemaglutina 500 U*/ vial

Excipientes :

| | |
|--------------------------|-----------|
| Solucion de Albumina 20% | 125,0 mcg |
| Lactosa | 2,5 mg |

* Una unidad se define como la DL50 peritoneal en ratones.

1 vial
Polvo liofilizado para inyectable

Posología : Ver prospecto adjunto

Modo de conservación:

CONSERVAR A TEMPERATURAS ENTRE 2°C Y 8°C. Evitar el congelamiento.
El tiempo máximo de conservación del producto reconstituido es de 24 horas a 2°C – 8°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fabricado en Gran Bretaña por :
IPSEN BIOPHARM LIMITED, Ash Road, Wrexham Industrial Estate, REINO UNIDO

Importado y distribuido bajo licencia de IPSEN LIMITED por :

Galderma Argentina S.A., Ruta 9, Km 37,5, Calle Mozart S/N, Centro Industrial Garin, Garin , Prov. Buenos Aires. Directora Tecnica : Maria Laura Franco, Farmacéutica
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49853

Lote :
Vence :

Mayo 2016

- 1 -

María Laura Franco
GALDERMA ARGENTINA S.A.
Directora Técnica
APODERADA

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO
DYSPOORT (500 U)

268



DYSPOORT®

Complejo de Toxina tipo A de *Clostridium Botulinum* – hemaglutinina

Polvo liofilizado para inyectable 500 U*/vial

Industria Británica

Venta bajo receta

FORMULA:

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

Excipientes:

Solución de albúmina 20% 125 mcg

Lactosa 2,5 mg

***Una unidad (U) se define como la DL50 peritoneal en ratones. 1 ng corresponde a 40 unidades.**

ACCION TERAPEUTICA:

Códigos ATC: M03 AX01 y D11 AX.

Bloqueante de la transmisión colinérgica periférica de las uniones neuromusculares.

INDICACIONES TERAPEUTICAS:

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

- Miembros superiores en adultos.
- Deformación dinámica del pie de equino en pacientes pediátricos ambulantes con parálisis cerebral de dos años de edad o mayor.
- Tortícolis espasmódica.
- Blefarospasmo
- Espasmo hemifacial.
- Mejora temporal en la aparición de las líneas glabellares moderadas a severas (líneas verticales entre las cejas) vistas en el ceño fruncido, en pacientes adultos menores de 65 años, cuando la severidad de estas líneas tienen un importante impacto psicológico en el paciente.
- Hiperhidrosis Axilar

CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS:

Propiedades Fármacodinámicas:

Grupo Farmacoterapéutico: Otros agentes relajantes musculares de acción periférica.

Código ATC: M03AX01

El complejo toxina botulínica tipo A/hemaglutinina bloquea la transmisión colinérgica periférica en las uniones neuromusculares por una acción presináptica 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 postganglionar ni la transmisión simpática postgangliónica.

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

A handwritten signature or set of initials, possibly 'AS', written in dark ink.

María Laura Franco
GALDERMA ARGENTINA S.A.
Directora Técnica
APR 2004

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO
DYSPOORT (500 U)

2688



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 que afecta los 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:

Cl

María Laura Franco
GALDERMA ARGENTINA S.A.
Directora Técnica
APROBADA

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO
DYSPOURT (500 U)

268



| | 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 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 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<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.

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 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.

9

María Laura Franco
GALDERMA ARGENTINA S.A.
Directora Técnica
APOBERADA



| 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.

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 Toxina Botulínica Tipo A 40 unidades, 80 unidades y 120 unidades, 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.

Cy

María Laura Franco
GALDERMA ARGENTINA S.A.
Directora Técnica
APODERADA

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, diferencia que indica una mayor duración de la respuesta en esas dosis.

La incidencia de los reacciones adversas emergentes del tratamiento (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:

| | 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) |

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 I^{125} 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:

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

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO
DYSPOORT (500 U)

2688



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.

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 efectos observados en los estudios preclínicos de toxicidad crónica y reproductiva se limitaron a cambios en los músculos inyectados relacionados con el mecanismo de acción del complejo de toxina tipo A de Clostridium botulinum - hemaglutinina. No se observó irritación ocular con la administración del complejo de toxina tipo A de Clostridium botulinum - hemaglutinina en el ojo de los conejos.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Entrenamiento:

Dysport debe ser administrado por médicos adecuadamente entrenados.

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

Las unidades de DYSPOORT son específicas de este producto y no son intercambiables con otros preparados de toxina botulínica Tipo A.

Se debe limpiar con alcohol la parte central de la superficie del tapón de goma inmediatamente antes de perforar el septo. Se empleará una aguja estéril de calibre 23 o 25.

Cada vial corresponde a una aplicación individual.

Las instrucciones para la reconstitución son específicas para cada vial de 300 U y 500 U y las concentraciones son específicas para el uso en cada indicación.

La siguiente tabla describe los volúmenes de solución inyectable de cloruro de sodio 0,9% libre de conservantes para las concentraciones específicas para cada caso:

| Unidad de dosis resultante por mL | Diluyente* por Vial de 500 U | Diluyente* por Vial de 300 U |
|-----------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 500 Unidades | 1 mL | 0.6 mL |
| 200 Unidades | 2.5 mL | 1.5 mL |
| 100 Unidades | 5 mL | 3 mL |

Espasticidad Focal en 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.

Ch

[Signature]
María Laura Franco
GALDERMA ARGENTINA S.A.
Directora Técnica
APODERADA



Generalmente no se debe administrar más de 1 ml en cada sitio de inyección.

| Músculo Inyectado | Dosis Recomendada de Toxina Botulínica Tipo A (U) |
|--|---|
| Flexor carpi radialis (FCR) Flexor radial del carpo (FRC) Flexor carpi ulnaris (FCU) Flexor cubital del carpo (FCC) | 100-200 U 100-200 U |
| [Flexor digitorum profundus (FDP)] Flexor profundo de los dedos (FPD) [Flexor digitorum superficialis (FDS)] Flexor superficial de los dedos (FSD) [Flexor Pollicis Longus] Flexor largo del pulgar [Adductor Pollicis] Aductor del Pulgar | 100-200 U 100-200 U 100-200 U 25-50 U |
| [Brachialis] Braquial Brachioradialis [Biceps Brachii] Biceps braquial (BB) [Pronator Teres] Pronador Teres | 200-400 U 100-200 U 200-400 U 100-200 U |
| [Triceps Brachii (long head)] Triceps braquial (cabeza larga) [Pectoralis Major] Pectoral Mayor [Subscapularis] Subescapular [Latissimus Dorsi] Dorsal Ancho | 150-300 U 150-300 U 150-300 U 150-300 U |

Aunque la ubicación real de la zona 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.

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.

Niños: No se ha demostrado la seguridad y eficacia de la Toxina Botulínica Tipo A para el tratamiento de la espasticidad en los miembros superiores en niños.

Pacientes Ancianos (≥ 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 a la toxina botulínica tipo A, debido a una frecuencia mayor de enfermedades concomitantes y otras terapias.

Modo de Administración:

Al tratar espasticidad focal en brazo en adultos, la Toxina Botulínica Tipo A se reconstituye con cloruro de sodio inyectable (0.9% p/v) para obtener una solución con una concentración equivalente a 100 unidades por mL, 200 unidades por mL y 500 unidades por mL de Toxina Botulínica Tipo A. (Ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION/Entrenamiento).

CG


 María Laura Franco
 GALDERMA ARGENTINA S.A.
 Directora Técnica
 APODERADA

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO
DYSPORET (500 U)

2688



La Toxina Botulínica Tipo A se administra vía intramuscular en los músculos tal como se describe anteriormente.

Deformidad Dinámica del Pie Equino Debido a Espasticidad Focal

Posología

La dosis inicial recomendada es de 20 unidades / kg de peso corporal administrada como una dosis dividida entre ambos músculos gemelos. Si sólo está afectada una pantorrilla, se debe administrar una dosis de 10 unidades / kg de peso corporal.

Se debe considerar una disminución de la dosis inicial si hay pruebas que sugieren que esta dosis puede generar una excesiva debilidad de los músculos en cuestión, por ejemplo en pacientes cuyos músculos a tratar son pequeños o pacientes que requieran inyecciones concomitantes en otros grupos musculares.

Con posterioridad a la evaluación de la respuesta a la dosis inicial, el tratamiento subsiguiente podrá ajustarse dentro del rango de las 10 unidades/kg y las 30 unidades/kg divididas entre ambas piernas. La dosis máxima administrada no debe exceder las 30 unidades/kg o las 1000 unidades, lo que sea más bajo.

La administración deberá apuntar principalmente al músculo gastrocnemio, pero también puede considerarse la inyección en el músculo sóleo y en el tibial posterior.

El uso del electromiograma (EMG) no es una práctica clínica de rutina, pero puede ser útil para identificar los músculos más activos.

Se puede esperar una mejora clínica dentro de las dos semanas una vez aplicada la inyección. Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o según se requiera para mantener la respuesta, pero el intervalo entre las aplicaciones no deberá ser mayor a 12 semanas.

Modo de administración:

Al tratar la espasticidad por parálisis cerebral pediátrica, la Toxina Botulínica Tipo A se reconstituye con solución de cloruro de sodio (0,9% p/v) para obtener una solución que contenga 500 unidades por mL de la Toxina Botulínica Tipo A (ver sección Precauciones para su Eliminación). La Toxina Botulínica Tipo A se administra mediante una inyección intramuscular en los músculos gemelos tal como se describe anteriormente.

Tortícolis Espasmódica

Posología

Las dosis recomendadas para tratar la 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 puede aplicar una reducción de dosis.

La dosis 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.

Ca

María Laura Franco
GALDERMA ARGENTINA S.A.
Directora Técnica
APODERADA



- 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 esternocleidomastoideo. En casos asociados con la elevación del hombro, el ipsilateral trapecioide 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 casos en 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 dentro de cada uno de los músculos splenius capitis. Las inyecciones en los splenii bilaterales podrían aumentar el riesgo de debilidad muscular en el cuello.

Todas las otras formas de tortícolis dependen absolutamente del conocimiento del especialista y 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 para la 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.

Las inyecciones pueden reiterarse aproximadamente cada 16 semanas o bien según sea necesario para mantener la respuesta, aunque la frecuencia no debe ser menor 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 (0.9% p/v) para obtener una solución con una concentración equivalente a 500 unidades por mL de Toxina Botulínica Tipo A (ver sección POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION/Entrenamiento).

La Toxina Botulínica Tipo A se administra vía intramuscular según se indica anteriormente.

Blefarospasmo y Espasmo Hemifacial

Posología

En una dosis de escala de ensayo clínico sobre la utilización de 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 provocaron la duración más larga del efecto. Sin embargo, la incidencia de los eventos adversos locales, en especial ptosis, se relacionó con la dosis.

CH

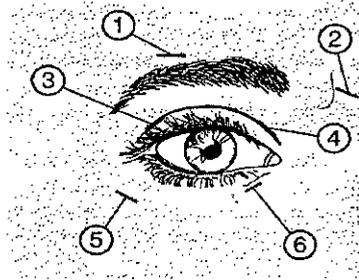
María Laura Franco
GALDERMA ARGENTINA S.A.
Directora Técnica
APROBADA



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 medialmente y 10 unidades 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 se dirigirá 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.

Las inyecciones se repetirán aproximadamente cada 12 semanas o según sea necesario para evitar la reaparición de los síntomas pero nunca con una frecuencia mayor a 12 semanas.

En tales administraciones posteriores, si la respuesta al tratamiento inicial se considera insuficiente, la dosis por ojo deberá aumentarse a 60 unidades: 10 unidades mediales y 20 unidades laterales, 80 unidades: 20 unidades mediales y 20 unidades laterales o hasta 120 unidades: 20 unidades mediales y 40 unidades laterales encima y debajo de cada ojo de la manera descrita anteriormente. También podrán aplicarse inyecciones en puntos adicionales en el músculo 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 al igual 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 la 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 (0.9% p/v) para obtener una solución que contenga 200 unidades por mL de la Toxina Botulínica Tipo A. (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION/Entrenamiento).

Cy

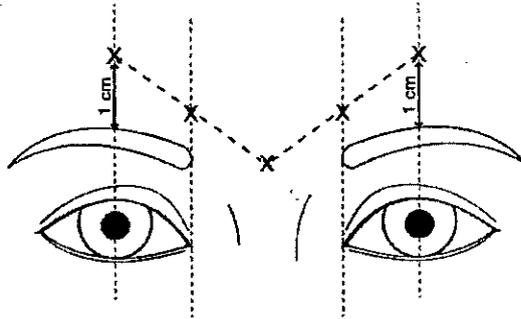
María Laura Franco
GALDERMA ARGENTINA S.A.
Directora Técnica
APROBADA

La Toxina Botulínica Tipo A se administra por 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 anteriormente.

Líneas Glaberales Moderadas a Severas:

Posología:

La dosis recomendada es de 50 unidades de toxina botulínica tipo A que se dividirá en 5 puntos de inyección, 10 unidades se deben administrar por vía intramuscular en cada uno de los 5 sitios: 2 inyecciones en cada músculo corrugador y uno en el músculo procerus cerca del ángulo nasofrontal como se muestra a continuación:



El intervalo de tratamiento depende de la respuesta individual del paciente después de la evaluación. 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. El intervalo de tratamiento no debería ser mayor de una vez cada tres meses.

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, los músculos inyectados incorrectos, la técnica de inyección, y formación de anticuerpos neutralizadores de la toxina;
- Re-evaluación de la pertinencia del tratamiento con toxina botulínica tipo A.

Niños:

No se han demostrado la seguridad y eficacia de la toxina botulínica tipo A en el tratamiento de las líneas glaberales moderadas a severas en personas menores de 18 años.

Método de Administración:

Para el tratamiento de las líneas glaberales moderadas a severas, la toxina botulínica tipo A se reconstituye con inyección de cloruro de sodio (0,9% p/v) para producir una solución que contiene 200 unidades por mL de toxina botulínica tipo A.

Inyectar la toxina botulínica tipo A como se describe anteriormente para el tratamiento de las líneas glaberales moderadas a severas.

Eliminar todo maquillaje y desinfectar la piel con un antiséptico local. Los puntos de referencia anatómicos pueden ser más fácilmente identificados si se observan y palpan

92



en el fruncimiento de cejas máximo. Antes de la inyección, colocar el dedo pulgar e índice por debajo del borde orbital para evitar la extravasación por debajo de dicho borde.

Las inyecciones intramusculares se deberán realizar en ángulo recto a la piel utilizando una aguja estéril de calibre 29 a 30. La aguja debe apuntarse hacia arriba y hacia dentro durante la inyección. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, evitar las inyecciones cerca del músculo elevador del párpado superior, particularmente en pacientes con complejos depresores de las cejas grandes (depresor de la ceja). Las inyecciones en el músculo corrugador se deben hacer en la parte central del músculo, al menos, 1 cm por encima del borde orbital.

Hiperhidrosis Axilar

Posología:

La dosis inicial recomendada es de 100 unidades por axila. Si no se logra el efecto deseado, se pueden administrar hasta 200 unidades por axila en las inyecciones subsiguientes. La dosis máxima administrada no debe exceder las 200 unidades por axila. El área que debe inyectarse debe determinarse con anterioridad mediante la prueba del yodo. Ambas axilas debe estar limpias y desinfectadas, en cuyo caso se administrarán las inyecciones intradérmicas en diez puntos, cada uno de los cuales recibirá 10 unidades, 100 unidades por axila. El efecto máximo se podrá observar en la segunda semana con posterioridad a la aplicación de la inyección. En la mayoría de los casos, la dosis recomendada durante un periodo de aproximadamente 48 semanas proporcionará una supresión adecuada de la secreción de transpiración. El punto de tiempo de las aplicaciones subsiguientes se determinará en forma individual, dependiendo del momento en el que la secreción de transpiración del paciente haya vuelto a los niveles anteriores, pero no con una frecuencia superior al periodo cada 12 semanas. Hay pruebas de un efecto acumulativo de las dosis repetidas. Por lo tanto, el tiempo de cada tratamiento para un paciente determinado se analizará individualmente.

Niños:

No se ha demostrado la seguridad y efectividad de Dysport en el tratamiento de la hiperhidrosis axilar en niños.

Modo de administración:

Al tratar la hiperhidrosis axilar, Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio (0,9%) libre de conservantes para obtener una solución que contenga 200 unidades por ml de Dysport (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION/Entrenamiento).

Dysport se administra mediante una inyección intradérmica en diez puntos por axila para el tratamiento de la hiperhidrosis axilar.

CONTRAINDICACIONES

Dysport está contraindicado en personas con hipersensibilidad conocida a cualquiera los componentes de Toxina Botulínica Tipo A.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES:

Se informaron reacciones adversas resultantes de la aparición de los efectos de la toxina en puntos alejados al sitio de administración (ver Reacciones Adversas) las cuales, en algunos casos, fueron asociadas con disfgia, neumonía y/o debilidad significativa que resultó en muerte en raros casos. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas podrían

Ch

María Laura Frasco
GALDERMA ARGENTINA S.A.
Directora Técnica
APODERADA



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 estricta supervisión médica en pacientes con evidencias clínicas o subclínicas de defectos en la transmisión neuromuscular (por ejemplo miastenia gravis). Este tipo de pacientes pueden tener aumento de sensibilidad a los agentes como 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. 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 supervisión de un especialista y sólo cuando el beneficio del tratamiento supere los riesgos.

Deberá extremarse la precaución al administrar la Toxina Botulínica Tipo A a pacientes con problemas de deglución o respiratorios pre existentes, 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 Posología y Modo 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.

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

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 los puntos de inyección propuestos.

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 Posología y Modo de Administración) como así también para la inactivación y eliminación de toda solución reconstituida que no haya sido utilizada (ver Precauciones para su eliminación).

La formación de anticuerpos a la toxina botulínica se ha notado en muy pocos casos en pacientes que reciben Toxina Botulínica Tipo A. Desde el punto de vista clínico, podría sospecharse de los 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 excesivo, cicatrices y cualquier alteración de esta anatomía, como consecuencia de intervenciones quirúrgicas previas.

Se debe tener cuidado cuando el musculo a tratar presente excesiva debilidad o atrofia. Debe prestarse especial atención con anterioridad a la aplicación de la inyección en pacientes que han experimentado reacciones alérgicas a algún producto con toxina

María Laura Franco
GALDERMA ARGENTINA S.A.
Directora Técnica
APODERADA

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO
DYSPORET (500 U)

268



botulínica de tipo A. Se deben considerar más reacciones alérgicas en relación al beneficio del tratamiento.

Interacción con 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, bloqueantes neuromusculares del tipo curare) y tales medicamentos deberán utilizarse con moderación en pacientes que se encuentran en tratamiento con toxina botulínica.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo:

Hay 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 Datos Preclínicos 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.

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:

General:

Se han informado reacciones adversas relacionadas con la toxina lejos del lugar de su administración, como por ejemplo, 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 luego de 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, <1/10; Poco frecuente >1/1000, <1/100; Rara >1/10000, < 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

GJ

María Laura Franco
GALDERMA ARGENTINA S.A.
Directora Técnica
APODERADA



espasticidad asociada con parálisis cerebral o accidente cerebro vascular e hiperhidrosis axilar:

| Clase de órganos y sistemas | Frecuencia | Reacción Adversa |
|---|-----------------|--|
| Trastornos del sistema nervioso | raros | amiotrofia neurálgica |
| Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos | Poco frecuentes | Picazón |
| | Raros | Rash cutáneo |
| Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo | Frecuentes | Debilidad muscular localizada. |
| Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración | Frecuentes | Debilidad generalizada, fatiga, gripe como el síndrome de tipo gripal y dolor/ hematoma en el sitio de la inyección. |

Frecuencia de reacciones adversas específicas por indicación

Las siguientes reacciones adversas fueron además reportadas específicamente para cada indicación:

Espasticidad focal que afecta los miembros superiores.

| Clase de órganos y sistemas | Frecuencia | Reacción Adversa |
|---|-----------------|---------------------|
| Trastornos gastrointestinales | Poco frecuentes | Disfagia |
| Trastornos del tejido conectivo y músculo esquelético | Frecuentes | Debilidad muscular. |
| Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración | Poco frecuentes | Astenia |

Deformidad dinámica del pie equino debido a espasticidad focal.

| Clase de órganos y sistemas | Frecuencia | Reacción Adversa |
|---|------------|---|
| Trastornos gastrointestinales | Frecuentes | Diarrea |
| Trastornos del tejido conectivo y músculo esquelético | Frecuentes | Debilidad de músculo de la pierna, dolor muscular |
| Trastornos renales y urinarios | Frecuentes | Incontinencia urinaria |

2

María Laura Franco
GALDERMA ARGENTINA S.A.
Directora Técnica
APODERADA

ORIGINALPROYECTO DE PROSPECTO
DYSPOORT (500 U)

2688



| | | |
|--|------------|-----------------------------------|
| Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración | Frecuentes | Marcha anormal |
| Lesión, intoxicaciones y complicaciones a raíz del procedimiento | Frecuentes | Lesión accidental debido a caída. |

Las lesiones accidentales por caídas y la marcha anormal pueden ser resultado de un excesivo debilitamiento del músculo afectado y/o de la difusión localizada de la Toxina Botulínica Tipo A a otros músculos que intervienen en la deambulación y el equilibrio.

Tortícolis Espasmódica

| Clase de órganos y sistemas | Frecuencia | Reacción Adversa |
|---|-----------------|--|
| 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 |
| Trastornos del tejido conectivo y musculo esquelético | Muy frecuentes | Debilidad muscular |
| | Frecuentes | dolor en el cuello, dolor musculo esquelético, mialgia, dolor en las extremidades, rigidez musculo esquelética |
| | 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.

CS

María Laura Franco
GALDERMA ARGENTINA S.A.
Directora Técnica
APODERADA

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO
DYSPORT (500 U)

2688



Blefaroespasmos, Espasmo Hemifacial.

| Clase de órganos y sistemas | Frecuencia | Reacción Adversa |
|--|-----------------|--------------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso | Frecuentes | debilidad en el músculo facial |
| | Poco Frecuentes | parálisis del músculo facial |
| Trastornos visuales | Muy frecuentes | Ptosis |
| | Comunes | Diplopía, ojos secos, lagrimeo |
| | Raros | oftalmoplejía |
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo | Comunes | Edema del párpado |
| | Raros | Entropión |

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 Glabellares Moderadas a Severas.

| Clase de órganos y sistemas | Frecuencia | Reacción Adversa |
|---|-----------------|---|
| Trastornos del sistema nervioso | Muy Frecuentes | Dolor de cabeza |
| | Frecuentes | Paresia facial (predominantemente describe paresia en la frente) |
| | Poco Frecuentes | Mareo |
| Trastornos visuales | Frecuentes | Astenopía, ptosis, edema de párpados, aumento del lagrimeo, ojo seco, espasmos musculares (espasmo de los músculos alrededor de los ojos) |
| | Poco Frecuentes | Alteraciones visuales, visión borrosa, diplopía |
| | Raros | Trastorno del movimiento del ojo |
| 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 frecuente | Reacciones en el lugar de la inyección (por ejemplo: eritema, edema, irritación, erupción cutánea, prurito, parestesia, dolor, molestias, escozor y hematomas). |
| Trastornos del sistema inmunológico | Poco frecuentes | Hipersensibilidad |

cy

Maria Laura Franco
GALDERMA ARGENTINA S.A.
Directora Técnica
APODERADA



Hiperhidrosis Axilar

Se observaron los siguientes efectos adversos en pacientes tratados con Dysport por hiperhidrosis axilar:

| Clase de órganos / Sistemas | Frecuencia | Reacción Adversa |
|---|-----------------|---|
| Trastornos del sistema nervioso | Poco frecuentes | mareos, dolor de cabeza, parestesia, contracciones musculares, involuntarias del párpado. |
| Trastornos vasculares | Poco frecuentes | rubor |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Frecuentes | disnea |
| | Poco frecuentes | Epistaxis |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Frecuentes | Transpiración compensatoria |
| | Raro | Reacciones alérgicas tales como salpullido |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Frecuentes | Dolor en el hombro, parte superior del brazo y cuello, mialgia del hombro y de los gemelos. |

Experiencia de post-comercialización

El perfil de las reacciones adversas informadas a la Compañía durante el uso del medicamento en la instancia de post-comercialización refleja la farmacología del producto y se corresponde con lo observado en el transcurso de los estudios clínicos. Esporádicamente se han notificado casos de hipersensibilidad.

Muy raramente se han informado reacciones adversas resultantes de la aparición de los efectos de la toxina en lugares remotos del sitio de inyección (excesiva debilidad muscular, disfagia, neumonía por aspiración que puede ser fatal) (ver Advertencias y Precauciones Especiales).

Se pide a los profesionales de la salud que informen sobre cualquier reacción adversa.

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 al paciente durante varias semanas posteriores para detectar signos y/o síntomas de exceso de debilidad muscular o parálisis muscular.

Handwritten signature

María Laura Franco
GALDERMA ARGENTINA S.A.
Directora Técnica
APODERADA



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

Precauciones para su eliminación

Todo residuo de la Toxina Botulínica Tipo A que se encuentre presente en el vial o jeringa debe desactivarse con solución de hipoclorito de sodio (1% cloro disponible) inmediatamente luego del tratamiento al paciente. Posteriormente, deberán desecharse todos los elementos en conformidad con las prácticas de seguridad hospitalarias.

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

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

PRESENTACION:

Envase con 1 frasco-ampolla para un solo uso.

CONSERVACIÓN:

Vial sin abrir, conservar en refrigerador a temperaturas entre 2°C Y 8°C.

El tiempo máximo de conservación del producto reconstituido es de 24 horas a 2°C - 8°C. Evitar el congelamiento.

DYSPOORT® 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, Gran Bretaña.

Importado bajo licencia por:

GALDERMA ARGENTINA S.A., Ruta 9, km.37.5, calle Mozart s/Nº, Centro Industrial Garín, Garín, Pcia. Bs. As.

Directora Técnica: María Laura Franco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.

Certificado N° 49853.

Fecha de última revisión:

María Laura Franco
GALDERMA ARGENTINA S.A.
Directora Técnica
APODERADA