Ref.: RF 658911/15 **Reg. ISP N° B-2640/16**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MEDITOXIN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 U
(TOXINA CLOSTRIDIUM BOTULINUM TIPO A)

MEDITOXIN 200 U
(Toxina de Clostridium botulinum tipo A)
POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE

Composición:
Cada frasco ampolla contiene:

Toxina de Clostridium botulinum tipo A 200 U.
Excipientes: Albúmina sérica humana, Cloruro de sodio.

Solvente de reconstitución:
Ampolla para inyectable de cloruro de sodio al 0, 9%, 3 ml.

* Una unidad (U) de MEDITOXIN corresponde a la dosis letal (LD50) intraperitoneal mediana calculada en ratones.

Descripción Tiene el aspecto de un polvo blanco liofilizado para inyección, en un frasco transparente e incoloro.

Otros agentes relajantes musculares de acción periférica. Código ATC: M03AX01

Indicaciones
- MEDITOXIN está indicado para el tratamiento del blefaroespasmo esencial benigno en pacientes desde los 18 años de edad.
- MEDITOXIN está indicado para el tratamiento de la deformidad del pie equino debida a espasticidad, en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, desde los 2 años de edad.
- MEDITOXIN Mejoría temporal de líneas glabelares marcadas, de moderadas a severas, asociadas con actividades del músculo corrugador y/o músculo prócer en adultos de 18 a 65 años de edad.
- MEDITOXIN en Espasticidad **de miembros superiores, posterior al accidente cerebrovascular**, en adultos.

Dosis y administración
Blefaroespasmo En blefaroespasmo, se inyecta MEDITOXIN reconstituido (véase la Tabla de Dilución), usando una aguja estéril, 27-30 G, sin guía electromiográfica. La dosis inicial recomendada es de 1,25 – 2,5 U (0,05 mL a 0,1 mL por volumen en cada sitio), la cual se inyecta en el orbicular pretarsal medial y lateral del párpado superior, como también en el orbicular pretarsal lateral del párpado inferior. En general, el efecto inicial de la inyección se aprecia dentro de los tres días siguientes y alcanza el peak luego de 1 a 2 semanas post-tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente 3 meses, luego de los cuales se puede repetir el procedimiento. En las sesiones de repetición del tratamiento, se puede aumentar la dosis hasta el doble si la respuesta al tratamiento inicial se considera insuficiente, lo cual generalmente se define como un efecto que no dura más de 2 meses. No obstante, parece obtenerse escaso beneficio al inyectar más de 5,0 U por sitio. Es posible encontrar cierta tolerancia cuando se utiliza este fármaco para el tratamiento del blefaroespasmo

si se administran los tratamientos más de una vez cada 3 meses, y rara vez se observa un efecto permanente.

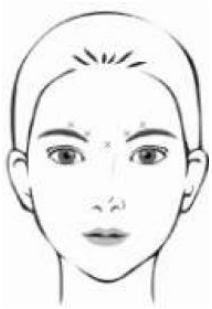
La dosis acumulativa del tratamiento con MEDITOXIN en un período de 30 días no debe exceder de 200 U.

Parálisis cerebral infantil
En parálisis cerebral infantil, se inyecta MEDITOXIN reconstituido (véase la Tabla de Dilución), usando una aguja estéril, 26-30 G. Se recomienda inyectar en cada una de las cabezas mediales y laterales de los músculos gastronecmios. Se recomienda asimismo una dosis total de 4U/kg de peso corporal, inyectada en el músculo grastronecmio afectado de pacientes hemipléjicos. En el caso de pacientes dipléjicos, la dosis recomendada es de 6U/kg de peso corporal, dividida entre ambas piernas. La dosis máxima administrada no debe exceder de 200U/paciente cada vez. Tras la inyección, se debe monitorear al paciente durante 30 minutos como mínimo, para detectar la presencia de eventos adversos agudos. Se puede esperar mejoría clínica dentro de las 4 semanas siguientes a la inyección. Las inyecciones se pueden repetir cuando el efecto de una inyección previa ha disminuido, pero en general se debe esperar 12 semanas.

Líneas glabelares
MEDITOXIN debe reconstituirse con solución salina estéril al 0,9% sin preservantes, hasta alcanzar 200U/5,0 mL (4U/0,1 mL). Usando una aguja 30 G, se inyectan 20 U de MEDITOXIN en dos sitios del músculo corrugador de cada ojo y un sitio del músculo prócer, lo que da un total de 5 sitios con 0,1 mL por sitio. A fin de reducir las complicaciones por párpados caídos (ptosis), se evita inyectar en las proximidades del elevador palpebral superior, especialmente cuando se trata de pacientes con músculos corrugadores grandes. Al administrar la inyección en el extremo medial del músculo corrugador y el punto medio entre las cejas, se debe seleccionar un punto alejado 1 cm como mínimo de la cresta supraorbital. MEDITOXIN se inyecta con cuidado, de modo de no entrar en el vaso sanguíneo. Para impedir la efusión desde la zona localizada debajo de la cresta supraorbital, se debe colocar firmemente el pulgar o el índice sobre la zona ubicada debajo de dicha cresta antes de inyectar. Durante la inyección misma, la aguja debe apuntar hacia arriba y en dirección al centro. Además, la dosis debe medirse con exactitud. El músculo corrugador y el músculo orbicular son los que mueven el centro de la frente y generan las líneas glabelares faciales. El músculo prócer y el músculo depresor superciliar, por su parte, son los que tiran la frente hacia abajo y son los responsables del ceño fruncido o líneas glabelares. Debido a que la posición, el tamaño y el uso de estos músculos difieren entre una persona y otra, la dosis eficaz se determina según observaciones generales de la capacidad del paciente para mover los músculos superficiales inyectados. El efecto del tratamiento con MEDITOXIN para las líneas glabelares dura aproximadamente 3-4 meses. No se ha evaluado clínicamente la seguridad y eficacia de las inyecciones frecuentes de MEDITOXIN®, por lo que no se recomiendan. Generalmente, la primera inyección de MEDITOXIN induce denervación química en los músculos inyectados, 1 a 2 días después de la inyección, y su intensidad crece durante la primera semana.

Ref.: RF 658911/15 **Reg. ISP N° B-2640/16**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MEDITOXIN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 U
(TOXINA CLOSTRIDIUM BOTULINUM TIPO A)



Espasticidad de miembros superiores, posterior al accidente cerebrovascular, en adultos.

Aguja recomendada: **Aguja estéril de calibre 25, 27 ó 30. La longitud de la aguja se determinará en función de la profundidad y localización del músculo.**

Guía de administración: **Puede ser útil localizar la musculatura afectada mediante electromiografía o técnicas de neuroestimulación. La inyección del producto en múltiples puntos permitirá un contacto más uniforme entre BOTOX y las áreas musculares inervadas, lo cual es especialmente útil en los músculos de mayor tamaño.**

Dosis recomendada: **La dosis exacta y el número de puntos de inyección se ajustarán en cada caso de forma individual, según el tamaño, número y localización de los músculos afectados, de la gravedad de la espasticidad, de la presencia de debilidad muscular local y de la respuesta del paciente al tratamiento previo.**

En los ensayos clínicos controlados se han administrado las dosis siguientes:

Músculo	Dosis total; número de puntos de inyección
Flexor profundo de los dedos	15 - 50 Unidades; 1-2 puntos
Flexor superficial de los dedos	15 - 50 Unidades; 1-2 puntos
Flexor radial del carpo	15 - 60 Unidades; 1-2 puntos
Flexor cubital del carpo	10 - 50 Unidades; 1-2 puntos
Aductor del pulgar	20 Unidades; 1-2 puntos
Flexor largo del pulgar	20 Unidades; 1-2 puntos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MEDITOXIN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 U
(TOXINA CLOSTRIDIUM BOTULINUM TIPO A)

Dosis total máxima: **En ensayos clínicos controlados y en abiertos no controlados, se administraron en cada sesión de tratamiento, dosis de entre 200 y 240 Unidades distribuidas entre los músculos seleccionados. No se debe reinyectar antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la última inyección.**

Técnica de dilución
Antes de la inyección se debe reconstituir el MEDITOXIN liofilizado con una solución salina estéril normal, sin preservantes. El diluyente recomendado es cloruro de sodio al 0,9%. Se debe extraer la cantidad correcta de diluyente con una jeringa de tamaño adecuado. El diluyente debe inyectarse delicadamente en el frasco. El frasco debe eliminarse si el vacío no cumple la función de succionar el diluyente hacia el interior. Se debe mezclar suavemente el MEDITOXIN con la solución salina haciendo girar el frasco.

MEDITOXIN debe administrarse dentro de las 24 horas siguientes a la reconstitución. Durante este período, MEDITOXIN reconstituido debe almacenarse en un refrigerador (2-8°C). MEDITOXIN reconstituido debe ser transparente, incoloro y libre de material particulado.

Los productos farmacológicos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y descoloración antes de su administración. Dado que ni el fármaco ni el diluyente contienen preservantes, se debe usar el frasco de MEDITOXIN en un solo paciente.

Tabla de dilución

Diluyente agregado (Inyección de cloruro de sodio al 0,9%)	Dosis resultante (U/0,1 mL)
1,0 mL	20,0 U
2,0 mL	10,0 U
4,0 mL	5,0 U
8,0 mL	2,5 U

Nota: estas diluciones se calcularon para un volumen inyectado de 0,1 mL. También se puede disminuir o aumentar la dosis administrando un volumen inyectado menor o mayor, desde 0,05 mL (disminución de la dosis en 50%) hasta 0,15 mL (aumento de la dosis en 50%).

Precauciones
• Advertencias
Dado que el componente activo de este fármaco es la neurotoxina de la toxina Clostridium botulinum tipo A, derivada de Clostridium botulinum, deben acatarse las dosis y la frecuencia de administración recomendadas, con pleno entendimiento de las precauciones para su uso. Los médicos que administren el fármaco deben estar familiarizados con la anatomía neuromuscular correspondiente al área en cuestión y las alteraciones anatómicas derivadas de procedimientos quirúrgicos previos. También se deben conocer a cabalidad las técnicas electromiográficas estándares para administrar el fármaco. No se debe exceder de la dosis y la frecuencia de administración recomendada para MEDITOXIN®.

• Efecto de dispersión de la toxina
En algunos casos, es posible observar el efecto de la toxina botulínica más allá del sitio de la inyección local. Los síntomas pueden incluir astenia, debilidad muscular generalizada, diplopia, ptosis, disfagia, disfonia, disartria, incontinencia urinaria y dificultad para respirar. Pueden producirse dificultadas para tragar y respirar que involucren riesgo vital, como también se ha informado de muertes relacionadas con la dispersión de los efectos de la toxina. El riesgo de presentar síntomas es probablemente mayor en niños que reciben tratamiento por espasticidad, aunque también pueden observarse síntomas en adultos tratados por espasticidad y otros problemas. Se han reportado síntomas derivados del efecto de dispersión de la toxina, con dosis comparables a las usadas para tratar la distonía cervical o incluso menores.

• Reacciones de hipersensibilidad Rara vez se ha informado de reacciones de hipersensibilidad serias y/o inmediatas con otros productos de la toxina botulínica. Estas reacciones comprenden anafilaxia, urticaria, edema de los tejidos blandos y disnea. Se reportó un caso fatal de anafilaxia con otro producto de la toxina botulínica en que se usó lidocaína como diluyente, pero no se pudo determinar el agente causal de manera confiable. Si ocurre una reacción de este tipo, se deben descontinuar las inyecciones del fármaco e instaurar de inmediato la terapia médica apropiada.

• Trastornos neuromusculares preexistentes Las personas con enfermedades neuropáticas motoras periféricas (por ejemplo, esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía motora) o bien trastornos neuromusculares junturales (por ejemplo, miastenia gravis o síndrome de Lambert-Eaton) pueden correr un riesgo más elevado de presentar efectos sistémicos clínicamente significativos, incluyendo disfagia severa y compromiso respiratorio, luego de recibir dosis típicas de inyecciones de toxina botulínica. La literatura médica publicada respecto de otros productos de la toxina botulínica ha informado de casos infrecuentes de administración de toxina botulínica a pacientes con trastornos neuromusculares conocidos o no reconocidos, quienes mostraron extrema sensibilidad a los efectos sistémicos de las dosis clínicas características. En algunos de estos casos, la disfagia se ha prolongado por varios meses y ha requerido la colocación de una sonda gástrica para alimentación.

• Exposición y ulceración corneal en un paciente tratado por blefaroespasmo con productos de la toxina botulínica

La reducción del parpadeo por causa de la inyección de toxina botulínica en el músculo orbicular puede conducir a exposición corneal, defecto epitelial persistente y ulceración corneal, especialmente en pacientes con trastornos del nervio VII. Se ha observado un caso de perforación corneal debido a tal efecto en un ojo afáquico, que requirió trasplante de córnea. Se debe proceder a realizar pruebas minuciosas de la sensación corneal en pacientes con ojos previamente operados, como también evitar las inyecciones en la zona del párpado inferior, de modo de evitar el ectropión, y tratar vigorosamente todo defecto epitelial. Para ello puede ser necesario emplear gotas protectoras, pomadas, lentes de contacto terapéuticos blandos o cierre del ojo con parche u otro medio.

• Falta de intercambiabilidad entre productos de la toxina botulínica Las unidades de potencia de la actividad biológica de MEDITOXIN no se pueden comparar con unidades de ningún otro producto de la toxina botulínica evaluado con cualquier otro método de ensayo específico, como tampoco pueden convertirse a dichas unidades.

• Contraindicaciones
MEDITOXIN no debe administrarse a los siguientes pacientes:
• Pacientes con reacciones de hipersensibilidad a cualquier componente de MEDITOXIN®.
• Pacientes con trastornos neuromusculares junturales sistémicos (miastenia gravis severa, síndrome de Lambert-Eaton, esclerosis lateral amiotrófica, etc.), ya que el efecto de relajación muscular de este fármaco puede empeorar la enfermedad.
• Pacientes que sufren disfunción respiratoria severa al usar MEDITOXIN para la distonía cervical.
• Mujeres embarazadas o que podrían estar embarazadas y nodrizas.

MEDITOXIN debe administrarse con precaución en los siguientes pacientes:
Pacientes que estén recibiendo un relajante muscular (tubocurarina sódica, dantroleno sódico, etc.), ya que pueden correr el riesgo de desarrollar disfagia o incrementar el efecto de relajación muscular. Pacientes que estén recibiendo espectinomicina hidrocloruro, antibióticos aminoglucósidos (sulfato de gentamicina, sulfato de neomicina, etc.) antibióticos polipéptidos (sulfato de polimixina B, etc.), antibióticos tetraciclínicos, antibióticos lincosamidas, relajantes musculares (baclofeno, etc.), anticolinérgicos (bromuro de butilescopolamina, hidrocloruro de trihexifenidilo, etc.), benzodiazepinas y fármacos similares (diazepam, etizolam, etc.), benzamidas (hidrocloruro de tiaprida, sulpirida, etc.) y otros fármacos con efectos de relación muscular, pues pueden correr el riesgo de desarrollar disfagia o incrementar el efecto de relajación muscular.

Reacciones adversa
• Generalidades Se han reportado casos infrecuentes y espontáneos de muerte, en ocasiones asociados con disfagia, neumonia y/u otra debilidad o anafilaxia significativa, luego del tratamiento con toxina botulínica.

También se han comunicado informes poco frecuentes de eventos adversos con compromiso del sistema cardiovascular, incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos con resultado fatal. No se ha establecido la relación exacta entre estos eventos y la inyección de toxina botulínica. Se han reportado los siguientes eventos con otros productos de la toxina botulínica y no se conoce una relación causal con la toxina botulínica inyectada: rash cutáneo (incluyendo eritema multiforme, urticaria y erupción psoriasiforme), prurito y reacción alérgica. Por lo general, los eventos adversos suceden dentro de la primera semana luego de la inyección del fármaco y, aunque habitualmente son pasajeros, pueden prolongarse por varios meses.

Puede existir una asociación entre inyección y dolor local, sensibilidad y/o hematomas, tracción, hinchazón, sensación de calor o hipertonía en el sitio de la inyección o los músculos adyacentes. La debilidad local del(de los) músculo(s) inyectado(s) representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica. Sin embargo, también puede observarse debilidad de los músculos adyacentes por causa de la dispersión de la toxina. Al inyectarse esta última en pacientes con blefaroespasmo o distonía cervical, algunos músculos distantes del sitio de la inyección pueden exhibir mayor jitter electrofisiológico (rápida variación de una forma de onda), que no se asocia con debilidad clínica ni otros tipos de anomalías electrofisiológicas.

• Blefaroespasmo En un estudio de pacientes con blefaroespasmo que recibieron una dosis promedio por ojo de 33 U (inyectada en 3 a 5 sitios) de otras inyecciones de toxina botulínica, las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento que se informaron más frecuentemente fueron ptosis (20,8%), queratitis punteada superficial (6,3%) y ojo seco (6,3%). Todos estos eventos fueron leves a moderados, excepto un

caso de ptosis que se catalogó como severo. Otros eventos reportados en estudios clínicos anteriores con otras inyecciones de toxina botulínica incluyen, en orden decreciente de incidencia, los siguientes: irritación, lagrimeo, lagoftalmo, fotofobia, ectropión, queratitis, diplopia y entropión, rash cutáneo difuso e hinchazón local de la piel del párpado por varios días luego de la inyección palpebral. En dos casos de trastorno del nervio VII (un caso de ojo afáquico), el menor parpadeo debido a otras inyecciones de toxina botulínica en el músculo orbicular condujo a exposición corneal grave, defecto epitelial persistente y ulceración corneal. Se registró perforación en el ojo afáquico, lo que obligó a realizar un trasplante de córnea.

• Parálisis cerebral infantil Se evaluó la seguridad de MEDITOXIN para el tratamiento de la deformidad del pie equino debida a espasticidad en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, en un ensayo clínico en Corea. En este ensayo clínico, 60 pacientes que recibieron inyecciones de MEDITOXIN mostraron reacciones adversas comunes (>1%), tales como nasofaringitis (5%), infección del tracto respiratorio alto (1,67%), pirexia (3,3%), trastorno del modo de andar (1,67%), dolor en las extremidades (1,67%), trastornos del tejido conectivo y musculoesqueletal (1,67%), convulsiones febriles (1,67%), constipación (1,67%) y fractura de las extremidades inferiores (1,67%). Además, las reacciones adversas comunes (>1%) correspondientes a 59 pacientes que recibieron inyecciones del medicamento control en los ensayos clínicos de comparación fueron las siguientes: nasofaringitis (5,08%), infección por Haemophilus (1,69%), neumonia (1,69%), pirexia (5,08%), astenia (1,69%), contractura articular (1,69%), debilidad muscular (1,69%), longitud desigual de las extremidades (1,69%), conjuntivitis (1,69%), cefalea (1,69%) y anemia (1,69%). Este tipo de reacciones adversas puede o no presentarse, dependiendo de las características del paciente. En la literatura relativa a otros productos de la toxina botulínica, se mencionan reacciones adversas similares, vinculadas con el uso de la toxina botulínica: infección respiratoria, bronquitis, nasofaringitis, asma, debilidad muscular, incontinencia urinaria, caídas, convulsiones, pirexia, dolor y otras.

• Líneas glabelares En un estudio multicéntrico, doble ciego, activo controlado y paralelo del mismo protocolo, se evaluó la eficacia y seguridad en pacientes de 18 a 65 años, con líneas glabelares marcadas (n=313, grupo de tratamiento con MEDITOXIN 156 pacientes, grupo placebo con BOTOX® 157 pacientes). Se informó de eventos adversos en el 26,92% del grupo de tratamiento y en el 22,29% del grupo control. Los eventos adversos reportados con mayor frecuencia - asociados con el tratamiento – fueron párpados caídos en el 3,21% del grupo de tratamiento (5/156) y el 1,91% del grupo control (3/157). Los 8 casos de párpados caídos informados en ambos grupos fueron leves y temporales. La lista de eventos adversos reportados en más del 1% del grupo de tratamiento con MEDITOXIN®, desde la mayor a la menor frecuencia de incidencia, es la siguiente: nasofaringitis (4,49%), párpados caídos (3,21%), cefalea (1,92%), hiperglicemia (1,28%), esguince articular (1,28%), piuria (1,28%) y enfermedades de los párpados (1,28%). La mayoría de los eventos adversos informados fue de carácter leve a moderado, además de temporal.

Precauciones general

• Este fármaco contiene albúmina, que es un derivado de la sangre humana. Cuando un producto medicinal derivado de sangre o suero humano se administra al organismo, no puede excluirse por completo el riesgo teórico de enfermedades infecciosas transmitidas por agentes de contagio, aunque se le considera extremadamente remoto. Puede contener algún agente patogénico desconocido. Con el objeto de disminuir el riesgo de infección por agentes de contagio, se ejerce especial cuidado, incluyendo métodos de ensayo apropiados en los controles de los donantes y el sitio de donación, en el proceso de fabricación y en el proceso de eliminación/inactivación de virus.

• Dada la naturaleza de la enfermedad que se somete a tratamiento, no pueden predecirse los efectos de este fármaco sobre la capacidad de conducir vehículos u operar maquinaria.
• Blefaroespasmo

La reducción del parpadeo por causa de la inyección de MEDITOXIN en el músculo orbicular puede conducir a exposición corneal, defecto epitelial persistente y ulceración corneal, especialmente en pacientes con trastornos del nervio VII. En otro producto de la toxina botulínica se ha observado un caso de perforación de la córnea en un ojo afáquico, que, debido a tal efecto, requirió trasplante de cornea. Se debe proceder a realizar pruebas minuciosas de la sensación corneal en pacientes con ojos previamente operados, como también evitar las inyecciones en la zona del párpado inferior, de modo de evitar el ectropión, y tratar vigorosamente todo defecto epitelial. Para ello puede ser necesario emplear gotas protectoras, pomadas, lentes de contacto terapéuticos blandos o cierre del ojo con parche u otro medio.
• Parálisis cerebral El tratamiento con MEDITOXIN se emplea para convulsiones locales estudiadas en asociación con el tratamiento estándar; no reemplaza tales modalidades de tratamiento. MEDITOXIN no parece ser eficaz para mejorar el movimiento limitado de las articulaciones de modo permanente.
• Líneas glabelares En el estudio de ensayo clínico fase III, se excluyó a aquellos pacientes con historia de parálisis del nervio facial o síntomas de ptosis palpebral, historia de tratamiento de la zona glabelar como lifting facial e implante permanente o con cicatrices que pueden afectar los resultados del tratamiento, que no mejoran con el método físico ya que las líneas no se aplanan ni siquiera con las manos. Por este motivo, es preciso comunicar las advertencias pertinentes. El intervalo entre una administración de MEDITOXIN y otra no debe ser menor a 3 meses, en tanto que debe emplearse la dosis eficaz mínima.

Interacciones
• El efecto de la toxina botulínica puede verse potenciado por antibióticos aminoglucósidos u otros fármacos que interfieran con la transmisión neuromuscular, como por ejemplo los relajantes musculares del tipo tubocurarina. El uso continuo y concomitante de MEDITOXIN con aminoglucósidos o espectinomicina está contraindicado. Asimismo, debe ejercerse precaución en el uso de polimixina, tetraciclina o lincomicina en pacientes que reciben MEDITOXIN®.
• Se desconoce el efecto de administrar distintos serotipos de la neurotoxina botulínica al mismo tiempo o con un espacio de meses entre uno y otro. La debilidad muscular excesiva puede verse exacerbada por la administración de otra toxina botulínica antes de la resolución de los efectos de una toxina botulínica administrada previamente.

Embarazo y lactancia No se ha establecido la seguridad de este fármaco en mujeres embarazadas y madres nodrizas. Se ha demostrado que otras inyecciones de toxina botulínica producen abortos y otros efectos con dosis diarias de 0,125 U/kg/día y de 2 U/kg y más en pruebas con conejos; mientras que en ratas y ratones, no se observaron abortos ni otros efectos al inyectar hasta 4 U/kg de toxina botulínica. Se ha demostrado que las dosis de 8 y 16 U/kg en ratas y ratones se asocian con menor peso fetal y/u osificación retardada del hueso hioides, lo que puede ser reversible.

No se sabe si este fármaco se excreta en la leche humana. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, se deben tomar precauciones al administrar MEDITOXIN a madres nodrizas.

MEDITOXIN está contraindicado en el embarazo y la lactancia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MEDITOXIN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 U
(TOXINA CLOSTRIDIUM BOTULINUM TIPO A)

Uso pediátrico
Blefaroespasmo
No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en niños menores de 18 años. Parálisis cerebral infantil No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en niños mayores de 11 años.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales, destinados a evaluar el potencial carcinogénico de la toxina botulínica.

Sobredosis
Los signos y síntomas de sobredosis no son evidentes inmediatamente después de la inyección. En caso de inyección o ingestión oral accidental, la persona debe someterse a supervisión médica hasta por varias semanas, para detectar signos o síntomas de debilidad sistémica o parálisis muscular. Se encuentra disponible una antitoxina para casos en que se tiene conocimiento inmediato de una sobredosis o inyección errónea. La antitoxina no revierte los efectos de debilidad muscular inducidos por la toxina botulínica que ya han aparecido al administrarse dicha antitoxina.

Inmunogenicidad La presencia de anticuerpos neutralizantes de la toxina botulínica tipo A puede disminuir la eficacia de la terapia con toxina botulínica. En estudios clínicos, la reducción de la eficacia debida a protección de anticuerpos se observó en un paciente con blefaroespasmo que recibió 3 dosis de toxina botulínica en un período de 6 semanas, con un total de 92 U; y en varios pacientes con tortícolis que recibieron múltiples dosis de carácter experimental, con un total de 300 U en un período de 1 mes. Por tal razón, se debe administrar la menor dosis eficaz, con los intervalos más prolongados que resulten factibles entre inyecciones, de manera de minimizar la formación de anticuerpos.

Precauciones de uso
Los frascos no abiertos de MEDITOXIN deben almacenarse en un congelador (menos de 5°C) o un refrigerador (2~8°C). **Después de su reconstitución y utilización, MEDITOXIN debe eliminarse inmediatamente** ~~debe almacenarse en un refrigerador (2~8°C) hasta por 24 horas antes de su uso~~. Para una eliminación segura, los frascos no utilizados deben esterilizarse después de disolver el producto con una pequeña cantidad de agua. Los equipos empleados con el fármaco (jeringas, por ejemplo) también deben esterilizarse. El MEDITOXIN residual debe inactivarse con una solución diluida de hipoclorito (0,5%).

Información para los pacientes Es posible que los pacientes con blefaroespasmo hayan sido extremadamente sedentarios durante largo tiempo. Por ello, debe advertírseles que reinicien sus actividades lenta y cuidadosamente tras la administración de MEDITOXIN®. MEDITOXIN bloquea la unión de la transmisión neuromuscular a los sitios aceptores en los terminales nerviosos motores, ya que penetra en los terminales nerviosos e inhibe la liberación de acetilcolina. Al inyectarse en forma intramuscular y en dosis terapéuticas, MEDITOXIN produce una denervación química parcial del músculo, que se traduce en una reducción localizada de la actividad muscular. Asimismo, puede atrofiarse el músculo, puede observarse brote axonal y pueden desarrollarse receptores junturales adicionales de la acelticolina. Existe evidencia de que puede registrase reinervación del músculo, revirtiéndose así lentamente la denervación muscular causada por MEDITOXIN®.

La actividad paralizante de la toxina botulínica resulta eficaz en el alivio de la contracción anormal excesiva asociada con blefaroespasmo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MEDITOXIN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 U
(TOXINA CLOSTRIDIUM BOTULINUM TIPO A)

Almacenamiento
Los frascos liofilizados y no abiertos deben almacenarse en un congelador (menos de 5°C) o un refrigerador (2~8°C).

Presentación
MEDITOXIN se presenta en un frasco monodosis.

Vencimiento
La vida útil de MEDITOXIN alcanza a 36 meses desde la fecha de elaboración.

Referencias
1. J. K. C. Tsui. (1996) Botulinum Toxin as a Therapeutic Agent. Pharmacol. Ther. 72(1): 13-24.
2. Joseph A. M. Jr., Tina L., Shamina D., Basil P., Ramin M., Maria C. Y. (1996) Treatment choices of 119 patients with hemifacial spasm over 11 years. Clinical Neurology and Neurosurgery. 98: 213216.
3. Hyung-Dong Lee, Jae-Woo Jang.(1999) Management of Essential Blepharospasm : Botulinum Toxin A Treatment and Orbicularis Myectomy Operation. J. Koreaa Ophthalmol. 40(12): 32463252.
4. Alan B. S., Ross A. K. and Harrison A. S. (1985) Botulinum A Toxin Injection as a Treatment for Blepharospasm. Arch Ophthalmol. 103: 347-350.
5. Jean C., Harrison A. S. (1987) Botulinum Toxin for Benign Essential Blepharospasm, Hemifacial Spasm and Age-Related Lower Eyelid Entropion. Can. J. Neurol. Sci. 14: 42-45.
6. Bartley R. F., David C. M. (1986) Treatment of Facial Spasm with Botulinum Toxin. Ophthalmology. 93(7): 917-923.
7. Hanspreet K. K., Elbert H. M. (1990) Side Effects of the Use of Botulinum Toxin for Treatment of Benign Essential Blepharospasm and Hemifacial Spasm. Ophthalmic Surgery. 21(5): 335-338.
8. Price J., Farish S., Taylor H. and O'Day J. (1997) Blepharospasm and hemifacial spasm: Randomized trial to determine the most appropriate location for botulinum toxin injections. Ophthalmology. 104(5): 865-868.
9. Tang X., Wan X. (2000) Comparison of Botox® with a Chinese type A botulinum toxin. Chinese Medical Journal. 113(9): 794-798.
10 Mezaki T., Kaji R., Brin M. F., Hirota-Katayama M., Kubori T., Shimizu T. and Kimura J. (1999) Combined use of type A and F botulinum toxins for blepharospasm: A double-blind controlled trial. Movement Disorders. 14(6): 1017-1020.
11.Campos E. C., Bolzani R., Schiavi C., Liguori R. and Scarale M. E. (1999) Effect of injection sites of botulinum toxin for blepharospasm treatment: Statistical analysis. Neuro-Ophthalmology. 22(1): 17-23. 12. Birner R., Schnider R., Muller J., Wissel J., Fuchs I. And Auff E. (1999) Effectiveness of different therapies in spasmodic torticollis, blepharospasm, and hemifacial spasm. Subject ratings by patients. Nervenarzt. 70(10): 903-908.
13.Thussu A., Barman C. R. and Prabhakar S. (1999) Botulinum toxin treatment of hemifacial spasm and blepharospasm: Objective response evaluation. Neurology India. 47(3): 206-209.
14.Tucha O., Naumann M., Berg D., Alders G. L. and Lange K. W. (2001) Quality of life in patients with blepharospasm. Acta Neurologica Scandinavica. 103(1): 49-52.
15.Jost W. H., Kohl A. (2001) Botulinum toxin: Evidence-based medicine criteria in blepharospasm and hemifacial spasm. Journal of Neurology, Supplement. 248: 121- 124.

16. AdamovÐ B., AdamovÐ B., BednarØk J. and VohÐnka S. (2001) Treatment with botulinum toxin in patients with blepharospasm and hemifacial spasm. Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie. 64(3): 167-172.
17.Rollnik J. D., Matzke M., Wohlfarth K., Dengler R. and Bigalke H. (2000) Low-dose treatment of cervical dystonia, blepharospasm and facial hemispasm with albumindiluted botulinum toxin type a under EMG guidance. An open label study. European Neurology. 43(1): 9-12.
18. Jae-Chan Kim, Won-sik Kim, Bon-Sool Goo. (1992) The Clinical Study of the Effective Treatment of Blepharospasm and Hemifacial Spasm with Botulinum toxin A (Oculinum(R)) (2). J. Koreaa Ophthalmol. 33(1): 1-10.
19. Jae-Chan Kim, Rae-Sun Hong, Bon-Sool Goo. (1995) Delayed Tear Clearance Induced by Botulinum Toxin Injection in Essential Blepharospasm and Hemifacial Spasm. J. Koreaa Ophthalmol. 36(7): 1084-1092.
20. Bong-Hyun Kim, Chul-Hwa Song, Jae-Chan Kim. (1995) Effects of Botulinum Toxin Combined with Diltiazem on Blepharospasm and Hemifacial Spasm. J. Koreaa Ophthalmol. 36(10): 16431648.