FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REAGE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 UNIDADES

COMPOSICION:
Cada frasco-ampolla contiene:
Toxina Clostridium botulinum tipo A (Cepa CBFC26) 200 Unidades (U) *
Excipientes: ~~Albúmina sérica humana, cloruro de sodio.~~ **(según última fórmula aprobada en el registro sanitario)**

*Cada Unidad (U) de Reage corresponde a la dosis letal media (LD50) intraperitoneal calculada en ratones.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
09 MAY 2016
N° Ref.: MT691591/15
N° Registro: B-2379/14
Firma Profesional:

CLASIFICACION FARMACOLOGICA:
Relajante muscular. Agente de acción periférica.
Código ATC: M03AX01

FARMACOLOGIA:
La toxina botulínica tipo A bloquea la liberación de acetilcolina a nivel de las terminaciones nerviosas colinérgicas periféricas por escindir la SNAP-25 (Proteína Asociada a Sinaptosomas de 25 kDa), proteína de la membrana presináptica necesaria para que se produzca adecuadamente la fijación y liberación de acetilcolina de las vesículas situadas en las terminaciones nerviosas. Este proceso se lleva a cabo en tres pasos:

- *Unión*: es el primer paso del proceso, ocurre a través de la unión irreversible de la neurotoxina con los receptores colinérgicos presinápticos, vía la cadena pesada de 97 kDa sobre el axón terminal.
- *Internalización*: el segundo paso es la internalización de la toxina botulínica a través de endocitosis mediada por los receptores. Este proceso es independiente del calcio y parcialmente dependiente de la estimulación nerviosa. El pH bajo de las vesículas endocitócicas proporciona el medio ideal para que ocurran los cambios en la conformación de la estructura proteica, que permite que las cadenas ligera y pesada penetren en la capa lipídica, sitio en el cual forman canales iónicos, que se cree que participan en la translocación de la cadena ligera de la neurotoxina del endosoma hacia el citoplasma neuronal, mediante la reducción del puente disulfuro, que sirve de conexión entre ambas cadenas; el mecanismo preciso por el cual ocurre esto aún está en debate.
- *Bloqueo neuromuscular*: tercer y último paso, una vez translocada la cadena ligera y liberada dentro del medio intracelular, actúa mediante endopeptidasas dependientes del zinc, altamente específicas con actividad proteolítica, que dividen una o más de las proteínas SNARE de cada neurotoxina, inhibiendo el acoplamiento y la fusión entre las vesículas y los receptores, bloqueando así la liberación de acetilcolina.

Los signos clínicos se manifiestan a los 2-3 días, con un efecto máximo a las 5-6 semanas de la inyección.
Normalmente, la recuperación tras la inyección intramuscular se produce a las 12 semanas de la inyección a medida que las terminales nerviosas se ramifican y conectan nuevamente con las placas terminales.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REAGE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 UNIDADES

Estudio clínico:
Se realizó un estudio multicéntrico, controlado, randomizado, doble ciego, para evaluar la eficacia y seguridad de la toxina Clostridium botulinum tipo A test (elaborada por Hugel), comparado con la toxina Clostridium botulinum tipo A control (Botox®) en 196 pacientes adultos de 18 a 75 años de edad con blefaroespasmo (grupo test = 98 pacientes; grupo control = 98 pacientes). A ambos grupos se les administró la misma dosis total de 12,5 a 60 Unidades, por una vez. En el análisis de los efectos del tratamiento después de la administración (evaluación del parámetro principal a la 4ª semana) se encontró una tasa de eficacia de 98,95% para el grupo test (toxina botulínica tipo A de Hugel) versus 100,0% para el grupo control (Botox®).
En la prueba de no-inferioridad se encontró que el límite inferior del intervalo de confianza del 95% para [el grupo test - el grupo control] fue igual a -0,03%, lo cual excede el límite de no-inferioridad de -10%. Este resultado confirma que la tasa de eficacia de la toxina botulínica tipo A de Hugel no fue inferior a la del Botox®. Los efectos adversos más frecuentes fueron ojo seco, lagoftalmos, ptosis y ojo lloroso. No se observaron efectos adversos clínicamente significativos.

FARMACOCINETICA:
Dada la naturaleza de este producto, no se han llevado a cabo los estudios habituales de absorción, distribución, biotransformación y eliminación.

Estudios de distribución realizados en ratas muestran que tras su inyección, el complejo ^{125}I-neurotoxina botulínica A difunde lentamente por el músculo gemelo tibial, sufre un rápido metabolismo sistémico y se excreta vía urinaria. En el músculo, la cantidad de sustancia marcada se reduce hasta aproximadamente la mitad en aproximadamente 10 horas. En el punto de inyección, la radioactividad se une a grandes moléculas proteicas, mientras que en el plasma se une a moléculas pequeñas, lo que indica un rápido metabolismo sistémico del sustrato. En las 24 horas post inyección, el 60% de la radioactividad se excreta por la orina. Probablemente, la toxina se metaboliza mediante proteasas y los componentes moleculares se reciclan a través de los circuitos metabólicos normales.

Se cree que la distribución sistémica de las dosis terapéuticas de la toxina botulínica tipo A es muy pequeña.

INDICACIONES:
El uso de este medicamento está indicado en el tratamiento de:
- Blefaroespasmo **asociado con distonía incluyendo el blefaroespasmo benigno esencial o los problemas del VII par en pacientes** ≥ 18 años de edad.
- Espasticidad de las extremidades superiores en pacientes adultos, post accidente cerebrovascular. Para disminuir la gravedad del aumento del tono muscular en los flexores del codo (bíceps), flexores de la muñeca (flexor radial del carpo y flexor cubital del carpo),

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

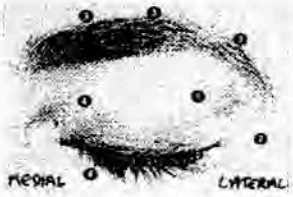
flexores de los dedos (flexor superficial de los dedos y flexor profundo de los dedos) y flexores del pulgar (aductor del pulgar y flexor largo del pulgar).
- Espasticidad focal asociada con la deformidad dinámica del pie equino producida por espasticidad en pacientes pediátricos ambulantes con parálisis cerebral, de 2 o más años de edad.
- Líneas glabelares: Mejoramiento temporal de la apariencia de líneas glabelares moderadas a severas asociadas con la actividad de los músculos corrugador y/o prócero en pacientes adultos de no más de 65 años de edad.

POSOLOGIA:
Vía de Administración: Intramuscular e intradérmica.

Este medicamento solamente deberá ser administrado por médicos especialistas y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario.

Las unidades de Reage son específicas de este preparado y no son intercambiables con otros preparados de toxina botulínica tipo A, a menos que la intercambiabilidad sea demostrada en un estudio clínico comparativo.

Dosis habitual en adultos:
Blefaroespasmo:
La toxina botulínica reconstituida se debe inyectar utilizando una aguja estéril calibre 27-30/ 0,40-0,30 mm. No se requiere guía electromiográfica.
La dosis inicial recomendada es 1,25 - 2,5 Unidades (volumen de 0,05 a 0,1 mL en cada sitio), inyectada en los músculos orbiculares medial y lateral del párpado superior del ojo y en el músculo orbicular lateral del párpado inferior del ojo. Si los espasmos interfieren con la visión también se pueden administrar inyecciones adicionales en la región de las cejas, en el músculo orbicular lateral y en la región facial superior. Evitando la inyección próxima al elevador palpebral superior se pueden reducir las complicaciones de ptosis. Evitando las inyecciones en la zona medial del párpado inferior y, por tanto, disminuyendo la difusión hacia el músculo oblicuo inferior, se pueden reducir posibles complicaciones de diplopía. Los gráficos que aparecen a continuación muestran los posibles puntos de inyección.



En general, el efecto inicial de las inyecciones se manifiesta durante los tres días siguientes y alcanza un máximo una o dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente tres meses, tras lo cual se puede repetir el procedimiento si fuera necesario. Al repetir el tratamiento, se puede aumentar la dosis hasta el doble si se considera insuficiente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

la respuesta al tratamiento inicial, usualmente definido como un efecto que no dura más de dos meses. Sin embargo, el beneficio derivado de inyectar más de 5,0 Unidades por sitio parece ser muy pequeño. La dosis inicial no debe exceder las 5 Unidades por ojo. Normalmente, no se obtiene un beneficio adicional aplicando el tratamiento con mayor frecuencia que cada tres meses.
En el tratamiento del blefaroespasmo la dosis total nunca debe exceder las 100 Unidades cada 12 semanas.
En caso de que el tratamiento no sea eficaz después de la primera sesión, es decir si después de un mes tras la inyección no se observa mejoría clínica significativa respecto a la situación inicial, se deberán tomar las siguientes medidas:

- Verificación clínica, que puede incluir un examen electromiográfico por el especialista, de la acción de la toxina en los músculos inyectados.
- Analizar las causas del fracaso, por ejemplo selección errónea del músculo a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección no adecuada, aparición de contractura fija, músculos antagonistas demasiado débiles, formación de anticuerpos neutralizantes frente a la toxina.
- Evaluar nuevamente si es adecuado el tratamiento con toxina botulínica tipo A.
- En ausencia de cualquier efecto indeseado como resultado de la primera sesión de tratamiento, aplicar una segunda sesión teniendo en cuenta lo siguiente: a) ajustar la dosis en base al análisis de falta de respuesta al tratamiento previo; b) utilizar guía electromiográfica y c) mantener un intervalo de tres meses entre ambas sesiones de tratamiento.
- En caso de que tras inyecciones repetidas no se observe la eficacia del tratamiento o disminuya el efecto, se deberán utilizar métodos de tratamiento alternativos.

Espasticidad de extremidades superiores secundaria a un accidente cerebrovascular:
Aguja recomendada: Aguja estéril de calibre 25, 27 ó 30. La longitud de la aguja se determina 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 la toxina botulínica y las áreas musculares inervadas, lo cual es especialmente útil en los músculos de mayor tamaño.

Dosis recomendada en adultos: 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 y de la respuesta del paciente al tratamiento previo.

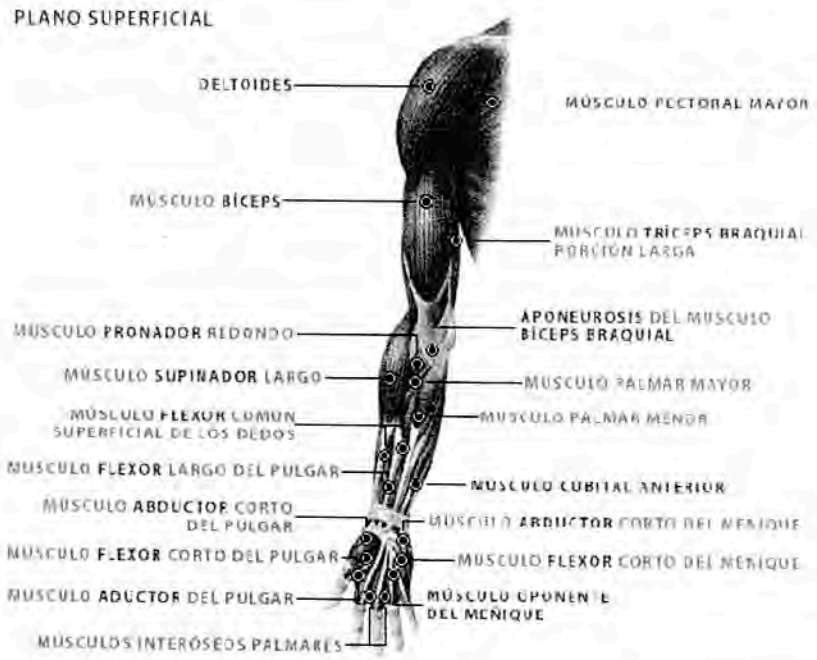
Se han administrado las siguientes dosis:

Sitio de inyección	***Dosis total; número de puntos de inyección***
Puño cerrado:	
Flexor profundo de los dedos	15-50 U;1-2 puntos de inyección

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REAGE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 UNIDADES

Flexor superficial de los dedos	15-50 U;1-2 puntos de inyección
Muñeca flexionada:	
Flexor radial del carpo	15-60 U;1-2 puntos de inyección
Flexor cubital del carpo	10-50 U;1-2 puntos de inyección
Codo flexionado:	
Biceps	100-200 U; Hasta 4 puntos de inyección
Pulgar en palma:	
Aductor del pulgar	0-10 U;1-2 puntos de inyección
Flexor largo del pulgar	0-20 U;1-2 puntos de inyección
Flexor corto del pulgar/oponente	0-10 U;1-2 puntos de inyección



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

Información adicional: La mejoría clínica del tono muscular se produce en las dos semanas siguientes a la administración del tratamiento, observándose el efecto máximo entre las cuatro y seis semanas. A criterio del médico, se podrá repetir las dosis, cuando haya disminuido el efecto de una inyección previa, pero no se recomienda a intervalos inferiores a 12 semanas. La dosis de toxina botulínica y la distribución de los músculos a inyectar pueden cambiar en cada reinyección según el grado y patrón de la espasticidad muscular. Se deberá administrar la mínima dosis efectiva.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REAGE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 UNIDADES

Dilución recomendada: 200 Unidades/4 mL o 100 Unidades/2 mL con solución inyectable de cloruro de sodio 0,9%, libre de preservantes (Tabla 1).
Generalmente al inicio se debe administrar la menor dosis recomendada, no más de 50 unidades por sitio. Un tamaño de aguja apropiado (p.ej., calibre 25 a 30) puede ser usado para los músculos superficiales y una aguja calibre 22 para la musculatura más profunda. Se recomienda la localización de los músculos involucrados con técnicas como la orientación con aguja electromiográfica o la estimulación nerviosa.

Espasticidad focal asociada con pie equino en pacientes pediátricos con parálisis cerebral:

Aguja recomendada: Aguja estéril de calibre 23-26 / 0,60-0,45 mm.

Guía de administración: Se administra la dosis dividida en dos inyecciones, una en la cabeza medial y otra en la lateral del músculo gastrocnemio (gemelos de la pantorrilla) afectado.

Dosis recomendada en niños de 2 o más años de edad:
Para tratar la hemiplejía: la dosis inicial recomendada es de 4 Unidades/kg de peso corporal en el miembro afectado.
Para tratar la diplejía: la dosis inicial recomendada es de 6 Unidades/kg de peso corporal dividida entre los miembros afectados.

Dosis total máxima: La dosis total no debe exceder 200 Unidades.

Información adicional: La mejoría clínica generalmente aparece durante las dos semanas siguientes a la inyección. La repetición de tratamiento se debe realizar cuando disminuya el efecto clínico de la inyección anterior, pero nunca con una frecuencia inferior a tres meses. Si es posible, se debe adaptar el régimen posológico para conseguir un intervalo de al menos seis meses entre las sesiones de tratamiento.

Líneas faciales superiores (líneas glabelares, patas de gallo y líneas frontales)
Se deben establecer regímenes de dosis individuales debido a que los niveles de dosis óptimos y la cantidad de sitios de inyección, por músculo pueden variar entre pacientes. El volumen de inyección recomendado por sitio de inyección es 0,1 mL.

Líneas glabelares:
Las líneas faciales glabelares se producen como resultado de la actividad de los músculos corrugador y orbicular del ojo. Estos músculos mueven el entrecejo en forma medial y los músculos próceros y depresor superciliar tiran la ceja desde abajo, lo que produce el "fruncimiento del ceño". La ubicación, tamaño y uso de los músculos varía marcadamente entre los individuos. Las líneas inducidas por expresiones faciales se producen en forma perpendicular a la dirección de los músculos faciales que se contraen.
Se determina la dosis eficaz para las líneas faciales mediante la observación general de la capacidad de los pacientes para activar los músculos superficiales inyectados.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REAGE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 UNIDADES

Con el fin de reducir la complicación de ptosis, se deben seguir los siguientes pasos:
- Evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior, particularmente en pacientes en que el complejo muscular depresor-superciliar es más grande.
- Las inyecciones al corrugador medio deben ser colocadas al menos 1 cm sobre el borde óseo supraorbital.
- Asegurar que el volumen/dosis inyectado es adecuado y cuando sea posible, mantener al mínimo.
- No inyectar la toxina botulínica tipo A a menos de 1 cm sobre la parte central de la ceja.

Forma de administración:
Reconstituir la toxina botulínica tipo A con solución de cloruro de sodio 0,9% sin preservantes, usando una aguja calibre 21, como se indica en la siguiente tabla de dilución:

Diluyente agregado a un frasco ampolla de 100 Unidades (solamente solución NaCl 0,9% estéril sin preservantes)	Dosis resultante Unidades/0,1 mL
2,5 mL	4 Unidades

Reemplazar la aguja calibre 21 por una calibre 30 e inyectar una dosis de 0,1 mL en 5 sitios diferentes, 2 en cada músculo corrugador y 1 en el músculo prócero, para una dosis total de 20 U. Comúnmente, las dosis iniciales de toxina botulínica tipo A inducen denervación química en los músculos inyectados 1 ó 2 días después de la inyección, aumentando en intensidad durante la primera semana.

Preparación y técnica de dilución:
Se recomienda llevar a cabo la reconstitución del frasco ampolla y la preparación de la jeringa sobre toallas de papel con recubrimiento plástico para recoger cualquier posible material vertido.
Previo a la inyección, reconstituir la toxina botulínica liofilizada con solución de cloruro de sodio 0,9%, estéril, sin preservantes.
Aspirar con una jeringa la cantidad apropiada de disolvente (ver la tabla de dilución a continuación).

Tabla 1: Instrucciones de dilución para el frasco ampolla de 50 U, 100 U y 200 U:

Diluyente * agregado a frasco-amp. de 50 U	Dosis Resultante (Unidades/0,1mL)	Diluyente * agregado a frasco-amp. de 100 U	Dosis Resultante (Unidades/0,1mL)	Diluyente * agregado a frasco-amp. de 200 U	Dosis Resultante (Unidades/0,1mL)
1 mL	5,0 U	1,0 mL	10,0 U	1 mL	20,0 U
2 mL	2,5 U	2,0 mL	5,0 U	2 mL	10,0 U
4 mL	1,25 U	4,0 mL	2,5 U	4 mL	5,0 U
		8,0 mL	1,25 U	8 mL	2,5 U
				10 mL	2 U

* Cloruro de Sodio inyectable 0,9% libre de preservante, solamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REAGE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 UNIDADES

Nota: Estas diluciones están calculadas para un volumen de inyección de 0,1 mL. Es posible disminuir o aumentar la dosis administrando un menor o mayor volumen - desde 0,05 mL (50% de disminución de la dosis) hasta 0,15 mL (50% de aumento de la dosis).

Debido a que la toxina botulínica tipo A se desnaturaliza por agitación violenta o formación de burbujas, el disolvente se debe inyectar suavemente en el frasco ampolla.
Deseche el frasco ampolla si el vacío no arrastra el disolvente hacia el interior del mismo.
Anote la fecha y la hora de reconstitución en el espacio de la etiqueta del frasco ampolla.
La toxina botulínica tipo A reconstituida es una solución transparente, incolora, libre de partículas visibles en suspensión. Antes de su utilización, todo producto de uso inyectable se debe inspeccionar visualmente por presencia de partículas visibles y cambio de color.
Una vez reconstituido, el producto debe ser administrado dentro de un período de 24 horas luego de su reconstitución. Durante este período de tiempo, la toxina botulínica reconstituida se debe almacenarse bajo refrigeración (entre 2°-8°C).
Este producto no contiene preservantes, o sea, es para un solo uso, por lo que se deberá desechar cualquier resto de solución no utilizada.

Eliminación de la solución reconstituida no utilizada:
Para una eliminación segura, a los frascos con remanente de toxina diluida se les debe agregar una pequeña cantidad de agua y a continuación someterlos a autoclavado. Todos los frascos ampollas y jeringas utilizadas y material vertido, etc. se deben someter a autoclavado, o la toxina residual se puede inactivar con una solución diluida de hipoclorito (0,5%) durante 5 minutos.
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se deberá realizar de acuerdo con las normativas locales.

CONTRAINDICACIONES:
- Antecedentes de hipersensibilidad a la toxina botulínica tipo A o a cualquiera de los componentes de la formulación.
- Presencia de infección en el (los) punto(s) de inyección propuesto(s).
- Embarazo y lactancia.
- Miastenia gravis.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:
- **Embarazo:**
  No se dispone de datos suficientes sobre el uso de la toxina botulínica tipo A en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en animales han mostrado que existe toxicidad. Se desconoce el riesgo potencial en humanos, por lo tanto, no se recomienda el uso de la toxina botulínica tipo A durante el embarazo.

- **Lactancia:**
  Se desconoce si la toxina botulínica tipo A se excreta por la leche materna, por lo que no se recomienda su uso durante la lactancia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REAGE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 UNIDADES

- **Pediatría:**
  La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años no se ha determinado **en todas las indicaciones aprobadas (Ver indicaciones aprobadas).**

- **Geriatría:**
  No se han realizado estudios adecuados en sujetos de 65 años o mayores. Aunque no se han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de mayor edad y los más jóvenes, la selección de la dosis para el paciente de mayor edad debe hacerse con precaución, usualmente comenzando con el límite inferior del rango de la dosis, considerando que existe una mayor frecuencia de la función hepática, renal o cardíaca disminuidas, enfermedades concomitantes u otras terapias con fármacos.

- Propagación distante del efecto de la toxina:
  Los datos de seguridad durante la postcomercialización de las toxinas botulínicas aprobadas sugieren que los efectos de la toxina botulínica pueden, en algunos casos, observarse fuera del sitio de aplicación de la inyección. Los síntomas son comparables con el mecanismo de acción de la toxina botulínica y pueden incluir astenia, debilitamiento muscular generalizado, diplopía, ptosis, disfagia, disfonía, disartria, incontinencia urinaria y problemas respiratorios. Estos síntomas se han reportaron dentro de las horas a semanas posteriores a la inyección. Las dificultades para tragar y respirar pueden poner en riesgo la vida y se han reportado casos de muerte relacionados con la propagación de los efectos de la toxina. El riesgo de los síntomas es probablemente mayor en los niños bajo tratamiento por espasticidad, pero los síntomas también pueden presentarse en adultos bajo tratamiento por espasticidad y otros trastornos, y en particular en aquellos pacientes con problemas médicos subyacentes que los predispondrían a estos síntomas. En usos no aprobados (con inclusión de la espasticidad infantil) y en indicaciones aprobadas, se han reportado síntomas comparables con la propagación del efecto de la toxina en dosis comparables con las dosis que se usan para tratamiento de la distonía cervical y en menores dosis. A los pacientes ~~o a los padres~~ se les debe advertir procurar atención médica inmediata si ocurren trastornos de la deglución, el habla o respiratorios.

- Antes de administrar la toxina botulínica tipo A es necesario conocer la anatomía relevante y cualquier alteración de la misma debida a intervenciones quirúrgicas previas.

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

- Aquellos pacientes con historia de trastornos neurológicos subyacentes, disfagia y/o aspiración, deben ser tratados con extrema precaución. Este tipo de pacientes debe ser tratado sólo si los beneficios superan los riesgos.

- Se han notificado raramente reacciones de hipersensibilidad graves y/o inmediatas que incluyen anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria, edema de tejidos blandos, y disnea. Algunas de estas reacciones se han descrito tras el uso de la toxina botulínica tipo A sola o junto con otros productos asociados a otras reacciones similares. Si se producen tales reacciones tras la inyección de la toxina botulínica tipo A se debe interrumpir e instituir inmediatamente un tratamiento médico apropiado, como epinefrina.

- Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden experimentar debilidad muscular exagerada. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes entre los que se incluyen dificultades para la deglución presentan un riesgo mayor de sufrir estas reacciones adversas. El medicamento que contiene toxina botulínica se debe utilizar bajo la supervisión de un especialista en estos pacientes y sólo se debe utilizar si se considera que el beneficio del tratamiento supera el riesgo. En los pacientes con antecedentes de disfagia y aspiración se deberán extremar las precauciones para dicho tratamiento.

- Las fluctuaciones del efecto clínico durante el uso repetido de la toxina botulínica tipo A (al igual que con todas las toxinas botulínicas) pueden ser debidas a los distintos procedimiento de reconstitución del frasco ampolla, intervalos de inyección, músculos inyectados y ligeras variaciones en los valores de potencia debidos al método biológico empleado.

- La formación de anticuerpos neutralizantes a la toxina botulínica tipo A puede reducir la eficacia del tratamiento, inactivando la actividad biológica de la toxina. Los resultados de algunos estudios sugieren que las inyecciones de toxina botulínica tipo A a intervalos más frecuentes o a dosis más altas pueden provocar una mayor incidencia en la formación de anticuerpos.

- Se deberá tener precaución al administrar la toxina botulínica tipo A cuando exista inflamación en el sitio de inyección propuesto o cuando exista excesiva debilidad o atrofia en el músculo diana. También se deberá tener precaución cuando se administre la toxina botulínica tipo A a pacientes con enfermedades neuropáticas motoras periféricas (p.ej., esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía motora).

- La toxina botulínica tipo A sólo se debería utilizar con extrema precaución y bajo estricta supervisión en pacientes con evidencia subclínica o clínica de trastornos de la transmisión neuromuscular, por ejemplo, miastenia gravis o síndrome de Eaton Lambert; estos pacientes pueden tener una sensibilidad aumentada a agentes como la toxina botulínica tipo

A, lo que puede dar lugar a una debilidad muscular excesiva. Los pacientes con trastornos neuromusculares pueden presentar un riesgo aumentado de efectos sistémicos clínicamente significativos entre los que se incluyen disfagia e insuficiencia respiratoria graves a las dosis terapéuticas típicas de toxina botulínica tipo A.

- Blefaroespasmo
  El parpadeo reducido debido a la inyección de toxina botulínica en el músculo orbicular puede conducir a una lesión corneal. Se debe comprobar cuidadosamente la sensibilidad de la córnea en aquellos ojos que hayan sido operados previamente, para no inyectar en la región del párpado inferior y evitar el ectropión.

  En pacientes con trastornos del nervio VII par, la reducción del parpadeo luego de la inyección de toxina botulínica en el músculo orbicular puede producir una exposición corneal grave, un defecto epitelial persistente y ulceración de la córnea. Se debe también tratar adecuadamente cualquier defecto epitelial; esto puede requerir el uso de gotas protectoras, pomadas, lentes de contacto blandos terapéuticos o cerrar el ojo mediante parches u otros medios.
  En los tejidos blandos del párpado se produce equimosis fácilmente; esto se puede reducir/minimizar aplicando presión en el sitio de inyección inmediatamente después de ésta.

- Espasticidad asociada con la parálisis cerebral infantil y espasticidad focal de miembro superior secundaria a un accidente cerebrovascular en adultos
  La toxina botulínica es un tratamiento de la espasticidad focal cuya eficacia sólo se ha estudiado en asociación con los regímenes habituales de cuidado de estos pacientes y no está indicado como sustitutivo de los mismos. No parece que la toxina botulínica sea eficaz para mejorar el grado de movilidad en articulaciones afectadas por una contractura fija.

  Se debe tener precaución al tratar a pacientes adultos con espasticidad secundaria a un accidente cerebrovascular que puedan tener un mayor riesgo de caídas.

  Se han notificado espontáneamente algunos casos de muerte (a veces asociada con neumonía por aspiración) y posible diseminación a distancia de la toxina en pacientes pediátricos con comorbilidades, predominantemente con parálisis cerebral tras el tratamiento con toxina botulínica.

  Bronquitis e infecciones del tracto respiratorio superior en pacientes tratados por espasticidad:
  Se han informado casos de bronquitis como reacción adversa más frecuente, en los pacientes tratados con la toxina botulínica (3%) por espasticidad de miembro superior versus placebo (1%). En pacientes con función pulmonar reducida tratados por espasticidad de miembro superior, se han reportado infecciones del tracto respiratorio superior como reacción adversa más frecuente, toxina botulínica (11%, con una dosis total de 360 Unidades) versus placebo (6%).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

- Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica, se deberá tener precaución cuando se trate a pacientes con riesgo de glaucoma de ángulo cerrado.

- Este producto contiene albúmina sérica humana. Cuando se administran medicamentos preparados a partir de suero o plasma humanos no se puede descartar completamente la posibilidad de enfermedades infecciosas causadas por la transmisión de agentes infecciosos. Para reducir el riesgo de transmisión de los mismos, se aplican controles estrictos en la selección de los donantes de sangre y sus donaciones tomando las precauciones adecuadas y se incluyen procedimientos de inactivación de virus en los procesos de producción.

- Como con cualquier otra inyección, puede producirse una lesión asociada al procedimiento de inoculación. Una inyección puede dar lugar a una infección, dolor, inflamación, parestesia, hipoestesia, hinchazón, edema, eritema y/o hemorragia/ hematoma localizados. El dolor asociado al pinchazo con la aguja y/ ansiedad puede dar lugar a respuestas vasovagales, p. ej., síncope, hipotensión, etc. Se debe tener cuidado al realizar inyecciones cerca de estructuras anatómicas vulnerables.

- Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinarias
  No se puede predecir a priori los efectos de la toxina botulínica sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. Sus efectos sólo se pueden evaluar después del tratamiento.

INTERACCIONES:
El efecto de la toxina botulínica se puede ver potenciado por los antibióticos aminoglucósidos, espectinomicina o por otros medicamentos que interfieren en la transmisión neuromuscular, como los relajantes musculares del tipo de la tubocuranina. Por lo tanto, los pacientes que reciben tratamiento concomitante deben ser cuidadosamente monitoreados.

El uso de medicamentos anticolinérgicos después de la administración de toxina botulínica tipo A, puede potenciar los efectos anticolinérgicos sistémicos.

El efecto de administrar diferentes serotipos de neurotoxina botulínica al mismo tiempo o con un intervalo de varios meses es desconocido. La excesiva debilidad neuromuscular se puede exacerbar con la administración de otra toxina botulínica antes de la resolución de los efectos una toxina botulínica previamente administrada.

La debilidad excesiva neuromuscular también se puede exacerbar con la aplicación de un relajante muscular antes o después de la toxina botulínica tipo A.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REAGE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 UNIDADES

REACCIONES ADVERSAS:
En general, las reacciones adversas se producen en los días siguientes a la inyección y son transitorias.
En casos aislados las reacciones adversas pueden tener una duración de varios meses o más.
La debilidad local es la acción farmacológicamente esperada de la toxina botulínica en el tejido muscular.
Al igual que con la administración de cualquier inyección, puede aparecer dolor localizado, sensibilidad y/o contusión-equimosis en el lugar de la aplicación de la misma. Se han notificado también casos de fiebre y síndrome gripal tras inyecciones de toxina botulínica.

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

En base a la experiencia en los estudios clínicos, la frecuencia de aparición de reacciones adversas por indicación es la siguiente:
La frecuencia se define de la siguiente forma: Muy frecuentes (> 1/10); Frecuentes (>1/100, <1/10); Poco frecuentes (>1/1000, <1/100); Raras (>1/10000, <1/1000); Muy raras (<1/10000).

Blefaroespasmo
***Trastornos del sistema nervioso*:**
Poco frecuentes: Cansancio, paresia facial y parálisis facial.
***Trastornos oculares*:**

Muy frecuentes:	Ptosis del párpado
Frecuentes:	Queratitis punctata, lagoftalmos, ojo seco, fotofobia y aumento del lagrimeo.
Poco frecuentes:	Queratitis ectropión, diplopía, entropión, trastorno visual y visión borrosa.
Raras:	Edema de párpado.
Muy raras:	Queratitis ulcerativa, defecto del epitelio corneal, úlcera corneal.

***Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*:**

Frecuentes:	Equimosis.
Poco frecuentes:	Erupción cutánea, dermatitis.

***Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*:**

Frecuentes:	Irritación y edema facial.
Poco frecuentes:	Fatiga-cansancio.

Espasticidad focal asociada con parálisis infantil:
***Infecciones e infestaciones*:**
Muy frecuentes: Infección vírica, infección de oído.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Trastornos del sistema nervioso:
Frecuentes: Erupción cutánea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Frecuentes: Erupción cutánea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:
Frecuentes: Mialgia, debilidad muscular, dolor en la extremidad.

Trastornos renales y urinarios:
Frecuentes: Incontinencia urinaria.

Lesiones traumáticas, Intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:
Frecuentes: Caídas.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Frecuentes: Malestar, dolor en el sitio de la inyección y astenia.

Espasticidad del miembro superior secundario a un accidente cerebro vascular:
Trastornos psiquiátricos:
Poco frecuentes: Depresión, insomnio.

Trastornos del sistema nervioso:
Frecuentes: Hipertonía.
Poco frecuentes: Hipoestesia, dolor de cabeza, parestesia, falta de coordinación, amnesia.

Trastornos del oído y del laberinto:
Poco frecuentes: Vértigo.

Trastornos vasculares:
Poco frecuentes: Hipotensión orteostática.

Trastornos gastrointestinales:
Poco frecuentes: Náuseas, parestesia oral.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Frecuentes: Equimosis, púrpura.
Poco frecuentes: Dermatitis, prurito, erupción cutánea.

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo:
Frecuentes: Dolor en extremidades, debilidad muscular.
Poco frecuentes: Artralgia, bursitis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Frecuentes: Dolor en el punto de inyección, pirexia, síndrome gripal, hemorragia, irritación en el lugar de la inyección.

Poco frecuentes: Astenia, dolor, hipersensibilidad en el punto de inyección, malestar, edema periférico.

~~***Uso cosmético no terapéutico:***~~
~~Información general: Por tratarse del mismo producto, los efectos adversos asociados al uso terapéutico de la toxina botulínica tipo A, también pueden producirse con el uso cosmético. Específicamente, con el uso cosmético se han informado las siguientes reacciones adversas:~~

Líneas glabelares

Muy frecuentes: Dolor de cabeza, infección respiratoria, síndrome tipo gripal, blefaroptosis y náuseas.

Frecuentes (<3%): Dolor facial, eritema en el sitio de la inyección, parestesia y debilidad muscular.

Mientras que la debilidad local en el músculo inyectado es representativa de la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica, la debilidad de los músculos adyacentes puede ocurrir como resultado de la difusión de la toxina. Se cree que estos eventos están asociados y que ocurren dentro de la primera semana. Los eventos son generalmente transitorios pero pueden durar varios meses o más.

SOBREDOSIS:

No se ha descrito ningún caso de toxicidad sistémica como consecuencia de la inyección accidental o ingestión de toxina botulínica tipo A. Los signos de sobredosificación no son aparentes inmediatamente después de la inyección. En caso de inyección o ingestión accidental se debe someter al paciente a supervisión médica durante varios días para detectar posibles signos y síntomas de debilidad sistémica o parálisis muscular.

Aquellos pacientes que muestren síntomas de intoxicación por toxina botulínica tipo A (debilidad generalizada, ptosis, diplopía, alteraciones del habla y de la deglución, o paresia de los músculos respiratorios) deben ser hospitalizados.
Al aumentar la dosis, se produce parálisis muscular profunda y generalizada. En caso de que se vea afectada la musculatura de la orofaringe y el esófago, se puede producir aspiración que puede llevar al paciente a sufrir una neumonía por aspiración. En caso que se paralicen los músculos respiratorios, será necesario proceder a entubar y aplicar respiración asistida hasta la recuperación.

PRESENTACION:

Envase con xx frascos ampolla.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REAGE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 UNIDADES

ALMACENAMIENTO:

Almacenar bajo refrigeración (entre ~~2°C y 8~~ **X** **(según lo autorizado en el registro sanitario)**°C). No congelar.

Mantener fuera del alcance de los niños.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REAGE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 UNIDADES

BIBLIOGRAFIA

- AEMPS, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Ficha Técnica BOTOX 200 Unidades Allergan polvo para solución inyectable. Revisada el 08/2014 http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs//ft/72377/FT_72377.pdf

- AEMPS, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Prospecto BOTOX 200 Unidades Allergan polvo para solución inyectable. Revisada el 08/2014 http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs//p/72377/P_72377.pdf

- FDA, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Drugs@FDA, Approved Drug Products, Label Information, BOTOX (onabotulinumtoxin A) for injection, Revised on 17/April/2015. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/103000s5282lbl.pdf

- FDA, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Drugs@FDA, Approved Drug Products, Label Information, BOTOX COSMETIC (onabotulinumtoxin A) for injection, Revised on 31/07/2009. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/103000s5109s5210lbl.pdf

- "Resolución Exenta N° 794 del 10/02/2009, "Establece incluir información en los folletos de información al profesional y al paciente de los productos farmacéuticos que contienen toxina botulínica tipo A o toxina botulínica tipo B como principio activo".

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL