

FICHA TÉCNICA

REAGE®

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO:

REAGE 100U (Toxina botulínica tipo A de *Clostridium botulinum*) Polvo para solución inyectable

REAGE 200U (Toxina botulínica tipo A de *Clostridium botulinum*) Polvo para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:

REAGE 100U Polvo para solución inyectable

Cada vial contiene:

Principio activo: Toxina botulínica tipo A de *Clostridium botulinum* (cepa CBFC26) 100 unidades (U)

Estabilizante: Albúmina sérica humana 0.5mg

Agente isotónico: Cloruro de sodio 0.9mg

REAGE 200U Polvo para solución inyectable

Cada vial contiene:

Principio activo: Toxina botulínica tipo A de *Clostridium botulinum* (cepa CBFC26) 200 unidades (U)

Estabilizante: Albúmina sérica humana 1.0 mg

Agente isotónico: Cloruro de sodio 1.8mg

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.

4. INFORMACIÓN CLÍNICA:

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento del blefaroespasma esencial benigno en pacientes adultos de 18 años o mayores.
- Mejora temporal de la apariencia de las líneas glabellares moderadas a severas asociadas con la actividad de los músculos corrugador y/o prócero en pacientes adultos entre 18 y 65 años.
- Espasticidad muscular: tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores después de un accidente cerebrovascular en pacientes adultos de 20 años a más.
- Tratamiento de pacientes pediátricos con parálisis cerebral de 2 años o más con deformidad dinámica del pie equino producida por espasticidad.
- Mejora temporal de las líneas del canto lateral (líneas de patas de gallo) que van de moderadas a graves asociadas con la actividad de los músculos orbiculares de los ojos en pacientes adultos entre 19 y 65 años.

4.2 Posología y forma de administración

4.2.1 Blefaroespasma

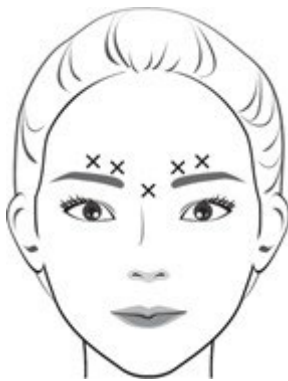
Para el blefaroespasma, el medicamento reconstituido (consulte la tabla de dilución) se inyecta con una aguja estéril de calibre 27-30 sin guía electromiográfica. La dosis inicial recomendada es 1.25 - 2.5 U (volumen de 0.05 a 0.1 mL en cada sitio), inyectada en los músculos orbiculares medial y lateral del párpado superior del ojo y en el músculo orbicular lateral del párpado inferior del ojo. La primera dosis de la inyección suele hacer efecto en tres días, y su máxima eficacia se alcanza entre una y dos semanas. Cada tratamiento dura aproximadamente tres meses, tras lo cual se puede repetir este procedimiento si fuera necesario. Si se considera que la dosis inicial no es suficientemente eficaz (generalmente se define como la ausencia de efecto durante más de 2 meses),

la dosis puede aumentarse hasta 2 veces durante el periodo de repetición del tratamiento. Sin embargo, parece que la inyección de más de 5.0 U por sitio aporta pocos beneficios. Puede producirse cierta tolerancia si las inyecciones se administran con una frecuencia superior a tres meses para tratar el blefaroespasmó, pero rara vez es permanente. La dosis acumulada en un periodo de 30 días no debe exceder las 200 U.

4.2.2 Líneas glabellares

En el caso de REAGE 100U, reconstituir a 100 U/2.5 mL (4 U/0.1 mL) con solución salina estéril al 0.9% sin preservantes. Con una aguja de calibre 30, 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.

En el caso de REAGE 200U, reconstituir a 200 U/5.0 mL (4 U/0.1 mL) con solución salina estéril al 0.9% sin preservantes. Con una aguja de calibre 30, 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.



Con el fin de reducir la complicación de ptosis, evitar las inyecciones cerca del músculo elevador del párpado 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.

Las inyecciones se deben administrar con cuidado para evitar una inyección intravascular. Antes de la inyección, se puede colocar con firmeza el dedo pulgar o índice bajo el arco superciliar para evitar el derrame del medicamento a esa zona. La aguja debe orientarse en dirección superior y medial durante la inyección y la dosis debe ser precisa.

El músculo corrugador y el músculo orbicular de los párpados se mueven en el centro de la frente para crear las arrugas del entrecejo. Los músculos próceros y depresor superciliar tiran la ceja desde abajo. Estos músculos producen el ceño fruncido o líneas glabellares. Dado que la ubicación, tamaño y uso de los músculos varían de una persona a otra, se determina la dosis eficaz mediante la observación general de la capacidad de los pacientes para activar los músculos superficiales inyectados.

El efecto terapéutico de este medicamento sobre las líneas glabellares dura aproximadamente de 3 a 4 meses. La seguridad y eficacia de la administración frecuente de este medicamento no ha sido evaluada clínicamente y no se recomienda.

4.2.3 Espasticidad muscular

La dosis exacta y el número de sitios de inyección pueden variar dependiendo del 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.

La mejoría clínica del tono muscular se observó entre 3 y 5 semanas después de la inyección.

Las dosis administradas en los ensayos clínicos fueron las siguientes:

Sitio de inyección	Dosis total	Número de sitios de aplicación
Muñeca flexionada Flexor radial del carpo Flexor cubital del carpo	15-60 U 10-50 U	1-2 sitios de inyección 1-2 sitios de inyección
Puño cerrado Flexor superficial de los dedos Flexor profundo de los dedos	15-50 U 15-50 U	1-2 sitios de inyección 1-2 sitios de inyección
Codo flexionado Bíceps	100-200 U	Hasta 4 sitios de inyección

En los ensayos clínicos, la dosis no superó un máximo de 360 U y se inyectó en cada músculo por separado.

Se utilizó una aguja estéril de calibre 24-30, con la longitud adecuada en función de la profundidad y localización del músculo. La electroestimulación, electromiografía o ecografía pueden ser útiles para localizar los músculos afectados.

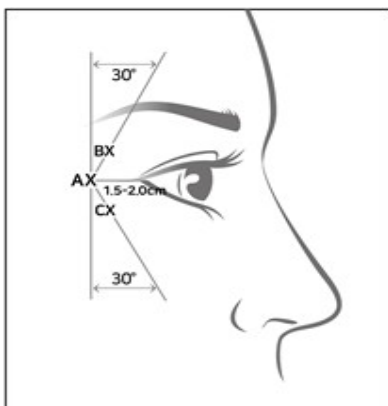
4.2.4 *Espasticidad focal asociada con pie equino en pacientes pediátricos con parálisis cerebral*

Se administra en las cabezas medial y lateral del músculo gastrocnemio. En la diplejía, se administra una dosis total de 6 U/kg de peso corporal entre los miembros afectados, dividida en 3 U/kg en cada uno; en la hemiplejía, se administra una dosis total de 4 U/kg de peso corporal en el miembro afectado. La dosis máxima no debe superar las 200 U por inyección y el paciente debe ser monitorizado durante 30 minutos después de la inyección para comprobar si se producen reacciones adversas agudas.

4.2.5 *Líneas cantales laterales (“patas de gallo”)*

Las líneas cantales laterales están causadas principalmente por la actividad del músculo orbicular de los ojos, que se utiliza para parpadear o cerrar los ojos. La fuerte contracción de los músculos orbiculares crea un pliegue externo en forma de abanico (“patas de gallo”) que comienza en los ángulos exteriores del ojo. La distribución de estos pliegues en forma de abanico varía de un paciente a otro.

Inyectar 0.1 mL (4 U) en 3 puntos por lado (6 puntos de inyección en total) en la cara externa del músculo orbicular.



Como se muestra en la figura, el primer punto de inyección es el reborde orbitario, al menos a 1.5-2.0 cm del canto lateral hacia la sien (punto marcado como AX). A continuación, aplicar a 1.0-1.5 cm del primer punto de inyección, aproximadamente 30 grados hacia dentro, por encima y por debajo del punto (marcado como BX, CX), respectivamente. Se evaluaron la seguridad y la eficacia en la mejora de las líneas cantales laterales (“patas de gallo”) con una dosis única durante 16 semanas.

Forma de administración:

Vía intramuscular

Precauciones para la administración

Para reconstituir este medicamento liofilizado, utilice una solución salina estéril sin preservantes. La inyección de cloruro de sodio al 0.9% es el diluyente recomendado. Añadir la cantidad adecuada de diluyente a una jeringa de tamaño adecuado. Debido a que este medicamento se desnaturaliza por agitación violenta o formación de burbujas, el diluyente debe inyectarse suavemente en el vial. Desechar el vial si el vacío no arrastra el diluyente hacia el interior de este. Registrar la fecha y hora de la reconstitución en la etiqueta y administrar dentro de las 24 horas posteriores a la reconstitución. La solución reconstituida debe almacenarse bajo refrigeración (2-8 °C). Una vez reconstituido, el medicamento debe ser transparente, incoloro y libre de partículas visibles. Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración. Debido a que este medicamento y el diluyente no contienen preservantes, no utilice un mismo vial para más de un paciente.

Tabla de dilución

Diluyente agregado (Cloruro de sodio al 0.9% solución inyectable)	Dosis resultante (U/0.1 mL)
1.0 mL	10.0 U
2.0 mL	5.0 U
4.0 mL	2.5 U
8.0 mL	1.25 U

Precaución: Estas diluciones se calculan para un volumen de inyección de 0.1 mL. También es posible aumentar y disminuir la dosis administrando un volumen de inyección desde 0.05 mL (disminución del 50% de la dosis) a 0.15 mL (aumento del 50% de la dosis).

4.3 Contraindicaciones

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los ingredientes de este medicamento.
- Los pacientes con trastornos sistémicos en la unión neuromuscular (por ejemplo, miastenia gravis, síndrome de Lambert-Eaton, esclerosis lateral amiotrófica) pueden experimentar relajación muscular, lo que puede empeorar su estado.
- Mujeres en estado de gestación, mujeres que podrían estar embarazadas y madres en periodo de lactancia.

4.4 Advertencias especiales y precauciones de empleo

4.4.1 Advertencias especiales

El principio activo de este medicamento es la Toxina Botulínica Tipo A, producida por la bacteria *Clostridium botulinum*, por lo que se debe conocer las precauciones de uso y observar estrictamente el uso y posología. El médico que administre este medicamento debe conocer en profundidad la

anatomía neuromuscular y periocular implicada, los cambios anatómicos de una cirugía previa y la electromiografía estándar.

No exceder la dosis y frecuencia de administración recomendadas.

- A. Propagación a distancia de los efectos de la toxina: La toxina botulínica puede propagarse desde el sitio de la inyección a otras áreas, causando botulismo. Los síntomas pueden incluir debilidad muscular repentina, fatiga, pérdida de energía, dificultad para hablar, incontinencia urinaria, disnea, disfagia, visión doble, visión borrosa y ptosis palpebral. Síntomas como la disnea y disfagia pueden poner en peligro la vida, y se han notificado muertes debidas a la propagación de la toxina. Los niños tratados por la parálisis cerebral espástica se encuentran particularmente en situación de riesgo. Sin embargo, los adultos que han sido tratados por parálisis cerebral espástica u otras afecciones pueden presentar los mismos síntomas. Las reacciones adversas mencionadas se produjeron a la dosis indicada y a dosis inferiores para el tratamiento de la distonía cervical.
- B. Hipersensibilidad: Se han notificado raramente reacciones de hipersensibilidad graves o inmediatas con otros medicamentos a base de la toxina botulínica. Estas reacciones incluyen anafilaxia, urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Un ejemplo de anafilaxia fue causado por el uso de lidocaína como disolvente, y no se identificó de forma fiable el agente causante. Si se produce una reacción de este tipo después de la administración de este medicamento, interrumpir la administración e instituir inmediatamente un tratamiento médico apropiado.
- C. Trastornos neuromusculares preexistentes: Los pacientes con enfermedades neuropáticas motoras periféricas (por ejemplo, esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía motora) o trastornos en la unión neuromuscular (por ejemplo, miastenia gravis o síndrome de Lambert-Eaton) pueden tener un mayor riesgo de reacciones sistémicas clínicamente significativas incluyendo disfagia grave y compromiso respiratorio a dosis típicas de la inyección de la toxina botulínica. La literatura clínica de otros preparados de la toxina botulínica ha notificado raramente reacciones graves de hipersensibilidad a los efectos sistémicos de dosis habituales de la toxina botulínica en pacientes con enfermedad neuromuscular conocida o no identificada. En algunos de estos casos, la disfagia ha durado varios meses y requirió la colocación de una sonda de alimentación gástrica.
- D. Disfagia: La disfagia es una reacción adversa frecuentemente notificada con frecuencia en el tratamiento de pacientes con distonía cervical con cualquier toxina botulínica. En estos pacientes, hay notificaciones de casos raros de disfagia lo suficientemente grave como para justificar la inserción de una sonda de alimentación gástrica. Se ha notificado un caso de muerte tras la aparición de disfagia, que evolucionó a neumonía por aspiración.
- E. Raramente se han notificado reacciones adversas cardiovasculares, incluyendo arritmias e infarto de miocardio, con la administración de otros medicamentos de la toxina botulínica, y algunos han sido fatales. Algunos de estos pacientes habían tenido previamente factores de riesgo, incluyendo enfermedad cardiovascular.
- F. Al igual que ocurre con otros medicamentos a base de la toxina botulínica, el uso de este medicamento en el tratamiento del estrabismo puede provocar hemorragias oculares del segmento posterior que pongan en peligro la circulación retiniana debido a la penetración de la aguja en el área periocular. Se recomienda usar instrumentación adecuada para reducir la presión en el área afectada. También hay casos de penetración de la aguja en el globo ocular. Para diagnosticar esta situación debe utilizarse el método de la gonioscopia. Puede inducir la parálisis de uno o más músculos extraoculares, causando desorientación espacial, visión doble y visión borrosa. Estos síntomas pueden aliviarse cubriendo el ojo afectado.
- G. Blefaroespasmos: Después de la inyección de preparados de la toxina botulínica en el músculo orbicular, especialmente en pacientes con trastorno del séptimo nervio, la reducción del parpadeo

puede resultar en exposición corneal, defectos epiteliales persistentes y ulceración de la córnea. Este efecto dio lugar a un caso de perforación de la córnea en un ojo afectado por una lesión de la cámara anterior que requirió un trasplante de córnea, lo que ha ocurrido con otros preparados de la toxina botulínica. Debe realizarse una evaluación cuidadosa de la sensibilidad corneal en pacientes con antecedentes de cirugía previa, y evitar las inyecciones en el párpado inferior puede reducir el riesgo de ectropión. Cualquier defecto epitelial corneal requiere un tratamiento exhaustivo. El tratamiento puede incluir gotas oculares protectoras, pomadas, lentes blandas terapéuticas o cubrir el ojo con un parche ocular u otros medios.

- H. No intercambiabilidad: Debido a que las diferentes preparaciones de la toxina botulínica pueden contener diferentes cantidades de toxina, las unidades de un producto NO se pueden convertir en unidades de otro producto.
- I. Inyecciones en o alrededor de estructuras anatómicas sensibles: Debe tenerse precaución al inyectar en o alrededor de estructuras anatómicamente sensibles. Se han notificado reacciones adversas graves, incluso mortales, con otros preparados de la toxina botulínica cuando se inyectan en las glándulas salivales, boca, lengua y faringe, esófago y estómago. Algunos pacientes presentaban disfagia preexistente o debilidad significativa (no se ha establecido la seguridad y eficacia de estas inyecciones para estas indicaciones). Se han notificado casos de neumotórax relacionado con la inyección de otros preparados de la toxina botulínica en la región torácica. Se debe tener precaución cuando se inyecta cerca del pulmón, especialmente en el ápice de los pulmones.
- J. Efecto sobre la función pulmonar al tratar la espasticidad de las extremidades superiores o la hiperactividad neurógena del detrusor en pacientes adultos con trastornos respiratorios: Se ha notificado disminución de la función pulmonar (disminución de la capacidad vital forzada [CVF] $\geq 15\%$) e infecciones del tracto respiratorio superior con otros preparados de la toxina botulínica en pacientes con espasticidad de las extremidades superiores con afectación respiratoria con mayor frecuencia que con placebo, y disminución de la función pulmonar (disminución de la capacidad vital forzada [CVF] $\geq 15\%$) con otros preparados de la toxina botulínica en pacientes con hiperactividad neurógena del detrusor con afectación respiratoria.
- K. Bronquitis e infección del tracto respiratorio superior en adultos en tratamiento por espasticidad de las extremidades superiores: Entre los pacientes tratados por espasticidad de las extremidades superiores, se notificó bronquitis con mayor frecuencia en las diferentes formulaciones de la toxina botulínica que en el grupo placebo. Al tratar la espasticidad de las extremidades superiores en pacientes con función pulmonar reducida, se notificaron con mayor frecuencia infecciones concomitantes en las diferentes formulaciones de la toxina botulínica que en el grupo placebo.

4.4.2 Reage debe administrarse cuidadosamente a los siguientes pacientes:

- A. Los pacientes que toman relajantes musculares (por ejemplo, cloruro de tubocurarina, dantroleno sódico) pueden experimentar un aumento de la actividad relajante muscular o una mayor incidencia de disfagia.
- B. Los pacientes en tratamiento con clorhidrato de espectinomicina, antibióticos aminoglucósidos (sulfato de gentamicina, sulfato de neomicina, etc.), antibióticos polipeptídicos (sulfato de polimixina B, etc.), antibióticos tetraciclínicos, lincosamidas, relajantes musculares (baclofeno, etc.), agentes anticolinérgicos (bromuro de butilescopolamina, clorhidrato de trihexifenidilo, etc.), benzodiazepinas y agentes similares (diazepam, etizolam, etc.), agentes benzamídicos (clorhidrato de tioprida, sulpirida, etc.) y medicamentos con actividad relajante muscular podrían potenciar la relajación muscular o aumentar el riesgo de disfagia.

4.4.3 Precauciones generales

- A. Este medicamento contiene albúmina humana, que procede de la sangre humana. No se pueden

excluir por completo las enfermedades infecciosas causadas por la transferencia de agentes infecciosos al administrar los medicamentos fabricados con derivados de la sangre o plasma humano. Esto también puede aplicarse a agentes patógenos desconocidos a la fecha. Para reducir el riesgo de transmisión de estos agentes infecciosos, el cribado del donante o de los sitios de donación se realizan mediante medidas adecuadas en el proceso de fabricación que incluyen la eliminación y/o inactivación de agentes infecciosos.

- B. El efecto de este medicamento sobre la capacidad para manejar maquinaria o conducir vehículos no es predecible debido a la naturaleza de las afecciones que se está tratando.
- C. Líneas glabellares/líneas cantales (líneas alrededor de los ojos): Pacientes con síntomas de parálisis facial o ptosis; pacientes con infecciones, enfermedades cutáneas o cicatrices en el sitio de la inyección; pacientes sometidos a aumento de tejidos o levantamiento de cejas, rejuvenecimiento de la piel u otros tratamientos de cirugía plástica facial, o pacientes físicamente incapaces de lograr una mejoría adecuada de las líneas de expresión glabellares/líneas cantales laterales (patas de gallo), cuando las líneas no se aplanan al extenderlas con la mano, fueron excluidos del estudio de fase III y deben ser tratados con precaución. El intervalo entre inyecciones de este medicamento no debe ser más frecuente que de 3 meses, y debe utilizarse la dosis mínima eficaz.
- D. Espasticidad muscular: Los preparados de la toxina botulínica sólo se utilizan para el tratamiento de la espasticidad localizada que se ha estudiado en asociación con el tratamiento convencional estándar. Los preparados de la toxina botulínica no son eficaces para mejorar la amplitud de movimiento en las articulaciones afectadas por espasmos fijos y contracturas que permanecen en un estado contraído.
- E. Parálisis cerebral pediátrica: Los preparados de la toxina botulínica son tratamientos localizados de la espasticidad que se han estudiado junto con terapias estándares y no sustituyen a estas modalidades de tratamiento. Es poco probable que los preparados de la toxina botulínica sean eficaces para mejorar el movimiento en articulaciones que están permanentemente espásticas y contraídas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- El efecto de la toxina botulínica puede verse potenciado por antibióticos aminoglucósidos o medicamentos que interfieren en la transmisión muscular y nerviosa (relajantes musculares con tubocurarina). El uso concomitante continuado con antibióticos aminoglucósidos o espectinomina está contraindicado.
- El uso de polimixina, tetraciclina y lincomicina se debe utilizar con precaución en pacientes que reciben este medicamento.
- Se desconoce el efecto de la administración de otros serotipos de neurotoxina botulínica al mismo tiempo o en el plazo de unos meses. El tratamiento de otras toxinas botulínicas antes de que desaparezcan los efectos de la toxina botulínica previamente administrada puede provocar un deterioro excesivo en la debilidad muscular.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de este medicamento durante el embarazo. En un estudio de ajuste de dosis en ratas preñadas, la administración diaria por vía muscular de 1, 4 y 8 U/kg/día durante 12 días, correspondientes al periodo de organogénesis en ratas preñadas (días de gestación 5 a 16), mostró una dosis sin reacciones adversas (NOAEL) para la madre y el feto de menos de 1 U/kg/día. Sin embargo, dosis de 4 U/kg/día o más resultaron en una disminución del consumo de alimentos, inhibición del aumento de peso y reducción del peso absoluto de órganos como las glándulas mamarias, bazo, riñones, corazón, pulmones e hígado. Esta toxicidad materna se asocia con un aumento del enanismo, disminución del peso fetal y de la osificación, pero no provoca cambios en la mortalidad

fetal postimplantación, por lo que se considera un efecto secundario y no directo sobre el feto. Por lo tanto, es importante informar a las mujeres en gestación de la toxicidad observada en ratas en el momento de la administración de este medicamento.

Lactancia:

Se desconoce si la toxina botulínica se excreta en la leche materna. Muchos medicamentos se secretan en la leche, por lo que se requiere un control cuidadoso cuando se administra el producto a mujeres en periodo de lactancia.

No se recomienda el uso de este medicamento durante el embarazo o la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinas

El efecto de este medicamento sobre la capacidad para manejar maquinaria o conducir vehículos no es predecible debido a la naturaleza de las afecciones que se está tratando.

4.8 Reacciones adversas

A. Generales

En raras ocasiones, se ha notificado la muerte después del tratamiento con la toxina botulínica, a veces asociada a disfgia, neumonía y/o letargia grave o anafilaxia. También se han notificado raras veces reacciones adversas cardiovasculares, incluyendo arritmias e infarto de miocardio, a veces con desenlaces fatales. No se ha establecido la relación causal exacta entre estas reacciones adversas y la toxina botulínica.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con otros preparados de la toxina botulínica, desconociéndose la asociación con la toxina botulínica: Erupción cutánea (incluyendo eritema multiforme, urticaria y erupción psoriasiforme), prurito y reacciones alérgicas.

Las reacciones adversas suelen producirse en la semana siguiente a la inyección y suelen ser transitorias, pero pueden durar meses. Pueden asociarse a la inyección el dolor local, sensibilidad, hematomas, distensión en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, sensación térmica en el lugar de la inyección y tensión en el lugar de la inyección y en los músculos cercanos.

La debilidad local en el sitio de la inyección refleja la acción farmacológica prevista de la toxina botulínica. Sin embargo, la debilidad de los músculos adyacentes puede ser causada por la propagación de la toxina. Después de la administración de este medicamento a pacientes con blefaroespasmio y distonía cervical, es posible que los músculos alejados del sitio de la administración muestren un aumento de la inestabilidad electrofisiológica que no está asociado con debilidad muscular o anomalías electrofisiológicas.

* Las categorías de frecuencia se definen como: Muy raras ($< 1/10000$), raras ($\geq 1/10000$ y $< 1/1000$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 10/100$), y muy frecuentes ($\geq 10/100$).

B. Blefaroespasmio

Se evaluó la seguridad del tratamiento del blefaroespasmio en 225 pacientes adultos de 18 años o mayores (Información de evaluación: ensayo clínico fase 3, doble ciego, aleatorizado, controlado con comparador y de grupos paralelos. Número de pacientes: 121 en el grupo de REAGE, 104 en el grupo de control).

Se produjeron reacciones adversas, independientemente de la causalidad, en el 38.84% (47/121, 73 reacciones) de los pacientes del grupo de REAGE y en el 40.38% (42/104, 77 reacciones) de los pacientes del grupo de control, incluyendo 28.10% (34/121, 46 reacciones) de reacciones adversas al medicamento en el grupo de REAGE y 26.92% (28/104, 43 reacciones) en el grupo de control cuya causalidad no pudo excluirse. Las reacciones adversas al medicamento se clasificaron según el lugar de aparición y fueron en su mayoría de gravedad leve a moderada.

Clase de sistema/órgano	Reacciones adversas al medicamento	Grupo de Estudio REAGE (121 sujetos), incidencia (número de casos)	Control (104 sujetos), incidencia (número de casos)
Oculares	Ptosis	6.61% (8 casos)	2.88% (3 casos)
	Lagofthalmos	6.61% (8 casos)	5.77% (6 casos)
	Sequedad ocular	6.61% (8 casos)	9.62% (10 casos)
	Lagrimo	3.31% (4 casos)	4.81% (5 casos)
	Fotofobia	2.48% (3 casos)	2.88% (3 casos)
	Edema de párpado	0.83% (1 casos)	0.96% (1 casos)
	Blefarocalasis	0.83% (1 casos)	-
	Sensación de cuerpo extraño	0.83% (1 casos)	0.96% (1 casos)
	Diplopía	-	0.96% (1 casos)
	Entropión	-	0.96% (1 casos)
	Descarga ocular (Mucosidad)	-	0.96% (1 casos)
	Queratitis	-	1.92% (2 casos)
Sistema linfático	Edema	4.96% (6 casos)	2.88% (3 casos)
Piel	Reacción en el sitio de la inyección	2.48% (3 casos)	2.88% (3 casos)
	Rubor	-	0.96% (1 casos)
	Escozor	-	0.96% (1 casos)
Dolor	Mialgia	1.65% (2 casos)	0.96% (1 casos)
Sistema nervioso	Paresia facial	0.83% (1 casos)	-

<Resultados de la vigilancia posterior a la comercialización en Corea>

① Durante 6 años en Corea (2010.3.17-2016.3.16). En un estudio posterior a la comercialización en 695 pacientes con blefaroespasmos, la incidencia de reacciones adversas fue de 21.2% (147/695, 215 casos), incluyendo el 12.2% (85/695, 106 casos) de reacciones adversas que no pudieron excluirse como relacionadas causalmente con el producto. Las reacciones adversas más frecuentes fueron espasmo ocular 2% (85/695, 106 casos), sequedad ocular 2.6% (18/695, 18 casos), ptosis 1.9% (13/695, 13 casos), dolor ocular y edema de párpados 1.6% (11/695, 11 casos), y otras reacciones adversas que se notificaron en menos de 1% se clasificaron por categorías de la siguiente manera.

- Trastornos oculares: Visión borrosa, lagrimeo, diplopía, lagofthalmos, aumento de la secreción lagrimal, molestia ocular, anomalía en la secreción lagrimal, irritación ocular, incontinencia lagrimal, fatiga ocular, queratopatía, queratitis, adelgazamiento corneal, conjuntivitis, disminución de la agudeza visual.
- Trastornos del sistema nervioso central y periférico: Cefalea, mareos, oftalmoplejía.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Prurito palpebral, erupción cutánea, dermatosis palpebral, líneas cutáneas.
- Trastornos plaquetarios, hemorrágicos y de la coagulación: Hematomas.
- Trastornos urinarios: Edema.
- Otros: Ptosis.

La tasa de reacciones adversas graves fue de 0.9% (6/695, 8 casos), incluyendo fractura vertebral, rotura de tendón, hipotiroidismo, sepsis, fibromas uterinos, gastritis, insomnio y embolia pulmonar, con un 0.1% (1/695, 1 caso) cada uno. Entre estos, no se identificaron reacciones adversas graves al medicamento para las cuales no se pueda descartar una relación causal con este medicamento.

La tasa de reacciones adversas inesperadas fue de 13.1% (91/695, 127 casos), incluyendo resfriado 2.6% (18/695, 18 casos), dolor ocular 1.9% (13/695, 13 casos), visión borrosa 0.9% (6/695, 6 casos),

visión doble 0.7% (5/695, 5 casos), molestias oculares 0.6% (4/695, 4 casos), blefaritis y gastritis 0.4% (3/695 pacientes, 3 casos), inquietud, osteoartritis, artralgia, fractura vertebral, erupción cutánea, dislipidemia, hematomas, edema facial, dolor de espalda, insomnio 0.3% (2/695 pacientes, 2 casos), y reacciones adversas inesperadas en 0.1%, respectivamente, fueron notificados por las instituciones.

- Trastornos oculares: Adelgazamiento corneal, enfermedad conjuntival, fotofobia, disminución de la visión, blefaritis, edema macular.
- Trastornos respiratorios: Dolor de garganta, mucosidad, amigdalitis.
- Trastorno gastrointestinal: Indigestión, reflujo gastroesofágico, gastritis atrófica, pólipos estomacales, gingivitis, hemorroides.
- Trastornos musculoesqueléticos: Pérdida de masa ósea, anomalías articulares, fractura en piernas, fricciones, alteraciones en los ligamentos, rotura de tendones.
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Prurito palpebral, picor, dermatosis palpebral, urticaria, onicólisis, dermatitis, líneas cutáneas.
- Trastornos del sistema nervioso central y periférico: Oftalmoplejía, distonía, parálisis, síndrome de Meige, parálisis de Bell, dolor facial, estenosis espinal.
- Trastornos metabólicos y nutricionales: Diabetes, calcificación tisular anormal.
- Trastornos del sistema inmune: Herpes no especificado, sepsis.
- Trastornos plaquetarios, hemorrágicos y de la coagulación: Embolia pulmonar.
- Neoplasias: Neoplasia mamaria en mujer, fibroma uterino.
- Trastornos en arterias: Hemorragia conjuntival, aterosclerosis.
- Trastornos auditivos y vestibulares: acúfeno.
- Trastornos endocrinos: Hipotiroidismo.
- Trastornos de los glóbulos rojos: Anemia.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: ardor y dolor.
- Otros: Dislocación articular, resección de cataratas, intoxicación alimentaria, ptosis, laceraciones y lesiones.

Dentro de estos, la tasa de reacciones adversas inesperadas al medicamento, para las cuales no se puede excluir la relación causal con el medicamento principal, fue de 4.6% (32/695, 35 casos). Esto incluyó congestión nasal en 1.6% (11/695, 11 casos), visión borrosa, visión doble y malestar ocular, cada una en 0.6% (4/695, 4 casos), edema facial en 0.3% (2/695, 2 casos), fatiga ocular, adelgazamiento corneal, disminución de la agudeza visual, ptosis, eritema cutáneo, dermatosis del párpado, líneas en la piel, parálisis muscular ocular, protrusión ocular, hematomas, cada uno en 0.1% (1/695, 1 caso).

La tasa de reacciones adversas inesperadas graves fue de 0.9% (6/695, 8 casos), incluyendo fractura vertebral, rotura de tendón, hipotiroidismo, sepsis, fibromas uterinos, gastritis, insomnio y embolia pulmonar, con 0.1% (1/695, 1 caso) cada uno. No se identificaron reacciones adversas graves o inesperadas.

② Como resultado de la evaluación combinada de las reacciones adversas notificados en Corea y las reacciones adversas notificadas de forma voluntaria sobre el medicamento (1989-2016) y al final de la revisión, no se identificaron nuevas reacciones adversas al medicamento notificadas como estadísticamente significativos en comparación con las reacciones adversas notificadas en todos los demás medicamentos.

C. Líneas glabellares

Se evaluó la seguridad de la mejora temporal de las líneas glabellares moderadas o mayores en 271 pacientes adultos entre 18 y 65 años.

(Información de evaluación: ensayo fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado activamente, multicéntrico. Número de pacientes: 134 en el grupo de REAGE, 137 en el grupo de control).

La incidencia de reacciones adversas, independientemente de la causalidad, fue de 28.4% (38/134, 63 casos) en el grupo de REAGE y de 32.8% (45/137, 62 casos) en el grupo de control, incluyendo

un 9.0% (12/134, 16 casos) en el grupo de REAGE y 11.7% (16/137, 17 casos) en el grupo de control de reacciones adversas evaluadas como no relacionadas causalmente con el medicamento. Las reacciones adversas al medicamento se clasificaron según el sitio de aparición y fueron en su mayoría de gravedad leve a moderada.

Clase de sistema/órgano	Reacciones adversas al medicamento	Grupo de estudio REAGE (134 sujetos), incidencia (número de casos)	Control (137 sujetos), incidencia (número de casos)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Reacción en el sitio de la inyección	3.0% (4 casos)	8.0% (11 casos)
	Hinchazón en el sitio de la inyección	0.7% (1 casos)	-
Trastornos oftalmológicos	Ptosis	4.5% (6 casos)	2.2% (3 casos)
	Conjuntivitis	0.7% (1 casos)	-
	Flacidez del párpado	0.7% (1 casos)	-
	Alteración sensorial del párpado	0.7% (1 casos)	-
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos	0.7% (1 casos)	0.7% (1 casos)
		-	0.7% (1 casos)
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	-	0.7% (1 casos)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis de contacto	0.7% (1 casos)	-

<Resultados de la vigilancia posterior a la comercialización en Corea>

① Como resultado de un estudio posterior a la comercialización realizado en Corea durante 4 años en 815 pacientes con líneas glabulares de moderadas a graves, la incidencia de reacciones adversas fue de 6.38% (52/815, 64 casos), de las cuales la incidencia de reacciones adversas al medicamento que no pueden excluirse como relacionadas causalmente con este producto fue de 4.79% (39/815, 45 casos), incluyendo reacción en el sitio de la inyección 1.23% (10/815, 10 casos), punción en el sitio de la inyección y trastorno de la sensibilidad de los párpados 0.98% (8 pacientes/815 pacientes, 8 casos), dolor en el sitio de inyección 0.74% (6/815 pacientes, 6 casos), cefalea 0.61% (5/815, 5 casos), edema periorbitario 0.37% (3/815, 3 casos), presión en el sitio de inyección 0.25% (2/815, 2 casos), erupción en el sitio de inyección, hinchazón en el sitio de inyección y ptosis 0.12% (1/815, 1 caso). No se identificaron eventos ni reacciones adversas graves.

La tasa de reacciones adversas inesperadas fue de 2.94% (24/815, 26 casos), incluyendo punción en el sitio de inyección 0.98% (8/815, 8 casos), edema periorbitario y dolores corporales 0.37% (3/815, 3 casos), erupción en el sitio de la inyección, sensación de presión en el sitio de la inyección y dermatitis alérgica 0.25% (2/815 pacientes, 2 casos), y rubor facial, dermatitis, ardor de estómago, náuseas, reacción en el sitio de la inyección y vaginitis 0.12% (1/815 pacientes, 1 caso). De éstas, la incidencia de reacciones adversas inesperadas que no pudieron excluirse como relacionadas causalmente con este medicamento fue de 1.60% (13/815, 14 casos), incluyendo 0.98% (8/815, 8 casos) punción en el sitio de inyección, 0.37% (3/815, 3 casos) edema periorbitario, 0.25% (2/815, 2 casos) presión en el sitio de inyección y 0.12% (1/815, 1 caso) erupción en el sitio de inyección. No se identificaron reacciones adversas graves e inesperadas ni reacciones adversas graves e inesperadas.

② Como resultado de la evaluación combinada de las reacciones adversas notificados y las reacciones adversas notificadas de forma voluntaria sobre el medicamento (1989-2017) en Corea y al final de la revisión, no se identificaron nuevas reacciones adversas al medicamento notificadas como estadísticamente significativas en comparación con las reacciones adversas notificadas en

todos los demás medicamentos.

D. Espasticidad de las extremidades superiores

Se evaluó la seguridad del tratamiento de la espasticidad muscular de las extremidades superiores después de un accidente cerebrovascular en 187 pacientes adultos de 20 años a más.

(Información de evaluación: ensayo fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado activamente, multicéntrico. Número de pacientes: 95 en el grupo de REAGE, 92 en el grupo de control).

La incidencia de reacciones adversas, independientemente de la causalidad, fue de 20.00% (19/95, 23 casos) en el grupo de REAGE y de 26.09% (24/92, 30 casos) en el grupo de control, incluyendo 2.11% (2/95, 2 casos) en el grupo de REAGE y 1.09% (1/92, 1 caso) en el grupo de control de reacciones adversas que se consideraron no relacionadas causalmente con el medicamento. Al clasificar las reacciones adversas al medicamento según la parte del cuerpo en la que se manifiestan, observamos que todas fueron leves en términos de gravedad.

Clase de sistema/órgano	Reacciones adversas al medicamento	Grupo de estudio REAGE (95 sujetos), incidencia (número de casos)	Control (92 sujetos), incidencia (número de casos)
Infección	Nasofaringitis	1.05% (1 caso)	-
Trastornos renales y del aparato urinario	Vejiga hiperactiva	1.05% (1 caso)	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis	-	1.09% (1 caso)

<Resultados de la vigilancia posterior a la comercialización en Corea>

En un estudio posterior a la comercialización de 681 pacientes con espasticidad de las extremidades superiores relacionada con un accidente cerebrovascular en adultos de 20 años a más durante un periodo de 4 años para un nuevo estudio en Corea, se notificó una incidencia de reacciones adversas de 12.63% (86/681 pacientes, 123 reacciones en total), independientemente de la causalidad. No se notificaron reacciones adversas graves. Las reacciones adversas graves se enumeran en la tabla siguiente por frecuencia de aparición.

		Reacciones adversas graves 1.32% (9/681 sujetos, 12 casos)
En raras ocasiones (menos de 0.1 ~5%)	Trastornos del sistema nervioso	Hemorragia cerebral*, Infarto cerebral*
	Trastornos vasculares	Oclusión de la arteria ilíaca*, Enfermedad oclusiva arterial periférica*
	Trastornos cardíacos	Angina de pecho*
	Trastornos oculares	Cataratas*
	Trastorno gastrointestinal	Estreñimiento*
	Infecciones y parasitosis	Infección viral*
	Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento	Fracturas de las extremidades superiores*
	Trastornos mentales	Suicidio*
	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Prostatitis*

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumotórax*
---	-------------

* Reacciones adversas significativas inesperadas.

Asimismo, las incidencias de casos de reacciones adversas a medicamentos inesperadas se han enumerado en la siguiente tabla según su frecuencia de aparición.

		Reacciones adversas inesperadas no relacionadas con la causalidad 10.43% (71/681, 97 casos)	Reacciones adversas inesperadas al medicamento cuya causalidad no pudo excluirse 0.44% (3/681, 3 casos)
En raras ocasiones (menos de 0.1 ~5%)	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor muscular, dolor musculoesquelético, costocondritis, dolor de ingle, Síndrome de Hoffa, rigidez musculoesquelética, síndrome de dolor miofascial, osteopenia, dolor en las extremidades	Dolor muscular
	Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareo, hemorragia cerebral, infarto cerebral, hiposensibilidad, convulsiones.	-
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fiebre, astenia, sudoración nocturna, trastornos de la marcha, edema periférico.	Astenia, fiebre
	Trastorno gastrointestinal	Diarrea, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, estreñimiento, caries, hemorragia gingival, hemorroides, náuseas, vómitos.	-
	Infecciones y parasitosis	Celulitis, infecciones urinarias, infecciones víricas, conjuntivitis adenovírica, papiloma, onicomycosis, periodontitis, tuberculosis.	-
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos, dolor de garganta, neumotórax, tonsilolitos.	-
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis, quiste dérmico, psoriasis, dermatitis seborreica.	-
	Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento	Tendinitis, esguince muscular, quemadura térmica, fracturas de las extremidades superiores.	-
	Trastornos oculares	Cataratas, sequedad ocular, prurito ocular, ptosis palpebral.	-
Pruebas clínicas	Pruebas de función hepática anormales, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada.	-	

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Hiperplasia prostática benigna, prostatitis.	-
Trastornos vasculares	Hipotensión, oclusión de la arteria ilíaca, enfermedad oclusiva arterial periférica.	-
Trastornos cardíacos	Angina de pecho.	-
Trastornos hepatobiliares	Obstrucción de la vía biliar.	-
Trastornos mentales	Suicidio.	-
Trastornos renales y de las vías urinarias	Retención urinaria.	-

E. Parálisis cerebral pediátrica

Se evaluó la seguridad del tratamiento de la deformidad del pie equino inducida por espasticidad en pacientes pediátricos con parálisis cerebral en 143 pacientes de 2 a 10 años.

(Información de evaluación: ensayo fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado activamente, multicéntrico. Número de pacientes: 73 en el grupo de REAGE, 70 en el grupo de control).

Independientemente de la causalidad, la tasa de reacciones adversas fue de 73.97% (54/73, 152) en el grupo de REAGE y de 64.29% (45/70, 130) en el grupo de control. Entre ellas, las reacciones adversas al medicamento evaluadas como no excluyentes en relación con este medicamento fueron de 2.86% solo en el grupo de control (2/70, 2 casos), con disartria en 1.43% (1 caso) y urticaria en 1.43% (1 caso), siendo de leves a moderadas en términos de gravedad.

<Resultados de la vigilancia posterior a la comercialización en Corea>

En un estudio posterior a la comercialización de 431 pacientes en relación con el tratamiento de la deformidad del pie equino por espasticidad en niños con parálisis cerebral de 2 años o más para un nuevo ensayo en Corea durante un periodo de 4 años, se notificó que la incidencia de reacciones adversas fue de 16.01% (69/431, 89 casos), independientemente de la causalidad. No se notificaron reacciones adversas graves. Las reacciones adversas graves se enumeran en la tabla siguiente por frecuencia de aparición.

		Reacciones adversas graves 1.86% (8/431, 9 casos)
En raras ocasiones (menos de 0.1 ~5%)	Infecciones y parasitosis	Apendicitis*, nasofaringitis, infecciones estafilocócicas*
	Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones*, epilepsia*
	Trastorno gastrointestinal	Gastroenteritis

* Reacciones adversas significativas inesperadas.

Asimismo, las incidencias de casos de reacciones adversas a medicamentos inesperadas se han enumerado en la siguiente tabla según su frecuencia de aparición.

		Reacciones adversas inesperadas no relacionadas con la causalidad 8.12% (35/431, 44 casos)	Reacciones adversas inesperadas al medicamento cuya causalidad no puede excluirse 0.23% (1/431, 1 caso)
En raras ocasiones (menos de 0.1 ~5%)	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Síntomas respiratorios, secreción nasal, tos, hemorragias nasales.	-
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor en extremidades, dolor de espalda, tensión muscular, dolor cervical, dolor de mandíbula.	Tensión muscular
	Infecciones y parasitosis	Apendicitis, granulomas, sinusitis, infecciones estafilocócicas.	-
	Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones, epilepsia y espasmos musculares.	-
	Trastornos sistémicos y condiciones en el lugar de administración	Fiebre.	-
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné, eritema, pápulas.	-
	Trastorno gastrointestinal	Estreñimiento, gastroenteritis.	-
	Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento	Esguince de ligamento, lesión en uñas.	-
	Trastornos endocrinos	Pubertad precoz.	-
	Trastornos metabólicos y nutricionales	Disminución del apetito.	-
	Trastornos renales y urinarios	Vejiga hiperactiva.	-
	Trastornos vasculares	Necrosis de extremidades.	-

F. Líneas del canto lateral (líneas de patas de gallo)

Se evaluó la seguridad para la mejora temporal de las líneas cantales de moderadas o graves en 240 pacientes adultos entre las edades de 19 y 65 años.

(Información de la evaluación: ensayo fase 1/3, aleatorizado, doble ciego, controlado activamente, multicéntrico. Número de pacientes: 119 en el grupo de ensayo con REAGE, 121 en el grupo de control)

Independientemente de la causalidad, la tasa de reacciones adversas fue de 13.45% (16/119, 27) en el grupo de REAGE y de 18.18% (22/121, 25) en el grupo de control. De éstas, las reacciones adversas que no pudieron excluirse como relacionadas con el medicamento fueron 1.68% (2/119, 2 casos) en el grupo de REAGE incluyendo 0.84% (1 caso) de dolor en el sitio de inyección y 0.84% (1 caso) de malestar en el sitio de inyección, ambos de gravedad leve.

G. Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de este medicamento no se ha establecido en niños y adolescentes menores de 18 años para el tratamiento del blefaroespasmio, mejora de las líneas glabellares en menores de 19 años, y mejora de la espasticidad de las extremidades superiores relacionadas con un accidente cerebrovascular en menores de 20 años. Además, no se ha realizado un estudio clínico específico en niños menores de 2 años con deformidades del pie equino debido a la espasticidad en pacientes con parálisis cerebral infantil, por lo que se requiere precaución.

H. Carcinogenicidad, mutagenicidad, teratogenicidad

No se realizaron ensayos clínicos para determinar carcinogenicidad, mutagenicidad o teratogenicidad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas directamente a nuestro centro de farmacovigilancia a través del correo: pv.peru@abbott.com

4.9 Sobredosis

Los signos y síntomas de sobredosis no son evidentes inmediatamente después de la inyección. Si se administra accidentalmente o por vía oral, debe vigilarse médicamente la aparición de signos o síntomas de debilidad generalizada o parálisis muscular durante varias semanas. Pueden utilizarse antitoxinas si se reconoce inmediatamente de una sobredosis o una mala administración. La antitoxina no revierte el efecto placebo muscular que ya está presente en el momento de la administración de la antitoxina.

Si los músculos de la orofaringe y esófago están afectados, puede producirse aspiración, lo que puede conducir a neumonía por aspiración. Si los músculos respiratorios están paralizados o debilitados, puede ser necesaria la intubación y la respiración asistida hasta la recuperación. Además de otros cuidados generales de soporte, puede ser necesaria una traqueotomía y/o ventilación mecánica prolongada.

Estos pacientes deben considerar una evaluación médica adicional y medidas apropiadas inmediatas, incluyendo la hospitalización.

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La toxina botulínica bloquea la liberación del neurotransmisor acetilcolina en las terminales nerviosas colinérgicas periféricas para inducir parálisis muscular. Cuando la toxina botulínica se administra en exceso puede unirse a las terminales nerviosas de los ganglios colinérgicos que pueden afectar el sistema nervioso autónomo, sin embargo, este efecto no se observa cuando el producto se administra correctamente. Las moléculas de toxina botulínica no pueden atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que no afectan al sistema nervioso central.

1) Mecanismo de acción

El proceso de neurotoxicidad de la toxina botulínica consta de los siguientes 3 pasos.

a) Unión

Los diferentes tipos de toxina botulínica tienen diferentes sitios de unión en las neuronas, que no están bien identificados.

b) Internalización

Después de unirse a la membrana celular, las toxinas botulínicas ingresan a las neuronas mediante un proceso endocítico. Dado que las endosomas tienen un pH ácido, la estructura de la proteína de la toxina se altera, lo que lleva a la separación de la cadena pesada y la cadena ligera. Posteriormente, la cadena ligera pasa al citoplasma a través del canal de la endosoma.

c) Bloqueo neuromuscular

La cadena ligera tiene la actividad de metaloendopéptidasa dependiente de metales. Hidroliza la proteína SNAP-25, que es esencial para la liberación de la vesícula del neurotransmisor acetilcolina, lo que bloquea la liberación de acetilcolina y produce parálisis muscular. Los signos clínicos se

manifiestan dentro de 2 a 3 días, observándose el efecto máximo dentro de las 5 a 6 semanas posteriores a la inyección. La recuperación después de la inyección intramuscular se produce normalmente dentro de las 12 semanas posteriores a la inyección, a medida que las terminales nerviosas brotan y se reconectan con las placas terminales.

2) Reversibilidad de la inhibición de la liberación de acetilcolina

La toxina inactiva temporalmente la unión neuromuscular (NMJ) de manera similar a una denervación química. Sin embargo, esta denervación no es permanente y la UNM finalmente se restablece, después de un período de dos a seis o más meses. Originalmente se pensó que el restablecimiento de la NMJ era el resultado del brote nervioso y la formación de nuevos contactos nervio-músculo (Alderson et al. 1991; Borodicat al. 1994).

Recientemente de Paiva et al. (1999) informaron que después de una única inyección de toxina botulínica tipo A en ratones, la NMJ respondió con el brote anticipado. Sin embargo, la placa terminal original finalmente recuperó la función excitotóxica para restablecer una NMJ estable. Por lo tanto, el restablecimiento de la NMJ preexistente es probablemente un mecanismo importante para la larga duración de la acción observada con la terapia con toxina botulínica tipo A.

La mayoría de los pacientes que han sido tratados repetidamente con REAGE no han tenido cambios aparentes en su capacidad de respuesta.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Debido a la muy pequeña cantidad de producto que se administra, los estudios farmacocinéticos son muy difíciles de realizar y, debido a la naturaleza bien caracterizada del producto, no se espera que sean informativos. Por lo tanto, no se han realizado estudios farmacocinéticos de REAGE.

Se han realizado estudios farmacocinéticos utilizando otras toxinas botulínicas: los estudios de distribución en ratas indican una difusión muscular lenta del complejo de neurotoxina ¹²⁵I-botulínica A en el músculo gastrocnemio después de la inyección, seguida de un rápido metabolismo sistémico y excreción urinaria. La cantidad de material radiomarcado en el músculo disminuyó con una vida media de aproximadamente 10 horas.

En el lugar de la inyección, la radiactividad se unió a moléculas de proteínas grandes, mientras que en el plasma se unió a moléculas pequeñas, lo que sugiere un rápido metabolismo sistémico del sustrato.

Dentro de las 24 horas posteriores a la administración, el 60 % de la radiactividad se excretó en la orina. La toxina probablemente se metaboliza mediante proteasas y los componentes moleculares se reciclan a través de vías metabólicas normales. Debido a la naturaleza de este producto, no se han realizado estudios clásicos de absorción, distribución, biotransformación y eliminación (ADME) del principio activo.

Se cree que a dosis terapéuticas se produce una baja distribución sistémica de la toxina botulínica en los pacientes. Los estudios clínicos que utilizan técnicas electromiográficas de fibra única han demostrado un aumento de la actividad neuromuscular electrofisiológica en músculos distantes al lugar de la inyección, sin signos ni síntomas clínicos asociados.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Para evaluar la toxicidad de una dosis única de REAGE en ratas Sprague-Dawley (SD), se administró REAGE por vía intramuscular a ratas macho y hembra en dosis de 6, 30 y 150 unidades/kg. En conclusión, una única administración intramuscular de REAGE en ratas macho y hembra indujo parálisis muscular, síndromes de bloqueo del nervio adrenérgico, supresión del aumento de peso corporal, secreción de color rojo oscuro alrededor de los ojos y la nariz, suciedad en la región perineal y atrofia del timo en un animal en el grupo de hembras de 150 unidades/kg. Se calculó que el valor LD50 era 129,5 unidades/kg (límites de confianza del 95 %; no determinado). En el caso de la toxicidad aguda de REAGE en perros Beagle, no se encontraron cambios en perros Beagle después de la administración intramuscular única de REAGE hasta 200 unidades/kg de grupo, lo que equivalía a 600 veces la dosis clínica estimada. Por tanto, la dosis letal mínima de REAGE en perros Beagle fue superior a 200 unidades/kg. El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) en ratas a las que se les administró REAGE una vez a la semana durante 4 semanas (5 veces en total) en dosis intramusculares repetidas se estimó en 1,5 unidades/kg sin cambios histológicos de los músculos en

el lugar de la administración. No aparecieron cambios toxicológicos significativos en los perros Beagle que recibieron REAGE una vez por semana durante 4 semanas en las condiciones de prueba. El NOAEL para perros Beagle fue de 30 unidades/kg.

La inyección intramuscular repetida de REAGE a ratas preñadas en el período órgano-genético resultó en un aumento de la marcha parálitica, una supresión continua del aumento de peso, una disminución del aumento de peso corporal y miositis crónica seguida de atrofia muscular en las madres en grupos con dosis superiores a 1 unidad/ dosis kg/día. Indujo disminuciones en el consumo de alimentos y en el peso de los órganos del timo, bazo, riñón, corazón, pulmón e hígado en grupos con dosis superiores a 4 unidades/kg/día. En los fetos, causó enanismo y disminución del peso corporal fetal en los machos a dosis superiores a 1 unidad/kg/día, y produjo disminuciones del peso corporal fetal y placentario en las hembras, y retardó la osificación caracterizada por un retraso del metatarsiano. osificación a más de 4 unidades/kg/día/dosis. Por lo tanto, bajo esta condición experimental, se considera que el NOAEL de REAGE es inferior a 1 unidad/kg/día tanto para la madre como para el embrión-feto, y se concluye que REAGE no es teratogénico. Los impactos sobre embriones-fetos se consideran efectos secundarios resultantes de la toxicidad materna.

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1 Lista de excipientes

- Albúmina sérica humana
- Cloruro de sodio

6.2 Incompatibilidades

A falta de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

No administrar después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

Una vez reconstituido almacenar bajo refrigeración (2-8°C) hasta 24 horas después de su reconstitución.

6.4 Condiciones de almacenamiento y conservación

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

Conservar en su empaque original.

Almacenar a una temperatura entre 2°C y 8°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Polvo en un vial de vidrio tipo I incoloro provisto de un tapón de goma de clorobutilo y una tapa de aluminio. REAGE se presenta en un vial de un solo uso.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Todos los viales, incluidos los que hayan expirado, o los materiales que hayan entrado en contacto directo con el producto deben eliminarse como residuos médicos. Si es necesario inactivar la toxina (por ejemplo, en caso de vertido), se recomienda utilizar hipoclorito diluido (0.5 o 1%) antes de su eliminación como residuo médico.

7. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2024.

(República de Corea: SmPC Botulax, Revisado: 01/2024)

FARMINDUSTRIA S.A.
Teléfono 221 2100
pv.peru@abbott.com