

PROYECTO FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Dyslor

500 unidades/vial
Complejo de toxina tipo A de
Clostridium botulinum-hemaglutinina

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL


Inyectable. Vía subcutánea o intramuscular.

Composición. Cada vial contiene:

Complejo de toxina tipo A de
Clostridium botulinum-hemaglutinina: 500 U.*

Excipientes:

Lactosa 2,5 mg.
Albúmina Humana (Solución al 20%) 125 mcg.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL	
SUBDEPTO REGISTRO	
UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
24 JUN 2009	
Nº Ref.	11693/08
Nº Registro	B-2004/09
Firma Profesional:	

*Una unidad (U) se define como la dosis mediana letal intraperitoneal en el ratón.

Forma Farmacéutica

Polvo para suspensión inyectable. Vía subcutánea o intramuscular.

Indicaciones:

Dyslor se emplea en el tratamiento de la espasticidad asociada a parálisis cerebral, el tortícolis espasmódico, el blefaroespasmó y el espasmo hemifacial.

Contraindicaciones

Dyslor esta contraindicado durante el embarazo.

También está contraindicado en caso de hipersensibilidad a algún componente de la formulación.

Precauciones

En el tratamiento del tortícolis espasmódico y de la espasticidad asociada a parálisis cerebral infantil, Dyslor debe ser inyectado únicamente por especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de dicha enfermedad, y que hayan recibido entrenamiento específico sobre la administración de Dyslor.

Se han notificado efectos adversos derivados de la distribución de los efectos de la toxina a lugares alejados del lugar de administración. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas

pueden presentar excesiva debilidad muscular. El riesgo de aparición de tales efectos puede ser reducido mediante el uso de la dosis efectiva más baja y que no exceda la dosis recomendada.

En pacientes que hayan padecido anteriormente una reacción alérgica a la toxina botulínica, debe evaluarse el beneficio de la siguiente administración frente a la posibilidad de provocar una nueva reacción alérgica.

En pacientes con evidencia clínica o subclínica de una transmisión neuromuscular deficiente, Dyslor debe administrarse bajo una estricta supervisión médica. Estos pacientes pueden tener una sensibilidad aumentada a los medicamentos como el Dyslor que puede traducirse en una debilidad muscular excesiva.

~~No hay una evidencia de que exista respuesta inmunológica tras la administración local del complejo toxina tipo A de *Clostridium botulinum* hemaglutinina a las dosis recomendadas en el tratamiento del blefarospasmo y el espasmo hemifacial. Se ha detectado la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en un número muy reducido de pacientes que fueron tratados por torticolis y en un paciente pediátrico con parálisis cerebral tratado con Dyslor. Clínicamente, la existencia de anticuerpos se evidenció por un notable deterioro en la respuesta al tratamiento o por la necesidad de administrar dosis considerablemente mayores.~~

Se ha comunicado la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en pacientes que reciben Dyslor. Clínicamente, los anticuerpos neutralizantes se han detectado por el deterioro sustancial en la respuesta al tratamiento o una constante necesidad de aumentar la dosis. El riesgo de formación de anticuerpos aumenta cuando altas dosis de Dyslor se utilizan y cuando los intervalos entre inyecciones son cortos. Para todas las indicaciones, el intervalo entre las inyecciones debe ser de al menos 3 meses, no administrando inyecciones de refuerzo.

Este producto contiene una pequeña cantidad de albúmina humana. El riesgo de transmisión de infección vírica no puede excluirse con absoluta certeza tras el uso de sangre humana o productos sanguíneos.

Dyslor debe administrarse con precaución a pacientes con problemas existentes para tragar o respirar ya que esas condiciones pueden empeorar a raíz de la distribución de los efectos de la toxina en los músculos. En raras ocasiones se ha producido aspiración y existe un mayor riesgo en el tratamiento de pacientes con un trastorno respiratorio crónico.

Los pacientes y quienes los cuidan deben ser advertidos de la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de problemas con la deglución, el habla o trastornos respiratorios.

Se han reportado casos raros de muerte, en ocasiones en un contexto de disfagia, neumopatías y/o en pacientes con significativa astenia, después del tratamiento con toxina botulínica A o B. Para el tratamiento de la parálisis cerebral en niños, Dyslor sólo debe utilizarse en niños mayores de 2 años de edad.

Como con cualquier inyección intramuscular, Dyslor debe utilizarse sólo cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempo de sangrado prolongado o infección o inflamación en el punto de inyección.

Dyslor no debe utilizarse para el tratamiento de la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Dyslor sólo debe utilizarse para tratar un solo paciente, durante una sola sesión. Cualquier resto de producto no utilizado debe eliminarse de conformidad con la Sección "Instrucciones de uso/manejo" de este folleto. Se deben tomar precauciones específicas para la preparación y administración del producto, la inactivación y eliminación de cualquier solución reconstituida no utilizada.

Interacciones

~~No se han comunicado interacciones de importancia clínica.~~

Los efectos de la toxina botulínica pueden ser incrementados por fármacos que, directa o indirectamente, interfieren con la transmisión neuromuscular (por ejemplo, aminoglucósidos, y bloqueadores no despolarizantes), debiendo utilizarse con precaución en pacientes tratados con la toxina botulínica. Lo mismo se aplica a las polimicinas, tetraciclinas y lincomicina. Los relajantes musculares también deben utilizarse con cuidado, por ejemplo, mediante la reducción de la dosis inicial o tratando con un producto de corta duración.

Incompatibilidades

No se han descrito.

Advertencias

Embarazo y lactancia

No se han efectuado estudios teratogénicos ni otros estudios reproductivos con Dyslor. No se ha demostrado la seguridad de su uso en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Uso en niños

No se ha demostrado la seguridad y la eficacia de Dyslor en el tratamiento del blefarospasmo, del espasmo hemifacial y del tortícolis espasmódico en niños.

Efectos sobre la capacidad de conducir

~~No se conocen~~

La debilidad muscular, como efecto adverso, puede afectar la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Posología

Las unidades de Dyslor son específicas de este preparado y no son intercambiables con otros preparados de toxina botulínica.

Espasticidad asociada a parálisis cerebral infantil

~~La dosis inicial recomendada son 30 Unidades/kg de peso corporal administradas en dos partes iguales de 15 Unidades/kg a cada uno de los músculos de las pantorrillas. Si solamente esta~~

~~afectada una pantorrilla se administrarán 15 Unidades/kg de peso corporal. La máxima dosis administrada no debe exceder las 1000 Unidades/paciente.~~

~~Las administraciones se dirigirán en primer lugar al gastrocnemius, aunque también podrán considerarse las inyecciones del soleus y del tibialis posterior.~~

~~El uso de la electromiografía (EMG) no es una práctica clínica habitual, pero puede facilitar la identificación de los músculos más activos.~~

~~Las dosis iniciales deberán disminuirse si hay evidencia sugestiva de que estas dosis causen excesiva debilidad de los músculos administrados, tal como puede suceder en pacientes cuyos músculos son pequeños o en aquellos que reciben inyecciones a varios niveles.~~

~~La mejoría clínica generalmente se produce durante las dos semanas siguientes a la inyección. Las inyecciones deberán repetirse aproximadamente cada 16 semanas, o con la frecuencia necesaria para prevenir la recurrencia de los síntomas, pero no más de cada 8 semanas.~~

La dosis inicial recomendada son 20 unidades/kg de peso corporal divididas entre los músculos de las dos pantorrillas. Si solamente está afectada una pantorrilla se administrarán 10 unidades/kg de peso corporal. Se considerará la posibilidad de disminuir la dosis inicial si existe evidencia que sugiera que con la dosis inicial recomendada se puede producir una debilidad excesiva de los músculos diana, tales como en el caso de músculos pequeños o en pacientes que requieran inyecciones concomitantes en otros grupos musculares. Posteriormente, y tras evaluar la respuesta al tratamiento con la dosis inicial, la dosis se titulará entre un rango de 10 U/kg a 30 U/kg dividida entre ambas piernas. La máxima dosis administrada no debe exceder las 1000 Unidades/paciente.

Las administraciones se dirigirán en primer lugar a los gemelos, aunque también podrán considerarse las inyecciones del sóleo y del tibial posterior.

El uso de la electromiografía (EMG) no es una práctica clínica habitual, pero puede facilitar la identificación de los músculos más activos.

La mejoría clínica generalmente se produce durante las dos semanas siguientes a la inyección. Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o con la frecuencia necesaria para mantener la respuesta. No se administrarán con un intervalo inferior a 12 semanas desde la última administración.

Blefarospasmo y el espasmo hemifacial

Adultos y ancianos

En el tratamiento del blefarospasmo bilateral la dosis inicial recomendada es de 120 unidades por ojo.

~~Las inyecciones deben repetirse aproximadamente cada 8 semanas o según sea necesario para evitar la recurrencia de síntomas.~~

Se aplicará una inyección de 0,1 ml (20 unidades) en la parte central y otra de 0,2 ml (40 unidades) lateralmente en la unión entre las partes preseptal y orbicular de los músculos orbiculares de los párpados, tanto en la parte superior como inferior de cada ojo.

En el caso de las inyecciones en el párpado superior, la aguja se dirigirá fuera del centro a fin de evitar el músculo elevador.

Se puede esperar alivio de los síntomas a partir de los dos o cuatro días, con un efecto máximo dentro de las dos semanas posteriores a la administración.

Las inyecciones se repetirán aproximadamente cada 12 semanas para evitar que vuelvan a aparecer los síntomas.

En las administraciones ulteriores es posible que la dosis deba reducirse a 80 unidades por ojo, a saber: 0,1 ml (20 unidades) centralmente y 0,1 ml (20 unidades) lateralmente en la parte superior e inferior de cada ojo en la manera previamente descrita. La dosis puede reducirse posteriormente a 60 unidades por ojo omitiendo la inyección central en el párpado inferior.

En casos de blefarospasmo unilateral las inyecciones deben limitarse al ojo afectado.

Los pacientes con espasmo hemifacial deben tratarse como para el blefarospasmo unilateral. Las dosis recomendadas son aplicable a adultos de todas las edades, incluyendo personas de edad avanzada.

Torticolis espasmódico

Adultos y ancianos

Las dosis recomendadas para el tortícolis se aplican a los adultos de todas las edades, siempre y cuando se trate de personas de peso corriente, sin reducción de la masa ~~corporal~~ muscular del cuello. En pacientes con un peso menor de lo normal y en personas ancianas en las que la masa muscular esta reducida, es recomendable aplicar una dosis menor.

La dosis inicial recomendada para el tratamiento del tortícolis espasmódico es de 500 unidades por paciente, administrada como dosis dividida en los dos o tres músculos más activos del cuello.

En el caso del tortícolis giratorio, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo splenius capitis ipsilateral a la dirección de la rotación mentón/cabeza, y 150 unidades en el esternomastoideo, contralateral a la rotación.

En el laterocollis, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo splenius capitis ipsilateral y 150 unidades en el esternomastoideo ipsilateral. En aquellos casos que haya elevación del hombro, también pueden necesitar tratamiento los músculos trapecoide ipsilateral o levator scapulae, de acuerdo con la hipertrofia visible del músculo o con la lectura electromiográfica (EMG). Cuando sea necesario inyectar tres músculos, distribuir las 500 unidades de la siguiente forma:

300 unidades en el splenius capitis, 100 unidades en el esternomastoideo y 100 unidades en el tercer músculo.

En el retrocollis, distribuir las 500 unidades administrando 250 unidades en cada uno de los músculos splenius capitis. A ellas pueden seguir inyecciones en el trapecio bilateral (hasta 250 unidades por músculo) seis semanas después, si la respuesta no ha sido suficiente. Las inyecciones en los splenil bilaterales pueden aumentar el riesgo de debilidad muscular.

Todas las otras formas de tortícolis dependen en gran medida del conocimiento del especialista y de la EMG para identificar y tratar los músculos más activos. Es recomendable utilizar la EMG para el diagnóstico de todas las formas complejas de tortícolis, para la reevaluación de casos no complejos en que las inyecciones no hayan dado resultado, y para guiar la administración de inyecciones a los músculos profundos o en el caso de pacientes con sobre peso cuyos músculos del cuello sean difíciles de palpar.

En administraciones posteriores se puede ajustar las dosis de acuerdo con la respuesta clínica y con los efectos secundarios observados. Se recomiendan intervalos de dosis entre 250 y 1000 unidades, si bien las dosis más altas pudieran aumentar los efectos secundarios, en especial la disfgia. No se recomienda administrar dosis por encima de las 1000 unidades.

El alivio de los síntomas del tortícolis debe esperarse dentro de la semana posterior a la inyección. Las inyecciones se repetirán ~~aproximadamente cada dos o tres meses, o según se requiera~~ para evitar la recurrencia de los síntomas. **El intervalo entre tratamientos no debe ser menor a 12 semanas.**

Instrucciones para la correcta administración del preparado

Espasticidad asociada a parálisis cerebral infantil

La parte central expuesta del tapón de goma debe limpiarse con alcohol inmediatamente antes de perforar el septo. Debe usarse una aguja estéril del número del número 23 ó 25.

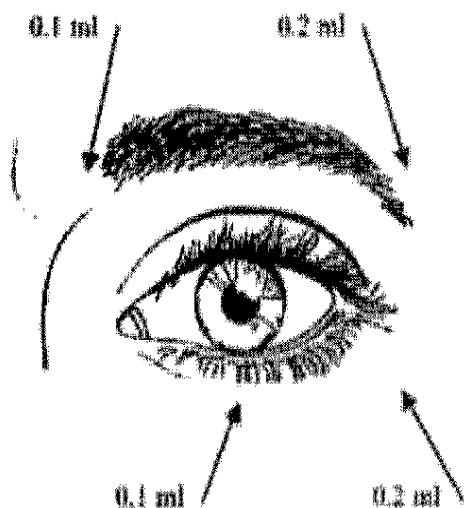
Cuando se trata la espasticidad asociada a la parálisis cerebral infantil, Dyslor se reconstituye con 1 ml de cloruro sódico ~~B-P~~ (0,9%) para obtener una solución conteniendo 500 unidades de Dyslor. Una vez reconstituido, la administración ~~de~~ en los músculos gemelos se realiza por vía intramuscular.

Blefarospasmo y el espasmo hemifacial

La parte central expuesta del tapón de goma debe limpiarse con alcohol inmediatamente antes de perforar el septo. Utilizando una aguja estéril del número 23 ó 25 se inyecta en el vial 2,5 ml de cloruro sódico ~~B-P~~ (0,9%), y se agita suavemente para disolver el contenido. Se obtendrá una solución trasparente que contiene 200 unidades por ml de Dyslor.

Después de limpiar la piel alrededor de cada ojo., deben administrarse las siguientes inyecciones por vía subcutánea utilizando una jeringa ~~de 2 ml~~ con una aguja del número 23 ó 25. Se aplica centralmente una dosis de 0,1 ml (20 unidades) y una de 0,2 unidades (40 unidades) lateralmente en la unión entre las partes preseptal y orbital de los músculos orbiculares superior e inferior de los párpados de cada ojo. En las inyecciones administradas en el párpado en el párpado superior, la aguja no debe dirigirse hacia el centro, para evitar el músculo elevador (ver dibujo adjunto).

El alivio de los síntomas puede empezar al cabo de dos a cuatro días, con un efecto máximo al cabo de dos semanas.



Torticolis espasmódico

La parte central expuesta del tapón de goma debe limpiarse con alcohol inmediatamente antes de perforar el septo. Debe usarse una aguja estéril del número del número 23 ó 25.

Cuando se trata el tortícolis espasmódico Dyslor se reconstituye con 1 ml de cloruro sódico ~~B.P.~~ (0,9%) para obtener una solución conteniendo 500 unidades por ml de Dyslor. Se administra por inyección intramuscular, según lo explicado antes.

Instrucciones de uso/manejo

Inmediatamente después del tratar al paciente, todo residuo de Dyslor que pudiera quedar en el vial la jeringa debe ser ~~inactivada~~ **inactivada** mediante solución diluida de hipoclorito (1% de cloro disponible). A continuación se eliminará todo el material utilizado, según las prácticas hospitalarias estándar.

Toda cantidad derramada de Dyslor debe enjuagarse con un paño absorbente empapado en solución diluida de hipoclorito.

Sobredosis

Síntomas

El exceso de dosis puede producir una parálisis neuromuscular ~~distante y~~ profunda.

En aquellos casos en que un exceso de dosis cause la parálisis de los músculos respiratorios puede necesitarse respiración asistida. No existe un antídoto específico: no se pueden esperar efectos benéficos de ninguna antitoxina y se recomiendan cuidados especiales.

Los signos y síntomas de sobredosificación no son aparentes en forma inmediata después de la inyección. El tratamiento sintomático debe ser instituido, si es necesario. En caso de sobredosis el paciente debe ser controlado médicamente por hasta varias semanas en cuanto a los síntomas de debilidad sistemática o parálisis muscular.

Propiedades farmacodinámicas

El complejo toxina tipo A de *Clostridium botulinum*-hemaglutinina bloquea la transmisión colinérgica periférica en las uniones neuromusculares por una acción presináptica en un sitio próximo al de la liberación de acetilcolina. La toxina actúa en el nervio o la terminación nerviosa antagonizando los eventos provocados por el calcio que culminan en la liberación del transmisor. No afecta a la transmisión colinérgica postganglionar o a la transmisión simpática postgangliónica.

La acción de la toxina implica una primera etapa de unión en la que la toxina se une rápida y ávidamente a la membrana del nervio presináptico. A continuación, tiene lugar un estadio de internalización en el que la toxina cruza la membrana presináptica, sin que se instaure la parálisis. Finalmente, la toxina inhibe la liberación de acetilcolina mediado por el Calcio, disminuyendo en consecuencia el potencial de placa y causando la parálisis.

La recuperación de la transmisión del impulso tiene lugar gradualmente a medida que las nuevas terminaciones nerviosas se regeneran y se establece el contacto con la placa motora postsináptica, proceso que dura de 6 a 8 semanas en los animales de experimentación.

Propiedades farmacocinéticas

Los estudios farmacocinéticos con la toxina botulínica en los animales tuvieron la dificultad de la elevada potencia, las pequeñas dosis que se emplean, el alto peso molecular del producto y la dificultad de marcar la toxina para obtener una actividad específica suficientemente alta. Los estudios realizados con toxina marcada con Iodo 125 han demostrado que la unión al receptor es específica y saturable, y que la alta densidad de los receptores de la toxina es un factor que contribuye a la elevada potencia. Las respuestas a las dosis y a los tiempos en monos mostraron que a bajas dosis hay una demora de 2 a 3 días con efectos máximos que se aprecian a los 5-6 días de la inyección. La duración de la acción medida como cambio en la alineación ocular y la parálisis muscular variaron entre 2 semanas y 8 meses. Este patrón también se ha observado en el hombre, y se atribuye al proceso de unión, internalización y cambios en la unión neuromuscular.

Espasticidad asociada a parálisis cerebral infantil

Se dispone de los resultados de un estudio en el que participaron 758 pacientes espásticos pediátricos de cinco países europeos que recibieron en total 1594 tratamientos con Dyslor. En conjunto, el 11,9% de los pacientes comunicaron por lo menos un acontecimiento adverso. La debilidad muscular local fue el acontecimiento adverso más frecuente, y fue comunicado por el 2,1% de los pacientes. La excesiva debilidad de los músculos involucrados en la deambulación y/o balanceo pudo también ser causa del aumento en la incidencia de caídas en el 0,8% de los pacientes. La incontinencia urinaria se comunicó en el 1,3% de los pacientes, y el dolor en el sitio de la inyección fue comunicado por el 0,9% de los pacientes. Otros acontecimientos adversos comunicados fueron somnolencia (0,9%), astenia (0,8%), fatiga (0,7%), sintomatología griposa (0,7%) y vómitos (0,7%). La mayoría de los acontecimientos se resolvieron en 2 semanas.

Blefarospasmo y el espasmo hemifacial

Pueden producirse efectos secundarios en inyecciones profundas o mal colocadas de Dyslor, paralizando temporalmente otros grupos de músculos cercanos. También pueden producirse a causa de la exacerbación de anomalías parpebrales ya existentes o a causa de una corrección inicial excesiva. La ptosis es el efecto indeseado más frecuente. Ciertos pacientes pueden experimentar también diplopía o síntomas de la expansión del efecto paralítico a los músculos medifaciales. Estos efectos secundarios pueden desaparecer en dos a cuatro semanas. También se han constatado casos de queratitis y sequedad ocular a causa de una reducción del parpadeo, en cuyo caso puede considerarse el uso de lágrimas artificiales. También pueden producirse leves contusiones o hinchazón del párpado, de breve duración. Tras una dosis excesiva se han constatado casos de oftalmoplejia externa reversible.

Las inyecciones se han asociado a una sensación de ardor que dura 1-2 minutos tras la inyección.

También se han constatado en ocasiones reacciones alérgicas tales como una erupción cutánea y síntomas similares a la gripe.

Tortícolis espasmódico

Pueden producirse efectos secundarios sobre todo a causa de inyecciones profundas o mal colocadas que paralizan temporalmente otros grupos de músculos cercanos. Las inyecciones se han asociado a una sensación de ardor que dura hasta 1-2 minutos después de la inyección.

En pacientes tratados por un tortícolis, la disfagia es el efecto secundario constatado con mayor frecuencia. En un ensayo doble ciego controlado con placebo la incidencia de disfagia fue del 29% tras un tratamiento con 500 unidades y del 10% en el grupo placebo. La disfagia parece relacionada con la dosis y aparece con mayor frecuencia tras la inyección en el músculo esternomastoideo. Puede requerirse una dieta blanda hasta la desaparición de los síntomas. En los pacientes gravemente afectados, mediante laringoscopia se ha identificado una agregación de saliva. En casos raros puede producirse aspiración, que puede ser importante en pacientes con problemas respiratorios anteriores. Entre los efectos secundarios constatados con menor frecuencia cabe incluirse la debilidad de los músculos del cuello, la sequedad de la boca y los cambios de voz.

La debilidad más generalizada y las molestias de la visión (incluyendo la diplopía y la visión borrosa) aparecieron ocasionalmente. En raras oportunidades se observaron dificultades respiratorias como consecuencia de dosis altas.

Estos efectos secundarios suelen desaparecer en dos a cuatro semanas.

También se han constatado de vez en cuando reacciones alérgicas como erupciones cutáneas y síntomas similares a la gripe.

Caducidad

Este medicamento no se debe utilizar después de la fecha de caducidad indicada en el envase.

El tiempo máximo de conservación del producto reconstituido es de 8 horas a 2° C – 8° C cuando la reconstitución ha ocurrido en condiciones controladas y asépticas.

El producto no contiene ningún conservante. Por lo tanto, el producto reconstituido debe ser utilizado lo más pronto posible.

Precauciones especiales de conservación

Los viales sin abrir deben conservarse a temperaturas comprendidas entre 2° C y 8° C. Dyslor se conservará ~~en la nevera~~ **refrigerado** en el hospital donde se realicen las inyecciones. El paciente nunca debe almacenar el producto. Después de la reconstitución, Dyslor debe ser conservado ~~en nevera~~ **refrigerado** (2° C – 8° C) como máximo 8 horas antes de su uso.

Dyslor no debe ser congelado.

Presentación

Cada envase contiene 1 vial.

VENTA BAJO RECETA MÉDICA EN ESTABLECIMIENTOS TIPO A.

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fabricado por:

Ipsen Biopharm Ltd.
Wrexham Industrial Estate, Ash Road
Wrexham, LL 13 9UF, Reino Unido.

Importado por:

Medsurgical Chile
Avda. 11 de septiembre 1363
Providencia, Santiago – Chile.

Distribuido por:

Laboratorio Adifa S.A.
Alcalde Guzmán 1420
Quilicura, Santiago – Chile.

~~Bajo Licencia de:~~

~~Ipsen Limited, Reino Unido.~~