



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA RECONSTRUCCIÓN DE LA NACIÓN ARGENTINA

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-000916-24-5

VISTO el expediente 1-47-2002-000916-24-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma OXAPHARMA S.A. solicita autorización de modificación de la indicación, nuevo prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CLODEW/TOXINA BOTULÍNICA TIPO A, aprobada por Certificado N° 60.159.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y Decreto N° 150/92.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma OXAPHARMA S.A. la modificación de la indicación para la Especialidad Medicinal denominada CLODEW/TOXINA BOTULÍNICA TIPO A, aprobada por Certificado N° 60.159, la que

quedará redactada de la siguiente manera: “Líneas glabellares: Mejora temporal en la apariencia de líneas glabellares de moderadas a severas (Líneas verticales entre las cejas) asociadas con la actividad del músculo corrugador y/o del músculo procerus, en adultos con edad entre 20 y 65 años; Espasticidad focal de miembros superiores: Espasticidad de miembros superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos mayores de 18 años; Líneas cantales laterales (líneas de patas de gallo): Mejora temporal de la apariencia de las líneas cantales laterales moderadas a severas (líneas de patas de gallo) asociadas con la actividad del músculo orbicular de los ojos en adultos de 18 a 65 años; Blefarospasmo: Tratamiento del blefarospasmo esencial benigno en adultos mayores de 18 años; Hipertrofia benigna del músculo masetero (mandíbula cuadrada): Mejora temporal de la hipertrofia benigna marcada* a muy marcada** del músculo masetero en adultos de 18 a 65 años;* Marcado: En reposo, el contorno inferior del rostro, incluido el músculo masetero, la mandíbula y la línea mandibular, es cuadrado y la superficie del músculo masetero es muy convexa. Con el máximo apriete, el contorno inferior del rostro muestra una diferencia importante en comparación con el reposo y la masa del músculo masetero es firme o dura y palpable;** Muy marcado: En reposo, el contorno inferior del rostro, incluido el músculo masetero, la mandíbula y la línea mandibular, es trapezoidal y la superficie del músculo masetero es muy convexa. Con el máximo apriete, el contorno inferior del rostro muestra una diferencia importante en comparación con el reposo y el músculo masetero es duro y palpable. La distonía cervical (tortícolis espasmódica) en adultos. Espasmo hemifacial, incluyendo trastornos del nervio VII par en pacientes adultos mayores de 18 años. Corrección del estrabismo en pacientes adultos mayores de 18 años. Tratamiento focalizado de la hiperhidrosis axilar. (Se considera hiperhidrosis aquella sudoración que supere los 40 mL/minuto/m²). Tratamiento profiláctico de cefalea en migraña crónica en adultos. Disfunción de la vejiga: Incontinencia urinaria debido a hiperactividad neurogénica del detrusor, por ejemplo, daño en la médula espinal (SCI) o esclerosis múltiple (MS) en adultos. Tratamiento de vejiga hiperactiva con síntomas de incontinencia, urgencia y frecuencia urinaria en pacientes adultos que tienen una respuesta inadecuada o son intolerantes al tratamiento con anticolinérgicos.”

ARTICULO 2º.- Autorízase a la firma OXAPHARMA S.A. los nuevos prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CLODEW/TOXINA BOTULÍNICA TIPO A, aprobada por Certificado N° 60.159, que constan como IF-2025-48257530-APN-DECBR#ANMAT e IF-2025-48257444-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 3º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 60.159, consignando lo autorizado por los Artículos precedentes, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 4º.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, prospecto e información para el paciente; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-000916-24-5

mdg

ML

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2025.05.29 21:01:00 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2025.05.29 21:01:03 -03:00

CLODEW
TOXINA BOTULINA TIPO A
Polvo para solución inyectable
Industria coreana
Venta bajo receta

INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

1. COMPOSICIÓN

Contenido: vial de 100 unidades / vial de 200 unidades

Fórmula:

Cada vial contiene	Clodew 100 U	Clodew 200 U
Toxina Botulínica, tipo A	100 unidades	200 unidades
Cloruro de sodio	0,9 mg	1,8 mg
Albumina Sérica Humana	0,5 mg	1,0 mg

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

ADVERTENCIA: PROPAGACIÓN A DISTANCIA DEL EFECTO DE LA TOXINA

Los efectos de todos los productos de toxina botulínica, pueden propagarse desde el área de inyección y producir síntomas compatibles con los efectos de la toxina botulínica. Estos síntomas se han informado horas o semanas después de la inyección. Las dificultades para tragar y respirar pueden poner en peligro la vida y ha habido informes de muerte. (Ver Advertencias y Precauciones).

2. FORMA FARMACEUTICA

CLODEW es una forma estéril de toxina botulínica tipo A secada al vacío, producida por fermentación del cultivo de *Clostridium botulinum* tipo A.

Clodew debe ser reconstituido con una solución estéril de cloruro de sodio sin conservante antes de la inyección intramuscular.

CLODEW 100 U: Cada vial contiene 100 Unidades de toxina botulínica de tipo A producida por *Clostridium botulinum*, albúmina sérica humana y cloruro de sodio, para reconstitución se agrega 2,5 ml de solución para inyección de Cloruro de sodio 0.9%; después de la reconstitución cada 0,1 ml de la solución contiene 4 Unidades de toxina botulínica tipo A.

CLODEW 200 U: Cada vial contiene 200 Unidades de toxina botulínica de tipo A producida por *Clostridium botulinum*, albúmina sérica humana y cloruro de sodio, para reconstitución se agrega 5,0 ml de solución para inyección de Cloruro de sodio 0.9%; después de la reconstitución cada 0,1 ml de la solución contiene 4 Unidades de toxina botulínica tipo A.

3. ACCIÓN TERAPÉUTICA

Bloqueante de la transmisión colinérgica periférica de las uniones neuromusculares.

Código ATC: M03A X01

4. INDICACIONES

CLODEW está indicado para:

4.1. Líneas glabellares

Mejora temporal en la apariencia de líneas glabellares de moderadas a severas (Líneas verticales entre las cejas) asociadas con la actividad del músculo corrugador y/o del músculo procerus, en adultos con edad entre 20 y 65 años.

4.2. Espasticidad focal de miembros superiores

Espasticidad de miembros superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos mayores de 18 años.

4.3. Líneas cantales laterales (líneas de patas de gallo)

Mejora temporal de la apariencia de las líneas cantales laterales moderadas a severas (líneas de patas de gallo) asociadas con la actividad del músculo orbicular de los ojos en adultos de 18 a 65 años.

4.4. Blefarospasmo

Tratamiento del blefarospasmo esencial benigno en adultos mayores de 18 años.

4.5. Hipertrofia benigna del músculo masetero (mandíbula cuadrada)

Mejora temporal de la hipertrofia benigna marcada* a muy marcada** del músculo masetero en adultos de 18 a 65 años.

** Marcado: En reposo, el contorno inferior del rostro, incluido el músculo masetero, la mandíbula y la línea mandibular, es cuadrado y la superficie del músculo masetero es muy convexa. Con el máximo apriete, el contorno inferior del rostro muestra una diferencia importante en comparación con el reposo y la masa del músculo masetero es firme o dura y palpable.*

*** Muy marcado: En reposo, el contorno inferior del rostro, incluido el músculo masetero, la mandíbula y la línea mandibular, es trapezoidal y la superficie del músculo masetero es muy convexa. Con el máximo apriete, el contorno inferior del rostro muestra una diferencia importante en comparación con el reposo y el músculo masetero es duro y palpable.*

4.6. La distonía cervical (tortícolis espasmódica) en adultos.

4.7. Espasmo hemifacial, incluyendo trastornos del nervio VII par en pacientes adultos mayores de 18 años.

4.8. Corrección del estrabismo en pacientes adultos mayores de 18 años.

4.9. Tratamiento focalizado de la hiperhidrosis axilar. (Se considera hiperhidrosis aquella sudoración que supere los 40 mL/minuto/m²).

4.10. Tratamiento profiláctico de cefalea en migraña crónica en adultos.

4.11. Disfunción de la vejiga: Incontinencia urinaria debido a hiperactividad neurogénica del detrusor, por ejemplo, daño en la médula espinal (SCI) o esclerosis múltiple (MS) en adultos. Tratamiento de vejiga hiperactiva con síntomas de incontinencia, urgencia y frecuencia urinaria en pacientes adultos que tienen una respuesta inadecuada o son intolerantes al tratamiento con anticolinérgicos.

5. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Relajantes musculares, otros relajantes musculares, agentes de acción periférica, código ATC: M03AX01.

Mecanismo de acción: La toxina botulínica de tipo A (neurotoxina de *Clostridium botulinum*) bloquea la transmisión neuromuscular uniéndose a sitios receptores en las terminales nerviosas motoras, ingresando a las terminales nerviosas e inhibiendo la liberación de acetilcolina. Esta inhibición se produce cuando la neurotoxina escinde SNAP-25, una proteína fundamental para el acoplamiento y liberación de acetilcolina de las vesículas situadas dentro de las terminaciones nerviosas. Cuando se inyecta por vía intramuscular en dosis terapéuticas, CLODEW produce una denervación química parcial del músculo, lo que resulta en una reducción localizada de la actividad muscular.

Además, el músculo puede atrofiarse, puede producirse un brote axonal y pueden desarrollarse receptores de acetilcolina extrajuncionales. Hay pruebas de que puede producirse una reinervación del músculo, revirtiendo así lentamente la denervación muscular producida por CLODEW.

Los signos clínicos se manifiestan en 2-3 días, observándose el efecto máximo en las 4 semanas siguientes a la inyección. La recuperación tras la inyección intramuscular se produce normalmente en las 12 semanas siguientes a la inyección, a medida que brotan las terminaciones nerviosas y se vuelven a conectar con las placas motoras.

Propiedades Farmacocinéticas

La toxina botulínica de tipo A (neurotoxina de *Clostridium botulinum*) de CLODEW no se ha detectado en sangre periférica tras la inyección intramuscular en la dosis recomendada.

No se han realizado estudios de absorción, distribución, biotransformación y eliminación (ADME) del principio activo debido a la naturaleza de este producto.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad aguda y a dosis repetidas.

Toxicidad para la reproducción, Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios en animales para evaluar el potencial cancerígeno, mutagénico o de deterioro de la fertilidad de CLODEW.

Eficacia clínica - Estudios Clínicos

Se realizaron dos ensayos aleatorios, multicéntricos, doble ciego y controlados con placebo (EV-001 [NCT02334423] y EV-002 [NCT02334436]) de diseño idéntico para evaluar el uso del **producto** (toxina botulínica de tipo A - neurotoxina de *Clostridium botulinum*- fabricada por Daewooong) en la mejora temporal de la apariencia de líneas faciales glabellares moderadas a severas. Estos ensayos inscribieron a 654 sujetos y se asignó al azar 3 a 1 un único tratamiento con **producto** (n=492) o placebo (n=162).

Los ensayos incluyeron a adultos sanos (con edades comprendidas entre 18 y 81 años) con líneas glabellares de severidad al menos moderada en el ceño máximo. Los ensayos excluyeron a los sujetos que tenían ptosis, cicatrices dérmicas profundas o incapacidad para disminuir sustancialmente las líneas glabellares incluso separando físicamente las líneas glabellares. El volumen de inyección fue de 0,1 ml por lugar de inyección, para una dosis/lugar de inyección en los grupos de tratamiento activo de 4 unidades.

A los sujetos se les inyectó por vía intramuscular en cinco sitios, uno en el músculo procerus y dos en cada músculo corrugador superciliar, para una dosis total en los grupos de tratamiento activo de 20 unidades.

El criterio de valoración principal de eficacia se midió el día 30 y se definió como la proporción de sujetos que lograron una mejora de ≥ 2 grados desde el inicio con el ceño fruncido máximo, según lo evaluado de forma independiente tanto por el investigador como por el sujeto mediante la escala de línea glabellar (ELG). La ELG es una escala de calificación de 4 puntos (0=ninguno, 1=leve, 2=moderado, 3=grave). Los resultados de estos dos ensayos de eficacia se presentan a continuación (consulte la Tabla 1).

La edad media fue de 51 años, con 68 sujetos (10%) ≥ 65 años. La mayoría de los sujetos eran mujeres (91%) y la mayoría de los sujetos eran blancos (84%).

Tabla 1. Ensayos EV-001 y EV-002: Evaluación compuesta por investigador y sujeto de la gravedad de la línea glabellar con el ceño fruncido máximo al día 30 – Tasas de respondedores (% de sujetos que lograron una mejora de ≥ 2 grados desde el inicio)

Ensayo	Producto en evaluación	Placebo
Ensayo EV-001	N=246 67%	N=84 1%
Ensayo EV-002	N=246 71%	N=78 1%

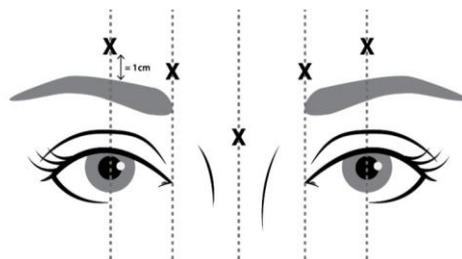
6. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Inyección intramuscular

7. DOSIS Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

7.1 Líneas glabellares

Reconstituir diluyendo con solución salina estéril al 0,9 % sin conservantes hasta obtener 100 U/2,5 ml (4 U/0,1ml). Con una aguja de calibre 30, inyectar una dosis de 0,1 ml en cada uno de los 5 sitios de inyección: 2 inyecciones en cada músculo corrugador y 1 inyección en el músculo procerus para un total de 20 unidades.



Para reducir las complicaciones de la ptosis, se deben evitar las inyecciones cerca del elevador del párpado superior, en particular en pacientes con complejos depresores de la ceja más grandes. Las inyecciones en el músculo corrugador interno y en el centro de la ceja se deben colocar al menos 1 cm por encima de la cresta ósea supraorbitaria. Se debe tener cuidado de evitar la inyección de este producto en el vaso sanguíneo. El pulgar o el índice se deben colocar firmemente debajo del borde orbital antes de la inyección para evitar la exudación por debajo del borde orbital. La aguja debe estar hacia el centro superior durante la inyección. Asegúrese de que el volumen inyectado sea preciso.

Las líneas faciales glabellares surgen de la actividad del músculo corrugador y del músculo orbicular de los ojos. Estos músculos mueven la ceja medialmente, y el músculo procerus y el músculo depresor superciliar tiran de la ceja hacia abajo. Esto crea un ceño fruncido o "ceja fruncida". La ubicación, el tamaño y el uso de los músculos varían notablemente entre individuos. La dosis efectiva para las líneas faciales se determina mediante la observación general de la capacidad del paciente para activar los músculos superficiales inyectados.

Cada tratamiento dura aproximadamente de tres a cuatro meses. No se recomienda una inyección más frecuente de este producto porque su seguridad y eficacia no se han evaluado clínicamente.

Por lo general, la dosis inicial de toxina botulínica induce la denervación química de los músculos afectados 1 a 2 días después de la inyección, aumentando en intensidad durante la primera semana.

7.2. Espasticidad focal de miembros superiores

La dosis exacta y el número de lugares de inyección pueden adaptarse a cada paciente en función del tamaño, el número y la ubicación de los músculos afectados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local y la respuesta del paciente al tratamiento anterior. Se observó una mejoría clínica de la espasticidad en las 4 semanas posteriores a la inyección, que se prolongó durante 8 y 12 semanas.

Las dosis de inyección en el estudio clínico son las siguientes:

Músculo	Dosis total	Número de lugares
Bíceps braquial	100–200 unidades	Hasta 4 lugares
Flexor profundo de los dedos	15–50 unidades	1 lugar
Flexor superficial de los dedos	15–50 unidades	1 lugar
Flexor cubital del carpo	10–50 unidades	1 lugar
Flexor radial del carpo	15–60 unidades	1 lugar

En el estudio clínico, se dividieron dosis de hasta 360 unidades entre músculos seleccionados.

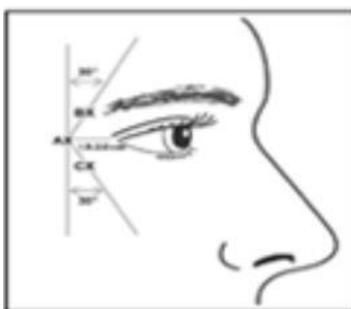
Se utiliza una aguja estéril de calibre 24 a 30 para los músculos superficiales y una aguja de longitud adecuada para los tejidos musculares. Se recomienda la localización de los músculos afectados con técnicas como la guía electromiográfica o la estimulación nerviosa.

7.3. Líneas cantales laterales (líneas de patas de gallo)

Las líneas cantales laterales surgen en gran medida de la actividad de los músculos orbiculares de los ojos, que se encuentran alrededor de los ojos y son responsables del parpadeo y el cierre de los párpados. La contracción enérgica de los orbiculares de los ojos da como resultado pliegues orientados lateral y radialmente (líneas de patas de gallo), que se originan en el canto lateral. La distribución de estas líneas radiales difiere entre los pacientes.

Las inyecciones deben administrarse con la punta biselada de la aguja apuntando hacia arriba y orientada lejos del ojo. Con una aguja de calibre 30 a 33, inyecte una dosis de 0,1 ml (4 U) en 3 sitios por lado en el músculo orbicular lateral de los párpados para un total de 12 unidades por lado.

La primera inyección debe realizarse aproximadamente a 1,5–2,0 cm temporal al canto lateral y justo temporal al borde orbital. Si las líneas del canto lateral en la sonrisa máxima están por encima y por debajo del canto lateral, inyecte como se muestra en la figura.



La duración del efecto de CLODEW en las líneas cantales laterales es de aproximadamente 3 meses. No se ha evaluado clínicamente la seguridad y eficacia del intervalo entre inyecciones.

7.4. Blefarospasmo

En caso de blefarospasmo, reconstituir por dilución (ver Tabla de dilución) e inyectar utilizando una aguja estéril de calibre 27-30 sin indicador electromiográfico. La dosis inicial recomendada es de 1,25 U a 2,5 U en un volumen de 0,05 ml a 0,1 ml en cada sitio, inyectada en las zonas palpebrales medial y lateral del músculo orbicular del párpado superior y en la zona lateral del músculo orbicular del párpado inferior. La colocación de la inyección puede variar de acuerdo con el estado de paciente. Evitando la inyección cerca del elevador palpebral superior puede reducirse la complicación de ptosis. Evitando inyecciones mediales del párpado inferior y reduciendo así la difusión en el oblicuo inferior, puede disminuirse la complicación de diplopía. Equimosis puede ocurrir fácilmente en los tejidos blandos del párpado. Esto puede ser reducido mediante la aplicación de una ligera presión en el sitio de inyección inmediatamente después de la inyección.

La dosis inicial no debe exceder las 25 unidades por ojo.

Si el blefarospasmo bloquea la visión, es posible realizar inyecciones en el músculo corrugador superciliar medial y la porción superolateral del orbicularis oculi.

En sesiones de tratamiento repetidas, la dosis puede ser aumentada al doble si la respuesta al tratamiento se considera insuficiente (por lo general se la define como un efecto que no dura más de 2 meses). Sin embargo, aparentemente se obtiene poco beneficio al inyectar más de 5 unidades por lugar. Es poco frecuente que el efecto sea permanente.

La dosis acumulada para el tratamiento de blefarospasmo en un periodo de 2 meses no debe exceder las 200 U.

Se evaluó la seguridad y eficacia de una dosis única de CLODEW para el blefarospasmo durante 12 semanas. La seguridad y eficacia del intervalo de inyección no se han evaluado clínicamente.

7.5. Hipertrofia benigna del músculo masetero

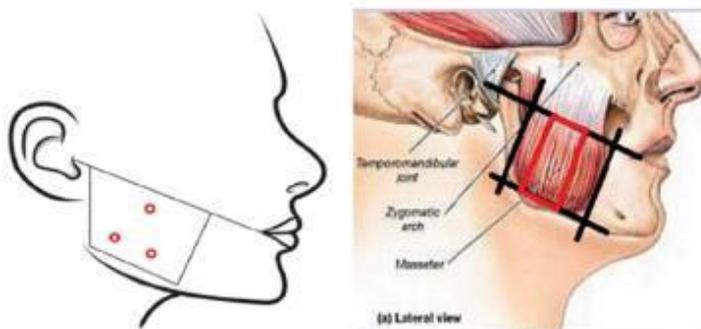
Inyectar una dosis de 0,2 ml (8 U) en cada uno de los 3 sitios de cada lado de los músculos maseteros bilaterales (un total de 6 sitios y 1,2 ml (48 U) para ambos lados) utilizando una aguja de calibre 30-33.

Antes de la inyección, palpar el músculo masetero para marcar los bordes anterior y posterior cuando el paciente aprieta los dientes.

Considerar los bordes anterior y posterior como límites izquierdo y derecho, respectivamente. Considerar la línea desde el trago hasta el ángulo de la boca como un borde superior y la línea del borde de la mandíbula como un borde inferior y marcar una zona de 1 cm dentro de cada borde.

Inyectar en 2 sitios en el borde inferior de la mandíbula y 1 sitio por encima de ellos correspondiente a un vértice de un triángulo imaginario alrededor de las protuberancias más prominentes dentro del rectángulo imaginado por los bordes (un total de 3 sitios). Los sitios de inyección deben estar separados por 1 cm.

Asegúrese de administrar cuidadosamente el producto 1 cm hacia adentro desde los límites izquierdo/derecho y anterior/posterior después de determinar los sitios de inyección identificando la ubicación de los músculos maseteros y consultando la figura a continuación, ya que la administración puede causar molestias al masticar y cambios en la expresión facial al sonreír. Tenga cuidado de evitar la inyección en los músculos que rodean la boca.



Sitios de inyección de toxina botulínica para hipertrofia del músculo masetero e imagen anatómica del músculo masetero

7.6. La **distonía cervical** (tortícolis espasmódica) en adultos.

Las dosis deben ser calculadas individualmente para cada paciente en base a la posición de la cabeza y el cuello, localización del dolor, hipertrofia muscular, peso corporal y respuesta.

Las dosis han oscilado de 95 a 360 U (con un promedio aproximado de 240 U). Como ocurre con cualquier tratamiento, la dosis inicial en un paciente que inicia el tratamiento debe comenzar con la dosis efectiva más baja. No más de 50 Unidades deben ser administradas en un sitio dado. Limitando la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 Unidades o menos puede disminuir la posibilidad de disfagia.

Puede usarse una aguja calibre 25, 27 ó 30 para los músculos superficiales y una de calibre 22 para la musculatura más profunda. Para distonía cervical, puede ser útil la localización de los músculos involucrados con guía electromiográfica.

Los sitios múltiples de inyección permiten que el producto tenga un contacto más uniforme con las áreas de inervación de los músculos distónicos y son especialmente útiles en los músculos largos. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo a ser químicamente denervado.

La mejoría clínica ocurre generalmente dentro de las primeras dos semanas luego de la inyección. El beneficio clínico máximo ocurre, en general, aproximadamente seis semanas luego de la inyección. Las dosis repetidas deben ser administradas cuando el efecto clínico de una inyección previa disminuye, pero usualmente no más frecuentemente que cada dos meses. La duración del efecto terapéutico informado en los tratamientos clínicos mostraron variación sustancial (de 2 a 32 semanas), con una duración típica de aproximadamente 12 a 16 semanas, dependiendo de la respuesta y enfermedad individual de cada paciente.

La dosis máxima acumulada para distonía cervical generalmente no debe exceder las 360 Unidades en un período de 3 meses.

7.7. **Espasmo hemifacial**, incluyendo trastornos del nervio VII par en pacientes adultos mayores de 18 años.

Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del VII nervio craneal, deben ser tratados como blefarospasmo unilateral. Pueden ser necesarias inyecciones adicionales en el corrugador, cigomático mayor, orbicular de los labios

y/u otros músculos faciales de acuerdo con la magnitud del espasmo. El control electromiográfico puede ser útil para identificar pequeños músculos periorales. La dosis acumulativa del producto para el tratamiento de espasmo hemifacial en un período de dos meses no debe exceder de 200 U.

7.8. **Corrección del estrabismo** en pacientes adultos mayores de 18 años.

Está indicado para inyección en los músculos extraoculares utilizando la actividad eléctrica registrada desde la punta de la aguja de inyección como guía para colocarla dentro del músculo deseado. No debe intentarse aplicar inyecciones sin guía electromiográfica. Los médicos deben estar familiarizados con técnicas electromiográficas.

Para preparar el ojo para la inyección del producto, se recomienda que varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular sean aplicados minutos antes de la inyección.

Nota: El volumen de producto inyectado recomendado para el tratamiento de estrabismo es de 0,05 mL a 0,15 mL por músculo.

Las dosis iniciales de producto reconstituido (véase la tabla de dilución) producen normalmente parálisis de los músculos inyectados, que comienza uno a dos días después de aplicarse la inyección y que aumenta en intensidad durante la primera semana. La parálisis dura de 2 a 6 semanas y gradualmente desaparece en un período similar. El exceso de correcciones que se prolonguen por más de 6 meses ha sido poco frecuente. Alrededor de la mitad de los pacientes requerirán dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo a la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como grandes desviaciones o restricciones, o debido a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación.

I. Dosis iniciales en unidades (abreviadas como U). Utilizar las dosis más bajas listadas para el tratamiento de pequeñas desviaciones. Utilizar las dosis mayores sólo para desviaciones más pronunciadas.

A. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1,25 U a 2,5 U en cualquier músculo individual.

B. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2,5 U a 5,0 U en cualquier músculo individual.

C. Para parálisis persistente del nervio VI de un mes o mayor duración: 1,25 U a 2,5 U en el músculo recto medial.

II. Dosis subsiguientes para estrabismo residual o recurrente.

A. Se recomienda que los pacientes vuelvan a ser examinados 7-14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de esa dosis.

B. Los pacientes que experimenten una parálisis adecuada del músculo deseado que requieran inyecciones subsecuentes deben recibir una dosis comparable a la dosis inicial.

C. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten una parálisis incompleta del músculo objetivo podrán ser aumentadas hasta dos veces más de la cantidad de la dosis previamente administrada.

D. No deben aplicarse las inyecciones subsecuentes hasta que se hayan disipado los efectos de la dosis anterior según lo indique la función sustancial de los músculos inyectados y adyacentes.

E. La dosis máxima recomendada como inyección individual para cada músculo es de 25 U.

7.9. **Tratamiento focalizado de la hiperhidrosis axilar.** (Se considera hiperhidrosis aquella sudoración que supere los 40 mL/minuto/m²).

La dosis inicial recomendada de 50 Unidades de producto es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0,1 a 0,2 mL uniformemente distribuidas en sitios múltiples (10-15), separadas aproximadamente 1-2 cm dentro del área hiperhidrótica de cada axila. El área hiperhidrótica puede ser definida usando las técnicas standard de impregnación, por ejemplo: ensayo de Minor.

Para la reconstitución se debe utilizar solución salina al 0,9% estéril, sin conservante (100 U / 4 mL ó 200 U / 8 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad de aproximadamente 2 mm y con un ángulo de 45 grados con respecto a la superficie de la piel con el lado biselado hacia arriba para minimizar pérdidas y asegurar que las inyecciones se mantengan intradérmicas.

La mejoría clínica generalmente ocurre dentro de la primera semana luego de la inyección. La duración media o respuesta luego de tratamientos repetidos hasta 4 veces en pacientes tratados con dosis de 50 Unidades por axila fue 6-8 meses.

Se pueden administrar inyecciones repetidas para la hiperhidrosis axilar cuando los efectos de inyecciones previas hayan disminuido. Las inyecciones no deben ser repetidas con una frecuencia que exceda un tratamiento cada dos meses.

7.10. **Tratamiento profiláctico de cefalea en migraña crónica en adultos.**

La dilución recomendada para el tratamiento profiláctico de la cefalea con migraña crónica es de 100 Unidades / 2 mL ó 200 U / 4 mL, con la concentración final de 5 Unidades por 0,1 mL. (véase la Tabla de dilución).

Se deben distribuir las inyecciones en 7 áreas musculares específicas de la cabeza / cuello según lo especificado en la Tabla a continuación.

Puede ser necesaria una aguja de 2,5 cm para la región del cuello para los pacientes con cuello grueso. Con la excepción del músculo procerus, que se puede inyectar a través de 1 punto en la región medial del músculo, todos los otros músculos deben inyectarse conforme lo indicado abajo, con la mitad de los puntos aplicados a la izquierda y la mitad a la derecha en la cabeza y en el cuello. La recomendación para los casos de repetición de tratamiento es de 12 semanas. Si hubiere un punto localizado de dolor predominante, pueden administrarse inyecciones adicionales en uno o ambos lados en hasta 3 grupos musculares específicos (occipital, temporal y trapecio), hasta la dosis máxima de cada músculo conforme la tabla indica abajo.

Sitios de inyección recomendados para migraña crónica:

Tabla de Dosis Requerida por Sitio de Aplicación en los Músculos de la Cabeza y del Cuello.

Área muscular Cabeza/cuello	Número de unidades por músculo (Número de sitios de inyección)*		
	Izquierdo	Derecho	Total
Frontal	10 U (2 sitios)	10 U (2 sitios)	20 U (4 sitios)
Corrugador	5 U (1 sitio)	5 U (1 sitio)	10 U (2 sitios)
Procerus	-	-	5 U (1 sitio)
Occipital	15 U (3 sitios) a 20 U (4 sitios)	15 U (3 sitios) a 20 U (4 sitios)	30 U (6 sitios) a 40 U (8 sitios)
Temporal	20 U (4 sitios) a 25 U (5 sitios)	20 U (4 sitios) a 25 U (5 sitios)	40 U (8 sitios) a 50 U (10 sitios)
Trapecio	15 U (3 sitios) a 25 U (5 sitios)	15 U (3 sitios) a 25 U (5 sitios)	30 U (6 sitios) a 50 U (10 sitios)
Grupo muscular cervical paraespinal	10 U (2 sitios)	10 U (2 sitios)	20 U (4 sitios)
Total mínimo	-	-	155 U (31 sitios) a 195 U (39 sitios)

* el volumen de la inyección en cada sitio debe ser de 0,1ml y la dosis en cada sitio es de 5 U de toxina.

7.11. Disfunción de la vejiga:

General

Los pacientes no deben tener una infección aguda del tracto urinario antes del tratamiento. Los antibióticos profilácticos, excepto aminoglicósidos, deben ser administrados de 1 a 3 días antes del tratamiento, el día del tratamiento y de 1 a 3 días luego del tratamiento para reducir la posibilidad de infección aguda del tracto urinario debido al procedimiento. En general se recomienda que los pacientes discontinúen la terapia antiplaquetaria por lo menos 3 días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes que reciben terapia anticoagulante necesitan ser manejados adecuadamente para disminuir el riesgo de sangrado.

Debe tenerse especial precaución cuando se realiza una cistoscopia.

a) Hiperactividad Neurogénica del Detrusor.

Una instilación intravesical de un anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general pueden usarse antes de la inyección, según la práctica del sitio local. Si se realiza la instilación de un anestésico local, debe drenarse la vejiga e irrigarse con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es 200 Unidades de toxina y no debe excederse.

- Reconstitución a partir de un Vial de 100 U.

Reconstituir dos viales de 100 Unidades de Clodew, cada uno con 6 mL de solución salina al 0,9% sin conservantes y mezclar los viales lentamente. Retirar 4 mL de cada vial con 2 jeringas de 10 mL. Retirar los 2 mL restantes de cada vial con una tercera jeringa de 10 ml para un total de 4 mL en cada jeringa. Completar la reconstitución agregando 6 ml de solución salina sin conservantes al 0,9% en cada una de las jeringas de 10 mL y mezclar lentamente.

Esto resultará en tres jeringas de 10 mL, cada una con 10 mL de contenido (~67 Unidades en cada una), para un total de 200 Unidades de Clodew reconstituido.

- Reconstitución a Partir de un Vial de 200 U.

Reconstituir un vial de 200 Unidades de Clodew, con 6 mL de solución salina al 0,9% sin conservantes y mezclar el vial lentamente. Retirar 2 mL del vial en 3 jeringas de 10 mL. Completar la reconstitución agregando 8 mL de solución salina al 0,9% sin conservantes en cada una de las jeringas de 10 mL y mezclar lentamente. Esto resultará en tres jeringas de 10 mL, cada una con 10 mL de contenido (~67 Unidades en cada una), para un total de 200 Unidades de Clodew reconstituido.

Usar inmediatamente tras la reconstitución de la jeringa. Descartar la solución salina no usada.

El producto reconstituido (200 Unidades/30 mL) se inyecta en el músculo detrusor a través de un citoscopio flexible o rígido evitando el trígono. La vejiga debe ser instilada con una cantidad de solución salina suficiente para lograr la visualización adecuada de las inyecciones, pero debe evitarse una distensión excesiva. La aguja de inyección debe llenarse (cargarse) con aproximadamente 1 mL antes de iniciar las inyecciones (dependiendo del largo de la aguja) para retirar el aire. La aguja debe insertarse aproximadamente 2 mm en el detrusor y se realizan 30 inyecciones de 1 mL cada una (volumen total de 30 mL) con una separación aproximada de 1 cm de distancia (ver figura 7). Para la inyección final, debe inyectarse aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para completar la dosis total. Después de colocar las inyecciones, debe drenarse la solución salina usada para visualizar la pared de la vejiga. El paciente debe permanecer en observación durante por lo menos 30 minutos después de las inyecciones.

Los pacientes deben ser considerados para una re-inyección cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (el tiempo medio transcurrido hasta el cual los pacientes han calificado para re-tratamiento fue de 42-48 semanas) pero no antes de 12 semanas desde la primera inyección en la vejiga.

b) Vejiga Hiperactiva

Se puede emplear una instilación intravesical de un anestésico local diluido, con o sin sedación, o anestesia general antes de la inyección, según la práctica local.

Si se realiza la instilación de un anestésico local, debe drenarse la vejiga e irrigarse con solución salina estéril antes de la inyección. La dosis recomendada es 100 Unidades, siendo a su vez, la máxima dosis recomendada.

- Vial de 100 U

La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina al 0,9% sin conservante. Descartar la solución salina no usada.

- Vial de 200 U

El vial de 200 U puede ser utilizado siguiendo las instrucciones de dilución para obtener la dosis deseada:

Reconstituir un vial de 200 Unidades con 8 mL de solución salina sin conservantes al 0,9% y mezclar lentamente. Retirar 4 mL del vial con 1 jeringa de 10 mL. Completar la reconstitución agregando 6 mL de solución salina sin conservantes al 0,9% a la jeringa de 10 mL y mezclar lentamente. Esto resultará en una jeringa de 10 mL, conteniendo un total de 100 Unidades de toxina reconstituída. Usar inmediatamente tras la reconstitución de la jeringa. Este producto es de uso único y cualquier producto reconstituido no utilizado debe ser descartado. Descartar la solución salina no usada.

Clodew reconstituido (100 Unidades/10 mL) se inyecta en el músculo detrusor a través de un citoscopio flexible o rígido evitando el trígono. La vejiga debe ser instilada con una cantidad de solución salina suficiente para lograr la visualización adecuada de las inyecciones, pero debe evitarse una distensión excesiva.

La aguja de inyección debe llenarse (cargarse) con aproximadamente 1 mL de Clodew reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para retirar el aire. La aguja debe insertarse aproximadamente 2 mm en el detrusor y se realizan 20 inyecciones de 0,5 mL cada una (volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm de distancia. Para la inyección final, debe inyectarse aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril de manera que la toxina remanente en la aguja sea transportada a la vejiga. Después de aplicar las inyecciones, los pacientes deben demostrar su capacidad de poder orinar previo a dejar la clínica. El paciente debe permanecer en observación durante por lo menos 30 minutos tras la inyección y hasta que haya podido orinar en forma espontánea.

Los pacientes deben ser considerados para una re-inyección cuando el efecto clínico de la inyección previa haya disminuido (el tiempo medio transcurrido hasta el cual los pacientes han calificado para un segundo tratamiento fue 169 días [aprox. 24 semanas]) pero no antes de 12 semanas desde la primera inyección en la vejiga.

Patrón de inyección para inyecciones intradetrusor para el tratamiento de vejiga hiperactiva e hiperactividad neurogénica del detrusor.

Pacientes de edad avanzada: Los datos clínicos de CLODEW en pacientes mayores de 65 años son limitados (ver sección 5.1). CLODEW no está recomendado en pacientes mayores de 65 años.

No es necesario realizar ajustes específicos de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica: El uso de CLODEW en la población pediátrica no es procedente.

Una vez reconstituido, CLODEW solo se debe utilizar para tratar a un único paciente durante una solasesión.

Técnica de preparación y dilución

Antes de la inyección, reconstituya el producto secado al vacío con solución salina estéril sin conservantes; el diluyente recomendado es solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9 %.

Extraiga la cantidad adecuada de diluyente con la jeringa del tamaño adecuado. Dado que este producto se desnaturaliza mediante burbujeo o agitación violenta similar, inyecte el diluyente suavemente en el vial. Deseche el vial si el vacío no hace que el diluyente entre en el vial. Registre la fecha y la hora de la reconstitución en la etiqueta.

Este producto debe administrarse dentro de las 72 horas posteriores a la reconstitución para Clodew 100 U y dentro de las 48 horas para Clodew 200 U. Durante este período, el producto reconstituido debe almacenarse en heladera a (2–8 °C).

El producto reconstituido debe ser transparente, incoloro y libre de partículas. Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración. Dado que este producto y el diluyente no contienen ningún conservante, cada vial es para uso en un solo paciente.

Tabla de dilución:

Nota: Estas diluciones se calculan para un volumen de inyección de 0,1 ml.

CLODEW 100 U

Cantidad de disolvente añadida (solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9 %)	Dosis resultante vial 100 unidades (U/ 0.1ml)
1.0 ml	10.0 unidades
2.0 ml	5.0 unidades
2.5 ml	4.0 unidades
4.0 ml	2.5 unidades
8.0 ml	1.25 unidades

CLODEW 200 U

Cantidad de disolvente añadida (solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9 %)	Dosis resultante vial 200 unidades (U/ 0.1ml)
2.0 ml	10.0 unidades
4.0 ml	5.0 unidades
5.0 ml	4.0 unidades
8.0 ml	2.5 unidades

8. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica: personas con hipersensibilidad conocida a cualquier preparación de toxina botulínica o a cualquiera de los componentes de la formulación (consulte Advertencias y Precauciones).

Infección en el(los) lugar(es) de la inyección: presencia de infección en el(los) lugar(es) propuesto(s) para la inyección.

Pacientes con trastornos de la unión neuromuscular (p. ej., miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton o esclerosis lateral amiotrófica). Estas enfermedades pueden verse exacerbadas debido a la actividad de relajación muscular de este medicamento.

Mujeres embarazadas, mujeres en edad fértil y madres lactantes.

Administrar con cuidado a los siguientes pacientes:

A. Pacientes bajo tratamiento con otros relajantes musculares (p. ej., cloruro de tubocurarina, dantroleno sódico, etc.). La relajación muscular puede verse potenciada o pueden aumentar los riesgos de disfgaia.

B. Pacientes bajo tratamiento con fármacos con actividad de relajación muscular, p. ej., clorhidrato de espectinomicina, antibióticos aminoglucósidos (sulfato de gentamicina, sulfato de neomicina, etc.), antibióticos

polipeptídicos (sulfato de polimixina B, etc.), antibióticos de tetraciclina, antibióticos de lincosamicina (lincosamidas), relajantes musculares (baclofeno, etc.), agentes anticolinérgicos (butilbromuro de escopolamina, clorhidrato de trihexifenidilo, etc.), benzodiazepinas y otros fármacos similares (diazepam, etizolam, etc.) y fármacos de tipo benzamida (clorhidrato de tiaprida, sulpirida, etc.). La relajación muscular puede verse potenciada o pueden aumentar los riesgos de disfagia.

9. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Dado que el ingrediente activo de este medicamento es la toxina de Clostridium botulinum tipo A, que se deriva de Clostridium botulinum, la información de esta sección debe comprenderse completamente y deben seguirse estrictamente las dosis y métodos de administración recomendados. Los médicos que administren este medicamento deben comprender suficientemente la anatomía neuromuscular y/o orbital relevante del área involucrada y cualquier alteración de la anatomía debido a procedimientos quirúrgicos previos. También se requiere el conocimiento de las técnicas electromiográficas estándar. No se deben exceder las dosis recomendadas ni las frecuencias de administración.

Propagación del efecto de las toxinas

Los datos de seguridad posteriores a la comercialización de otras toxinas botulínicas aprobadas sugieren que se pueden observar efectos de la toxina botulínica más allá del sitio de inyección local. Los síntomas son consistentes con el mecanismo de acción de la toxina botulínica y pueden incluir astenia, debilidad muscular generalizada, diplopía, ptosis, disfagia, disfonía, disartria, incontinencia urinaria, visión borrosa y dificultades respiratorias. Estos síntomas se han informado horas o semanas después de la inyección. Las dificultades para tragar y respirar pueden poner en peligro la vida y ha habido informes de muertes relacionadas con la propagación de los efectos de la toxina. Se debe advertir a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata si se presentan dificultades para tragar, hablar o respirar.

Falta de intercambiabilidad entre productos de toxina botulínica

Las unidades de potencia de CLODEW son específicas del método de preparación y ensayo utilizado. No son intercambiables con otras preparaciones de productos de toxina botulínica y, por lo tanto, las unidades de actividad biológica de CLODEW no se pueden comparar ni convertir en unidades de ningún otro producto de toxina botulínica.

Reacciones adversas graves con uso no aprobado

Se han informado reacciones adversas graves, que incluyen debilidad excesiva, disfagia y neumonía por aspiración, con algunas reacciones adversas asociadas con resultados fatales, en pacientes que recibieron inyecciones de toxina botulínica para usos no aprobados. En estos casos, las reacciones adversas no estuvieron necesariamente relacionadas con la propagación a distancia de la toxina, sino que pueden haber sido el resultado de la administración de productos de toxina botulínica en el lugar de la inyección y/o estructuras adyacentes. En varios de los casos, los pacientes tenían disfagia preexistente u otras discapacidades importantes. No hay información suficiente para identificar los factores asociados con un mayor riesgo de reacciones adversas asociadas con los usos no aprobados de productos de toxina botulínica.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han informado reacciones de hipersensibilidad graves y/o inmediatas a los productos de toxina botulínica. Estas reacciones incluyen anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Si se produce tal reacción, se debe suspender la inyección adicional de CLODEW e instaurar inmediatamente el tratamiento médico adecuado. El uso de CLODEW en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier neurotoxina botulínica o a cualquiera de los componentes de la formulación podría provocar una reacción alérgica potencialmente mortal (consulte Hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica).

Sistema cardiovascular

Ha habido informes después de la administración de toxinas botulínicas de eventos adversos que involucran al sistema cardiovascular, incluyendo arritmia e infarto de miocardio, algunos con desenlaces fatales. Algunos de estos pacientes tenían factores de riesgo, incluida una enfermedad cardiovascular preexistente. Tenga precaución al administrar a pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente.

Mayor riesgo de efectos clínicamente significativos con trastornos neuromusculares preexistentes

Las personas con enfermedades neuropáticas motoras periféricas, esclerosis lateral amiotrófica o trastornos de la unión neuromuscular (p. ej., miastenia gravis o síndrome de Lambert-Eaton) fueron excluidos de los estudios clínicos de CLODEW. Los pacientes con trastornos neuromusculares pueden tener un mayor riesgo de sufrir efectos clínicamente significativos que incluyen debilidad muscular generalizada, diplopía, ptosis, disfonía, disartria, disfagia grave y compromiso respiratorio debido a dosis típicas de CLODEW.

Disfagia y dificultades respiratorias

El tratamiento con productos de toxina botulínica, incluido CLODEW, puede provocar dificultades para tragar o respirar. Los pacientes con dificultades preexistentes para tragar o respirar pueden ser más susceptibles a estas complicaciones. En la mayoría de los casos, esto ha sido consecuencia del debilitamiento de los músculos en el área de inyección que participan en la respiración o los músculos orofaríngeos que controlan la deglución o la respiración (consulte Advertencias y Precauciones).

Se han notificado muertes como complicación de disfagia grave después del tratamiento con toxina botulínica. La disfagia puede persistir durante varios meses y requerir el uso de una sonda de alimentación para mantener una nutrición e hidratación adecuadas. La aspiración puede ser el resultado de una disfagia grave y supone un riesgo particular cuando se trata a pacientes en los que la deglución o la función respiratoria ya están comprometidas.

El tratamiento con toxinas botulínicas, incluido CLODEW, puede debilitar los músculos del cuello que sirven como músculos accesorios de ventilación. Esto puede resultar en una pérdida crítica de la capacidad respiratoria en pacientes con trastornos respiratorios que pueden haberse vuelto dependientes de estos músculos accesorios. Ha habido informes posteriores a la comercialización de otros productos de toxina botulínica sobre dificultades respiratorias graves, incluida insuficiencia respiratoria.

Se ha informado que los pacientes con una masa muscular del cuello más pequeña y los pacientes que requieren inyecciones bilaterales en el músculo esternocleidomastoideo para el tratamiento de la distonía cervical tienen un mayor riesgo de disfagia. Las inyecciones en el elevador de la escápula para el tratamiento de la distonía cervical pueden estar asociadas con un mayor riesgo de infección de las vías respiratorias superiores y disfagia. CLODEW no está aprobado para el tratamiento de la distonía cervical.

Los pacientes tratados con productos de toxina botulínica, incluido CLODEW, pueden requerir atención médica inmediata si desarrollan problemas para tragar, hablar o trastornos respiratorios. Estas reacciones pueden ocurrir horas o semanas después de la inyección de toxina botulínica (consulte Advertencias y Precauciones).

Condiciones preexistentes en el lugar de la inyección

Se debe tener precaución cuando se utiliza el tratamiento con CLODEW en presencia de inflamación en el(los) lugar(es) propuesto(s) para la inyección o cuando hay debilidad o atrofia excesiva en el(los) músculo(s) objetivo.

Se debe tener precaución cuando el tratamiento con CLODEW se utiliza en pacientes que tienen marcada asimetría facial, ptosis, dermatocalasis excesiva, cicatrices dérmicas profundas, piel sebácea gruesa o sujetos que pueden no responder a 20 unidades de toxina botulínica (por ejemplo, la incapacidad de disminuir sustancialmente la líneas incluso separándolas físicamente). No exceda la dosis recomendada y la frecuencia de administración de CLODEW.

Reacciones adversas oftálmicas en pacientes tratados con productos de toxina botulínica

Se ha informado sobre ojo seco con el uso de productos de toxina botulínica en el tratamiento de las líneas glabellares. Con el uso de toxinas botulínicas, incluido CLODEW, se puede producir una reducción de la producción de lágrimas, reducción del parpadeo y trastornos corneales. Si los síntomas de ojo seco (p. ej., irritación ocular, fotofobia o cambios visuales) persisten, considere derivar al paciente a un oftalmólogo (consulte Advertencias y precauciones).

Durante la administración de otros productos de toxina botulínica para el tratamiento del estrabismo, se han producido hemorragias retrobulbares suficientes para comprometer la circulación retiniana debido a la penetración de la aguja en las zonas que rodean los ojos. Se recomienda que haya acceso a instrumentos adecuados para descomprimir la órbita. También se han producido penetraciones oculares (globo) por agujas. Se debe disponer de un oftalmoscopio para diagnosticar esta afección. La inducción de parálisis en uno o más músculos extraoculares puede producir desorientación espacial, visión doble o apuntar hacia otro lado. Cubrir el ojo afectado puede aliviar

estos síntomas.

Blefarospasmo

La reducción del parpadeo a causa de la inyección de toxina botulínica en el músculo orbicular puede provocar exposición corneal, defecto epitelial persistente y ulceración corneal, especialmente en pacientes con trastornos del nervio VII. En el uso de otros productos de toxina botulínica para el tratamiento del blefarospasmo, se produjo un caso de perforación corneal en un ojo afáquico que requirió injerto corneal debido a este efecto. Se debe realizar una prueba cuidadosa de la sensibilidad corneal en ojos con antecedentes de cirugía y se debe evitar la inyección en el área del párpado inferior para reducir el riesgo de ectropión. Se debe emplear un tratamiento enérgico de cualquier defecto epitelial. Esto puede requerir gotas protectoras, ungüento, lentes de contacto blandas terapéuticas o el cierre del ojo con un parche u otros medios.

Inyecciones en estructuras anatómicas vulnerables o cerca de ellas

Se debe tener cuidado al inyectar en estructuras anatómicas vulnerables o cerca de ellas. Se han informado eventos adversos graves, incluidos desenlaces fatales, en pacientes que habían recibido toxina botulínica inyectada directamente en las glándulas salivales, la región orofaríngea, el esófago o el estómago. Algunos pacientes tenían disfagia preexistente o debilidad significativa. (No se ha establecido la seguridad y eficacia para las indicaciones relacionadas con estos sitios de inyección). Se ha informado de neumotórax asociado con el procedimiento de inyección después de la administración de toxina botulínica cerca del tórax. Se recomienda precaución al inyectar cerca del pulmón, en particular en los ápices.

Efectos pulmonares de la toxina botulínica en pacientes con estado respiratorio comprometido tratados por espasticidad o por hiperactividad del detrusor asociada con una afección neurológica

En pacientes con espasticidad de las extremidades superiores y un trastorno respiratorio, se informaron infecciones del tracto respiratorio superior y función pulmonar reducida (capacidad vital forzada reducida [FVC] ≥ 15 %) con mayor frecuencia cuando se administró con otros productos de toxina botulínica en comparación con placebo. También se informó función pulmonar reducida (FVC reducida ≥ 15 %) en pacientes con hiperactividad del detrusor asociada con una afección neurológica y un trastorno respiratorio que fueron tratados con otros productos de toxina botulínica. K. Bronquitis e infecciones del tracto respiratorio superior en pacientes tratados por espasticidad

Se notificó bronquitis con mayor frecuencia como reacción adversa en pacientes tratados por espasticidad de miembros superiores con toxina botulínica en comparación con placebo. En pacientes con función pulmonar reducida tratados por espasticidad de miembros superiores, también se notificaron infecciones del tracto respiratorio superior con mayor frecuencia como reacciones adversas en pacientes tratados con toxina botulínica en comparación con placebo. En un estudio confirmatorio terapéutico en 195 pacientes que recibieron tratamiento por espasticidad de miembros superiores, hubo infecciones del tracto respiratorio superior en 2 casos en el grupo de tratamiento con producto en evaluación y 1 caso en el grupo de control.

Estrabismo.

Durante la administración de toxina para el tratamiento del estrabismo, se han producido hemorragias retrobulbares suficientes como para comprometer la circulación retiniana debido a la penetración de la aguja en la órbita. Se recomienda tener disponible un instrumento apropiado para descomprimir la órbita. También se han producido penetraciones oculares (globo) por agujas. Debe disponerse de un oftalmoscopio para diagnosticar esta condición. Inducir la parálisis en uno o más músculos extraoculares puede producir desorientación espacial, visión doble o disimetría. Cubrir el ojo afectado puede aliviar estos síntomas.

Albúmina humana y transmisión de enfermedades virales

Este producto contiene albúmina, un derivado de la sangre humana. Basado en procesos eficaces de selección de donantes y fabricación de productos, conlleva un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales y la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJD). Existe un riesgo teórico de transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD), pero si ese riesgo realmente existe, el riesgo de transmisión también se consideraría extremadamente remoto. Nunca se han identificado casos de transmisión de enfermedades virales o CJD o vCJD para la albúmina autorizada o la albúmina contenida en otros productos autorizados.

Uso en poblaciones específicas

Resumen de riesgos durante el embarazo: Los limitados datos disponibles sobre el uso de CLODEW en mujeres

embarazadas son insuficientes para informar sobre el riesgo asociado al fármaco de resultados adversos en el desarrollo. Un estudio de desarrollo embrionario fetal realizado con el **producto** (toxina botulínica de tipo A -neurotoxina de *Clostridium botulinum*- fabricada por Daewooong) en ratas preñadas no reveló efectos relacionados con el tratamiento en el feto en desarrollo cuando se administró por vía intramuscular durante la organogénesis en dosis de hasta 12 veces la dosis humana máxima recomendada (MRHD). Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos congénitos, pérdida u otros resultados adversos. Datos de animales: En un estudio de desarrollo embrionario fetal, se administraron dosis intramusculares de hasta 4 unidades/kg del **producto** a ratas preñadas una vez al día durante la organogénesis (días de gestación 6 a 16). No se observaron toxicidades maternas ni embriofetales con dosis de hasta 4 unidades/kg (12 veces la MRHD de 20 unidades, según la comparación de unidades/kg).

Lactancia: No existe información sobre la presencia de toxina botulínica de tipo A en la leche humana o animal, sus efectos en el lactante o en la producción de leche. Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de usar el CLODEW y cualquier posible efecto adverso de CLODEW o de la afección materna subyacente en el lactante.

Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico: Los dos ensayos clínicos del producto incluyeron 68 sujetos de 65 años o más. Aunque no se observaron diferencias en seguridad o eficacia entre sujetos mayores y más jóvenes. Los estudios clínicos no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes.

10. REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se analizan con mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Propagación de los efectos de las toxinas (consulte Advertencias y Precauciones)
- Hipersensibilidad (consulte Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones)
- Disfagia y dificultades respiratorias (consulte Advertencias y Precauciones)

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

En general, la mayoría de las reacciones adversas ocurren dentro de la primera semana después de la inyección del **producto** (toxina botulínica de tipo A -neurotoxina de *Clostridium botulinum*- fabricada por Daewooong) y, aunque generalmente son transitorias, pueden durar varios meses o más. Dolor localizado, infección, inflamación, sensibilidad, hinchazón, eritema y/o sangrado/moretos pueden estar asociados con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con las agujas pueden provocar respuestas vasovagales, incluidos síncope e hipotensión, que pueden requerir un tratamiento médico adecuado.

La debilidad local de los músculos inyectados representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica. Sin embargo, también puede producirse debilidad de los músculos cercanos debido a la propagación de la toxina (consulte Advertencias y Precauciones).

10.1 Reacciones adversas observadas en estudios realizados para indicación líneas glaberales

Las reacciones adversas que se detallan en la Tabla a continuación reflejan la exposición al producto (toxina botulínica de tipo A -neurotoxina de *Clostridium botulinum*- fabricada por Daewooong) en pacientes con líneas glaberales en estudios controlados con placebo (Estudios EV-001 y EV-002).

Reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia ($\geq 1\%$) en el grupo expuesto al producto en evaluación en comparación con el grupo placebo.

	Producto en evaluación	Placebo EV-001, EV-002

	EV-001, EV-002 N=492 n (%)	N=162 n (%)
Dolor de cabeza	57 (12%)	21 (13%)
Ptosis del párpado	8 (2%)	0 (0%)
Infección del tracto respiratorio superior	13 (3%)	1 (1%)
Aumento del recuento de glóbulos blancos	6 (1%)	0 (0%)

También se llevaron a cabo con el **producto** dos ensayos multicéntricos, abiertos y de 1 año de duración de dosis repetidas, EV-004 [NCT02184988] y EV-006 [NCT02428608]. Ambos ensayos evaluaron tratamientos repetidos de 20 unidades de **producto**, hasta un total máximo de 80 unidades, para el tratamiento de líneas glabellares de moderadas a severas en sujetos adultos. De los 922 sujetos inscritos, la mediana del número de tratamientos fue tres. El perfil de eventos adversos fue similar al informado en los ensayos de dosis única.

Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse influenciada por varios factores, incluida la metodología del ensayo, el manejo de las muestras, el momento de la recolección de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra la toxina botulínica de tipo A -neurotoxina de *Clostridium botulinum*- fabricada por Daewoong en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros productos puede ser engañosa.

El tratamiento con toxina botulínica puede dar lugar a la formación de anticuerpos que pueden reducir la eficacia de tratamientos posteriores al inactivar la actividad biológica de la toxina. Entre 1,414 sujetos tratados con el **producto**, se encontró que 2 sujetos tenían anticuerpos preexistentes y 2 sujetos tenían anticuerpos emergentes del tratamiento.

10.2 Reacciones adversas observadas en estudios realizados para indicación Espasticidad de miembros superiores

Se evaluó la seguridad en la espasticidad de miembros superiores en un estudio multicéntrico, controlado con placebo, doble ciego (ni el paciente ni el médico sabían qué tratamiento se les estaba administrando), aleatorizado en 197 pacientes mayores de 18 años a quienes se les había diagnosticado un accidente cerebrovascular ≥ 6 semanas antes de la inclusión (grupo de prueba con producto a evaluar): 99; (grupo de control con producto referencia): 98. Se produjeron eventos adversos en el 19,59% (19/97, 30 casos) del grupo de prueba y en el 19,39% (19/98, 22 casos) del grupo de control.

Entre estos, se produjeron reacciones adversas a medicamentos relacionadas con el tratamiento farmacológico en 3 casos en el grupo de prueba y 4 casos en el grupo de control. La siguiente tabla enumera las reacciones adversas a medicamentos notificadas por clase de sistema de órganos. La frecuencia de las reacciones adversas a medicamentos notificadas se define de la siguiente manera: Muy frecuentes ($\geq 10\%$); Frecuentes ($\geq 1\%$ a $< 10\%$); Poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$); raras ($\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$); muy raras ($< 0,01\%$).

Reacciones adversas al medicamento relacionadas con el tratamiento notificadas en el grupo de prueba	
Clasificación de órganos y sistemas	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo	Debilidad muscular (1.03%, 1 caso), dolor en las extremidades (1.03%, 1 caso), atrofia muscular (1.03%, 1 caso)

10.3. Reacciones adversas observadas en estudios realizados para indicación Líneas cantales laterales (patas de gallo)

La seguridad de este producto se evaluó en un estudio multicéntrico, controlado con fármaco activo, doble ciego (ni el paciente ni el médico sabían qué tratamiento se estaba administrando), aleatorizado en 204 pacientes con líneas

cantales laterales moderadas a severas, de ≥ 18 a ≤ 75 años de edad. Se observaron eventos adversos que no se asociaron con líneas en el canto lateral en el 9,80 % (20/204, 28 casos) de los sujetos. Nueve (9) casos fueron leves y 19 casos fueron moderados.

Ninguno de estos casos fueron reacciones agudas y ninguno se asoció con el tratamiento con este producto. Se observaron reacciones adversas al medicamento que se asociaron con líneas en el canto lateral en 1 paciente (0,49 %, 1 en cada uno) en cada uno de los grupos de producto de prueba y de fármaco de control, ambos de los cuales fueron leves (área de inyección de producto de prueba: prurito; área de inyección del fármaco de control: dolor).

10.4. Reacciones adversas observadas en estudios realizados para indicación Blefarospasmo

La seguridad de este producto se evaluó en un estudio multicéntrico, controlado con placebo, doble ciego (ni el paciente ni el médico sabían qué tratamiento se estaba administrando) y aleatorizado en 230 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de blefaroespasmo esencial (grupo de producto de prueba): 117; grupo de control con producto de referencia: 113). Se produjeron eventos adversos en el 39,32 % (46/117, 76 casos) del grupo de producto de prueba y en el 27,43 % (31/113, 51 casos) del grupo de control del producto de referencia. Entre estos, se observaron reacciones adversas relacionadas con el tratamiento farmacológico en el 11,97 % (14/117, 16 casos) del grupo de prueba y en el 13,27 % (15/113, 18 casos) del grupo de control. La siguiente tabla enumera las reacciones adversas notificadas por sistema de clasificación de órganos.

Clasificación de órganos y sistemas	Grupo de prueba (n=117)	Grupo Control (n=113)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Hematoma en el lugar de la inyección	6 (5.13%, 6 casos)	5 (4.42%, 5 casos)
Hinchazón en el lugar de la inyección	2 (1.71%, 2 casos)	5 (4.42%, 5 casos)
Inflamación en el lugar de la inyección	1 (0.85%, 1 caso)	0 (0.00%, 0 casos)
Trastornos oculares		
Blefaritis	1 (0.85%, 2 casos)	1 (0.88%, 1 caso)
Aumento del lagrimeo	0 (0.00%, 0 casos)	2 (1.77%, 2 casos)
Ojo seco	1 (0.85%, 1 caso)	0 (0.00%, 0 casos)
Ptosis palpebral	1 (0.85%, 1 caso)	0 (0.00%, 0 casos)
Prurito en los párpados	0 (0.00%, 0 casos)	1 (0.88%, 1 caso)
Sensación de cuerpo extraño en los ojos	1 (0.85%, 1 caso)	0 (0.00%, 0 casos)
Trastorno lagrimal	1 (0.85%, 1 caso)	0 (0.00%, 0 casos)
Lagoftalmos	0 (0.00%, 0 casos)	1 (0.88%, 1 caso)
Trastorno de la piel y del tejido subcutáneo		
Prurito	0 (0.00%, 0 casos)	2 (1.77%, 2 casos)
Trastorno neurológico		
Mareos	1 (0.85%, 1 caso)	0 (0.00%, 0 casos)
Trastorno respiratorio		
Disnea	0 (0.00%, 0 casos)	1 (0.88%, 1 caso)

10.5. Reacciones adversas observadas en estudios realizados para indicación Hipertrofia benigna del músculo masetero

La seguridad se evaluó en un estudio multicéntrico, controlado con placebo, doble ciego (ni el paciente ni el médico

sabían qué tratamiento se administraba), aleatorizado en 180 adultos de ambos sexos de ≥ 18 y ≤ 65 años que querían mejorar la hipertrofia benigna del músculo masetero (el grupo de prueba con producto a evaluar): 91; grupo de control con placebo: 89). Se produjeron eventos adversos en el 13,19% (12/91, 21 casos) en el grupo de prueba y en el 22,47% (20/89, 25 casos) en el grupo de control. Entre estos, los eventos adversos relacionados con el tratamiento farmacológico se produjeron en el 5,49% (5/91, 6 casos) del grupo de prueba y en el 2,25% (2/89, 2 casos) del grupo de control. Todas las reacciones adversas al medicamento corresponden a reacciones adversas locales relacionadas con la inyección. No se notificaron reacciones adversas graves al medicamento. En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas a medicamentos notificadas por sistema de clasificación de órganos.

Clasificación de órganos y sistemas	Grupo de prueba (n=91)	Grupo Control (n=89)
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Trastorno de la masticación	5 (5.49%, 5 casos)	1 (1.12%, 1 caso)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		
Dolor en el lugar de la inyección	0 (0.00%, 0 casos)	1 (1.12%, 1 caso)
Reacción en el lugar de la inyección	1 (1.10%, 1 caso)	0 (0.00%, 0 casos)

10.6. Reacciones adversas para indicación Estrabismo:

Trastornos Oculares: Muy frecuentes: Ptosis palpebral, trastorno del movimiento del ojo. No Frecuentes: Hemorragia ocular retrobulbar, penetración ocular, pupila de Holmes-Adie. Raras: Hemorragia vítrea.

10.7. Reacciones adversas para indicación Hiperhidrosis Axilar:

- Trastornos del Sistema Nervioso: Frecuentes: Cefalea, parestesia
- Trastornos Vasculares: Frecuentes: Bochornos
- Trastornos Gastrointestinales: Frecuentes: Náusea
- Trastornos de la Piel y de los Tejidos Subcutáneos: Frecuentes: Hiperhidrosis, olor anormal de la piel, prurito, nódulo subcutáneo, alopecia.
- Trastornos Músculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo: Frecuentes: Dolor en extremidad.
- Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración: Muy Frecuentes: Dolor en el sitio de inyección
- Frecuentes: Dolor, edema en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección, astenia.

10.8. Reacciones adversas para indicación Cefalea con Migraña Crónica.

- Trastornos del Sistema Nervioso: Frecuentes: Cefalea, migraña, paresia facial
- Trastornos Oculares: Frecuentes: Ptosis del párpado
- Trastornos gastrointestinales: Poco Frecuentes: Disfagia
- Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración: Frecuentes: Dolor en el sitio de inyección
- Trastornos de la Piel y de los Tejidos Subcutáneos: Frecuentes: Prurito, sarpullido. Poco Frecuentes: Dolor de la piel
- Trastornos Músculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo: Frecuentes: Dolor del cuello, rigidez músculoesquelética, debilidad muscular, mialgia, dolor músculoesquelético, espasmos musculares. Poco Frecuentes: Dolor en la mandíbula

10.9. Reacciones adversas para indicación Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

- Infecciones: Muy frecuentes: Infección del tracto urinario,
- Trastornos Psiquiátricos: Frecuentes: Insomnio
- Trastornos Gastrointestinales: Frecuentes: Estreñimiento
- Trastornos Músculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo: Frecuentes: Debilidad muscular, espasmo muscular
- Trastornos Renales y Urinarios: Muy Frecuentes: Retención urinaria. Frecuentes: Hematuria*, disuria*, divertículo de la vejiga.
- Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración: Frecuentes: Fatiga, alteración de la marcha
- Lesión, Envenenamiento y Complicaciones de Procedimientos: Frecuentes: Disreflexia autonómica*, caída.

*Efectos adversos relacionados al procedimiento.

10.10. Reacciones adversas para indicación Vejiga Hiperactiva.

Infección del tracto urinario, Disuria, Retención urinaria, Bacteriuria, volumen de orina residual.

11. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica con CLODEW (toxina botulínica de tipo A) inyectable. Sin embargo, la posibilidad de que ciertos medicamentos potencien los efectos de CLODEW merece consideración dados los riesgos potenciales involucrados y deben usarse con precaución.

- Aminoglucósidos u otros agentes que interfieren con la transmisión neuromuscular.
- Fármacos anticolinérgicos
- Productos de neurotoxina botulínica
- Relajante muscular

12. SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas de sobredosis: Los signos de sobredosis pueden no ser evidentes inmediatamente después de la inyección. En caso de inyección o ingestión accidental, el paciente debe ser controlado médicamente durante varios días para detectar signos y síntomas de debilidad general o parálisis muscular. Se debe considerar el ingreso hospitalario de los pacientes que presenten síntomas de intoxicación por toxina botulínica de tipo A (debilidad generalizada, ptosis, diplopía, trastornos de la deglución y del habla o paresia de los músculos respiratorios).

La administración demasiado frecuente o excesiva puede aumentar el riesgo de formación de anticuerpos. La formación de anticuerpos puede provocar el fracaso del tratamiento.

La sobredosis de Clodew depende de la dosis, el lugar de inyección y las propiedades del tejido subyacente. No se han observado casos de toxicidad sistémica debido a la inyección accidental de toxina botulínica de tipo A. Las dosis excesivas pueden producir parálisis neuromuscular profunda y generalizada local o a distancia.

No se han notificado casos de ingestión de toxina botulínica de tipo A.

Tratamiento de la sobredosis: En caso de sobredosis, se debe vigilar médicamente al paciente en busca de síntomas de debilidad muscular excesiva o parálisis muscular. Se instaurará tratamiento sintomático en caso necesario.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

13. INFORMACIÓN ADICIONAL

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Dado que las unidades de potencia de la Toxina Botulínica son específicas para productos individuales, no son intercambiables con otros productos de Toxina Botulínica. Por lo tanto, las unidades de actividad biológica de la Toxina Botulínica no se pueden comparar ni convertir en unidades de ningún otro producto de Toxina Botulínica evaluado con otro método de ensayo específico.

Fecha de caducidad

CLODEW 100 U: 36 meses desde la fecha de fabricación. Después de la reconstitución, la estabilidad se ha demostrado durante 72 horas almacenado en heladera a (2 – 8)°C.

CLODEW 200 U: 24 meses desde la fecha de fabricación. Después de la reconstitución, la estabilidad se ha demostrado durante 48 horas almacenado en heladera a (2 – 8)°C.

Precauciones especiales de conservación.

Los viales sin abrir de este medicamento deben almacenarse en un heladera (2-8)°C. El producto reconstituido se debe almacenar en un heladera (2-8)°C después de la reconstitución. No usar después de la fecha de vencimiento impresa en el vial.

Naturaleza y contenido del envase.

CLODEW es suministrado en un Vial como Polvo estéril secado al vacío para ser reconstituido para solución inyectable, en presentaciones de 100 Unidades y 200 Unidades.

Cada estuche contiene 1 vial y un prospecto.

Previo al uso debe ser diluido antes con Solución estéril de cloruro de sodio al 0,9%. Debe obtenerse un líquido transparente, incoloro y libre de partículas.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones Técnica de preparación y dilución.

Antes de la inyección, reconstituya el polvo liofilizado con una solución salina estéril sin conservantes. El diluyente recomendado es Solución estéril de cloruro de sodio al 0,9%. Dado que este producto se desnaturaliza mediante burbujeo con una agitación violenta similar, el diluyente se debe inyectar suavemente en el vial. Desechar el vial si el vacío no extrae el diluyente. Registre la fecha y hora de la reconstitución en el espacio de la etiqueta. El producto reconstituido debe almacenarse en heladera (2 - 8)°C. El producto reconstituido debe ser transparente, incoloro y libre de partículas. Los productos de medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración. Debido a que este producto y el diluyente no contienen ningún conservante, se debe usar un vial de este producto para un solo paciente.

Eliminación

Para una eliminación segura, todos los viales, incluidos los viales vencidos, y el instrumental y equipos que estuvieron en contacto directo con el medicamento, deben eliminarse como desechos médicos.

En el caso de sobrantes o un derrame, se requiere inactivación del producto. Para inactivar el producto use una solución diluida de hipoclorito de sodio (0,5% o 1%) y luego descartar como desecho médico.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

14. CONSERVACIÓN

CLODEW 100 U se debe conservar en heladera entre (2 - 8)°C hasta el momento de su uso.

Una vez reconstituido debe ser conservado entre (2 - 8)°C y se debe usar dentro de las 72 horas (3 días) posteriores.

CLODEW 200 U se debe conservar en heladera entre (2 - 8)°C hasta el momento de su uso.

Una vez reconstituido debe ser conservado entre (2 - 8)°C y se debe usar dentro de las 48 horas (2 días) posteriores.

Evitar el congelamiento.

El paciente nunca debe almacenar el producto.

15. PRESENTACIÓN

CLODEW es suministrado en un Vial como Polvo estéril secado al vacío para ser reconstituido a solución inyectable, en presentaciones de 100 Unidades y 200 Unidades. Dentro de un estuche con prospecto.

Previo al uso debe ser diluido antes con Solución estéril de cloruro de sodio al 0,9%.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO Nº 60.159

Fabricado por: Daewoong Pharmaceutical Co. Ltd, 35-14 Jeyakgongdan 4-gil Hyangnam-eup Hwaseong-si

Gyeonggi-do 18623. República de Corea

Importado por: OXAPHARMA S.A. Fragata Heroína 4948, Grand Bourg - Buenos Aires – Argentina. Dirección Técnica: Farm. Claudia Arata

Fecha de última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA RECONSTRUCCIÓN DE LA NACIÓN ARGENTINA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto CLODEW

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2025.05.08 13:44:02 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2025.05.08 13:44:03 -03:00

CLODEW
TOXINA BOTULINA TIPO A
Polvo para solución inyectable
Industria coreana
Venta bajo receta

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

CLODEW 100 Unidades polvo para solución inyectable
CLODEW 200 Unidades polvo para solución inyectable

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre CLODEW?

CLODEW puede provocar efectos secundarios graves que pueden poner en peligro la vida. Obtenga ayuda médica de inmediato si tiene alguno de estos problemas después del tratamiento con CLODEW:

- Problemas para tragar, hablar o respirar. Estos problemas pueden ocurrir horas, días o semanas después de una inyección de CLODEW si los músculos que usa para respirar y tragar se debilitan después de la inyección. La muerte puede ocurrir como una complicación si tiene problemas graves para tragar o respirar después del tratamiento con CLODEW.

Es posible que las personas con ciertos problemas respiratorios necesiten usar los músculos del cuello para ayudarles a respirar. Estas personas pueden tener un mayor riesgo de sufrir problemas respiratorios graves con CLODEW.

Los problemas para tragar pueden durar varios meses. Las personas que no pueden tragar bien pueden necesitar una sonda de alimentación para recibir comida y agua. Si los problemas para tragar son graves, los alimentos o líquidos pueden ingresar a sus pulmones. Las personas que ya tenían problemas para tragar o respirar antes de recibir CLODEW tienen el mayor riesgo de sufrir estos problemas.

- Propagación de los efectos de las toxinas. En algunos casos, el efecto de la toxina botulínica puede afectar áreas del cuerpo alejadas del lugar de la inyección y causar síntomas de una afección grave llamada botulismo. Los síntomas del botulismo incluyen:
 - pérdida de fuerza y debilidad muscular en todo el cuerpo
 - visión doble
 - visión borrosa y párpados caídos
 - ronquera o cambio o pérdida de la voz
 - dificultad para decir las palabras con claridad
 - pérdida del control de la vejiga
 - dificultad para respirar
 - dificultad para tragar

Estos síntomas pueden ocurrir horas, días o semanas después de recibir una inyección de CLODEW.

Estos problemas podrían hacer que sea inseguro conducir un automóvil o realizar otras actividades peligrosas.

1. Qué es CLODEW y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar CLODEW
3. Cómo usar CLODEW
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de CLODEW
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es CLODEW y para qué se utiliza

CLODEW contiene el principio activo toxina botulínica de tipo A.

CLODEW es un medicamento recetado que se inyecta en los músculos y se usa en adultos durante un período corto de tiempo (temporal) para:

- 1.1. Mejora temporal en la apariencia de líneas glabellares de moderadas a severas (Líneas verticales entre las cejas) asociadas con la actividad del músculo corrugador y/o del músculo procerus, en adultos con edad entre 20 y 65 años.
- 1.2. Espasticidad de miembros superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos mayores de 18 años.
- 1.3. Mejora temporal de la apariencia de las líneas cantales laterales moderadas a severas (líneas de patas de gallo) asociadas con la actividad del músculo orbicular de los ojos en adultos de 18 a 65 años.
- 1.4. Tratamiento del blefarospasmo esencial benigno en adultos mayores de 18 años.
- 1.5. Mejora temporal de la hipertrofia benigna marcada* a muy marcada** del músculo masetero en adultos de 18 a 65 años.
** Marcado: En reposo, el contorno inferior del rostro, incluido el músculo masetero, la mandíbula y la línea mandibular, es cuadrado y la superficie del músculo masetero es muy convexa. Con el máximo apriete, el contorno inferior del rostro muestra una diferencia importante en comparación con el reposo y la masa del músculo masetero es firme o dura y palpable.*
*** Muy marcado: En reposo, el contorno inferior del rostro, incluido el músculo masetero, la mandíbula y la línea mandibular, es trapezoidal y la superficie del músculo masetero es muy convexa. Con el máximo apriete, el contorno inferior del rostro muestra una diferencia importante en comparación con el reposo y el músculo masetero es duro y palpable.*
- 1.6. La distonía cervical (tortícolis espasmódica) en adultos.
- 1.7. Espasmo hemifacial, incluyendo trastornos del nervio VII par en pacientes adultos mayores de 18 años.
- 1.8. Corrección del estrabismo en pacientes adultos mayores de 18 años.
- 1.9. Tratamiento focalizado de la hiperhidrosis axilar. (Se considera hiperhidrosis aquella sudoración que supere los 40 mL/minuto/m²).
- 1.10. Tratamiento profiláctico de cefalea en migraña crónica en adultos.
- 1.11. Disfunción de la vejiga: Incontinencia urinaria debido a hiperactividad neurogénica del detrusor, por ejemplo, daño en la médula espinal (SCI) o esclerosis múltiple (MS) en adultos. Tratamiento de vejiga hiperactiva con síntomas de incontinencia, urgencia y frecuencia urinaria en pacientes adultos que tienen una respuesta inadecuada o son intolerantes al tratamiento con anticolinérgicos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar CLODEW

No use CLODEW:

- si es alérgico a la toxina botulínica de tipo A o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si padece miastenia grave o síndrome de Eaton Lambert (enfermedades crónicas que afectan a los músculos);
- si tiene una infección o inflamación en los lugares de inyección propuestos.
- Mujeres embarazadas, mujeres en edad fértil y madres lactantes.

- Para el tratamiento de la incontinencia urinaria debido a hiperactividad neurogénica del detrusor y vejiga hiperactiva está también contraindicado en: Pacientes que tienen infección aguda del tracto urinario, Pacientes con retención urinaria aguda y en pacientes con volumen de orina residual post vaciado (PVR) mayor a 200 mL que no realizan rutinariamente una autocateterización de limpieza intermitente (CIC).

Advertencias y precauciones

Muy rara vez se producen efectos adversos posiblemente relacionados con la diseminación de la toxina botulínica desde el lugar de inyección (p. ej., debilidad muscular, dificultad para tragar o entrada de alimentos o líquidos en las vías respiratorias). Los pacientes que reciben las dosis recomendadas pueden presentar debilidad muscular exagerada.

Visite a su médico inmediatamente

Si le resulta difícil tragar, hablar o respirar después del tratamiento.

- CLODEW no está recomendado en pacientes que hayan tenido problemas para tragar (disfagia) y respirar.
- La administración demasiado frecuente o excesiva puede provocar la formación de anticuerpos. La formación de anticuerpos puede impedir que la toxina botulínica de tipo A actúe incluso para otros usos. Para evitarlo, deben transcurrir al menos tres meses entre las dosis.
- Muy raramente, se puede producir una reacción alérgica tras la inyección de toxina botulínica.
- Se puede producir caída del párpado después del tratamiento.

Informe a su médico si:

- ha tenido problemas con inyecciones previas de toxina botulínica;
- no observa ninguna mejoría significativa de las arrugas un mes después del primer ciclo de tratamiento;
- padece determinadas enfermedades que afectan al sistema nervioso (como esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía motora);
- tiene inflamación en el lugar de inyección propuesto;
- los músculos que se van a inyectar son débiles o están deteriorados;
- tiene un trastorno hemorrágico, ya que la inyección puede causar hematomas.
- padece algún proceso infeccioso, inflamatorio o cutáneo en el sitio o cerca del sitio de inyección.
- está tomando algún tipo de antibiótico (aminoglucósido)
- está embarazada o en período de lactancia
- tiene alguna patología neuromuscular (miastenia gravis, o síndrome de Eaton Lambert).
- tiene una cirugía programada (incluyendo cirugía dental) con anestesia general
- tiene problemas: para deglutir, de coagulación, circulación o del corazón
- Indique a su médico si está tomando algún otro medicamento o si ha recibido algún tratamiento con toxina botulínica en los últimos 3 meses.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de CLODEW en menores de 18 años.

Otros medicamentos y CLODEW

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

No se recomienda el uso de toxina botulínica asociada a antibióticos aminoglucósidos, espectinomicina u otros medicamentos que afecten a los impulsos nerviosos hacia el músculo.

Informe a su médico si le han inyectado recientemente un medicamento que contenga toxina botulínica (el principio activo de CLODEW), ya que esto puede aumentar excesivamente el efecto de CLODEW.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No se recomienda el uso de CLODEW durante el embarazo ni en mujeres capaces de tener hijos que no utilicen métodos anticonceptivos.

CLODEW no está recomendado en mujeres en periodo de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Se han descrito debilidad muscular, mareos y alteraciones visuales con este medicamento que pueden hacer peligrosa la conducción o el uso de máquinas. No conduzca ni utilice máquinas hasta que estos efectos hayan desaparecido.

CLODEW contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio».

3. Cómo usar CLODEW

Las dosis unitarias de CLODEW no son intercambiables con las utilizadas para otros preparados de toxina botulínica.

CLODEW sólo debe ser inyectado por médicos con la debida cualificación y experiencia en tratamientos con medicamentos bloqueantes de la transmisión colinérgica periférica de las uniones neuromusculares

El intervalo entre los tratamientos lo decidirá su médico.

Cómo se inyecta CLODEW

CLODEW se inyecta en los músculos (por vía intramuscular), directamente en la zona afectada.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En general, los efectos adversos aparecen en los primeros días después de la inyección y son pasajeros. La mayoría de los efectos adversos son de intensidad leve o moderada.

Si tiene alguna dificultad para respirar, tragar o hablar después de recibir CLODEW, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

- Reacciones alérgicas. Los síntomas de una reacción alérgica a CLODEW pueden incluir: picazón, sarpullido, urticaria, sibilancias, dificultad para respirar o puede marearse o desmayarse. Contacte inmediatamente a su médico o busque ayuda médica de emergencia de inmediato si presenta sibilancias o dificultad para respirar, o si se siente mareado o desmayado.
- Problemas del corazón. En algunas personas que recibieron productos de toxina botulínica se han producido latidos cardíacos irregulares y ataques cardíacos que han causado la muerte.
- Problemas oculares. Algunas personas que reciben CLODEW para tratar las líneas glabellares han sufrido ojo seco, parpadeo reducido y problemas corneales. Informe a su proveedor de atención médica si presenta dolor o irritación en los ojos, sensibilidad a la luz o cambios en su visión.

Los efectos secundarios más comunes de CLODEW incluyen:

- dolor de cabeza
- párpado caído
- infección de las vías respiratorias altas
- aumento del recuento de glóbulos blancos en la sangre

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de CLODEW.

Comunicación de efectos adversos

Si observa efectos secundarios, consulte a su médico o farmacéutico. También se deben notificar efectos secundarios no indicados en este prospecto.

Los efectos secundarios también pueden notificarse directamente a ANMAT.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”
Al informar sobre efectos secundarios puede contribuir a facilitar más información sobre la seguridad del presente medicamento.

5. Conservación de CLODEW

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

No utilice CLODEW después de la fecha de caducidad (vencimiento) que aparece en el vial y en el estuche.

CLODEW 100 U se debe conservar en heladera entre (2 - 8)°C hasta el momento de su uso.

Una vez reconstituido debe ser conservado entre (2 – 8)°C y se debe usar dentro de las 72 horas (3 días) posteriores.

CLODEW 200 U se debe conservar en heladera entre (2 - 8)°C hasta el momento de su uso.

Una vez reconstituido debe ser conservado entre (2 – 8)°C y se debe usar dentro de las 48 horas (2 días) posteriores.

Evitar el congelamiento.

El paciente nunca debe almacenar el producto.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de CLODEW

- CLODEW 100 U: El principio activo es: 100 Unidades de toxina botulínica de tipo A.
- CLODEW 200 U: El principio activo es: 200 Unidades de toxina botulínica de tipo A.
- Los demás componentes son albúmina humana y cloruro de sodio.

Aspecto del producto y contenido del envase

CLODEW es suministrado en un Vial como Polvo estéril secado al vacío para ser reconstituido a solución inyectable, en presentaciones de 100 Unidades y 200 Unidades.

Cada estuche contiene 1 vial y un prospecto.

Previo al uso debe ser diluido antes con Solución estéril de cloruro de sodio al 0,9%.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO Nº 60.159

Fabricado por: Daewoong Pharmaceutical Co. Ltd, 35-14 Jeyakgongdan 4-gil Hyangnam-eup Hwaseong-si
Gyeonggi-do 18623. República de Corea

Importado por: OXAPHARMA S.A. Fragata Heroína 4948, Grand Bourg - Buenos Aires – Argentina. Dirección
Técnica: Farm. Claudia Arata



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA RECONSTRUCCIÓN DE LA NACIÓN ARGENTINA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Info paciente CLODEW

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2025.05.08 13:43:57 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2025.05.08 13:43:58 -03:00