

DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar BOTOX® de manera segura y efectiva. Véase la información de prescripción completa de BOTOX.

BOTOX (Toxina onabotulínica de tipo A) inyectable, para uso intramuscular, intravesical o intradérmico

Aprobación inicial en Estados Unidos USA: 1989

ADVERTENCIA: PROPAGACIÓN A DISTANCIA DEL EFECTO DE LA TOXINA

Véase toda la información de prescripción para conocer la advertencia completa del cuadro.

Los efectos de BOTOX y de todos los productos de toxina botulínica pueden propagarse desde el área de la inyección y producir síntomas similares a los efectos de la toxina botulínica. Estos síntomas se han referido en un periodo de horas o semanas después de la inyección. Las dificultades para tragar y respirar pueden poner en peligro la vida y se han registrado muertes. El riesgo de presentar síntomas es probablemente mayor en niños tratados por hipertonia espástica, pero también pueden presentarse en adultos, en particular en aquellos pacientes que tienen una condición subyacente que los predispone a estos síntomas. (5.1)

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Indicaciones y uso, espasticidad pediátrica (1.4)	10/2019
Posología y administración, instrucciones para un uso seguro (2.1)	10/2019
Posología y administración, espasticidad pediátrica (2.6)	10/2019
Advertencias y precauciones, bronquitis e infecciones de las vías respiratorias superiores en pacientes tratados por espasticidad (5.10)	10/2019

INDICACIONES Y USO

BOTOX es un inhibidor de la liberación de acetilcolina y un agente de bloqueo neuromuscular indicado para:

- Tratamiento de vejiga hiperactiva (OAB) con síntomas de incontinencia imperiosa, necesidad urgente de orinar y polaquiuria en adultos que presentan una respuesta inadecuada o que son intolerantes a medicamentos anticolinérgicos (1.1).
- El tratamiento de la incontinencia urinaria en adultos con hiperactividad neurogénica del detrusor originada por una condición neurológica (p. ej. una lesión medular [SCI] o esclerosis múltiple [MS]) en adultos que tienen una respuesta inadecuada o son intolerantes a medicamentos anticolinérgicos (1.1)
- La profilaxis de cefaleas en pacientes adultos con migraña crónica (≥ 15 días al mes con cefaleas que se prolongan por 4 horas al día o más) (1.2)
- Tratamiento de la espasticidad en miembros superiores e inferiores en adultos (1.3)
- Tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores en pacientes pediátricos de 2 a 17 años (1.4)
- Tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos de 2 a 17 años, excluida la espasticidad causada por parálisis cerebral (1.4).
- Tratamiento de la distonía cervical en pacientes adultos para reducir la gravedad de la posición anormal de la cabeza y el cervicalgia (1.5)
- Tratamiento de la hiperhidrosis axilar grave que no se puede tratar adecuadamente con medicamentos tópicos en pacientes adultos (1.6)
- Tratamiento del blefaroespasmó en pacientes de 12 años o mayores (1.7)
- Tratamiento del estrabismo en pacientes de 12 años o mayores (1.7)

Limitaciones importantes: No se ha establecido la seguridad y eficacia de BOTOX para:

- Profilaxis de la migraña episódica (episodios de cefalea 14 días o menos al mes) (1.2)
- Tratamiento de la hiperhidrosis en zonas corporales distintas de la axilar (1.6)

POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN

- Siga las recomendaciones de posología y administración específicas de cada indicación. En un intervalo de 3 meses, no se debe exceder la dosis total de la siguiente manera:

- Adultos: 400 unidades
- Niños: menos de 10 unidades/kilo o 340 unidades (2.1)

- Véase Técnica de preparación y dilución para consultar las instrucciones sobre la reconstitución, almacenamiento y preparación de BOTOX antes de la inyección (2.2)
- Vejiga hiperactiva: dosis total recomendada de 100 unidades, con inyecciones de 0,5 ml (5 unidades) en 20 sitios del detrusor (2.3)
- Hiperactividad del detrusor asociada a una afección neurológica: dosis total recomendada de 200 unidades, con inyecciones de 1 ml (~6,7 unidades) en 30 sitios del detrusor (2.3)
- Migraña crónica: dosis total recomendada de 155 unidades, con inyecciones de 0,1 ml (5 unidades) en cada sitio, distribuidos en 7 músculos de la cabeza o el cuello (2.4)
- Espasticidad de miembros superiores en adultos: seleccione la dosis en función de los músculos afectados, la gravedad de la actividad muscular, la respuesta previa al tratamiento y los antecedentes de eventos adversos; se recomienda hacerlo por medio de electromiografía (2.5)
- Espasticidad de miembros inferiores en adultos: dosis total recomendada de 300 unidades a 400 unidades divididas entre los músculos del tobillo y de los dedos de los pies (2.5)
- Espasticidad de miembros superiores en niños: dosis total recomendada de 3 unidades/kg a 6 unidades/kg (máximo 200 unidades) divididas entre los músculos afectados (2.6)
- Espasticidad de miembros inferiores en niños, excluyendo la espasticidad causada por parálisis cerebral: dosis total recomendada de 4 unidades/kg a 8 unidades/kg (máximo 300 unidades) divididas entre los músculos afectados (2.6)
- Distonía cervical: basar la posología en la posición de la cabeza y el cuello del paciente, la localización del dolor, la hipertrofia muscular, la respuesta del paciente y los antecedentes de eventos adversos; utilizar una dosis inicial más baja en pacientes que no hayan recibido toxina botulínica anteriormente (2.7).
- Hiperhidrosis axilar: 50 unidades por axila (2.8)
- Blefaroespasmó: 1,25-2,5 unidades en cada uno de los 3 sitios por ojo afectado (2.9)
- Estrabismo: la dosis se basa en la corrección de la dioptría prismática o en la respuesta previa al tratamiento con BOTOX (2.10)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyectable: polvo blanco secado al vacío de 50, 100 o 200 unidades en un vial de dosis única (3)

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a cualquier preparado de toxina botulínica o a cualquiera de los componentes de la formulación (4, 5.4, 6)
- Infección en el sitio de inyección propuesto (4)
- Inyecciones intravesicales: infección de las vías urinarias o retención urinaria (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Propagación de los efectos de la toxina; las dificultades para tragar y respirar pueden causar la muerte. Busque atención médica inmediata si se presentan dificultades respiratorias, del habla o para tragar (5.1, 5.6)
- Las unidades de la potencia de BOTOX no son intercambiables con otros preparados de productos de toxina botulínica (5.2, 11)
- Posibles reacciones adversas graves después de inyecciones de BOTOX para usos que no han sido aprobados (5.3)
- Los trastornos neuromusculares concurrentes pueden exacerbar los efectos clínicos del tratamiento (5.5)
- Usar con precaución en pacientes con disfunción respiratoria (5.6, 5.7, 5.10)
- Puede haber queratitis por exposición y úlcera de la córnea causadas por la reducción del parpadeo en el tratamiento con BOTOX para el blefaroespasmó (5.8)
- Pueden ocurrir hemorragias retrobulbares y compromiso de la circulación retiniana durante el tratamiento con BOTOX para el estrabismo (5.9)
- Bronquitis e infecciones de las vías respiratorias superiores en pacientes tratados por espasticidad (5.10)
- Infecciones de las vías urinarias en pacientes tratados por vejiga hiperactiva (OAB) (5.12)
- Retención urinaria: El volumen de residuo postmiccional debe ser monitoreado en pacientes tratados por OAB o hiperactividad del detrusor asociada a una afección neurológica que no se puede cateterizar de manera rutinaria, particularmente en pacientes con esclerosis múltiple o diabetes mellitus. (5.13)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 5\%$ y $>$ placebo) son (6.1):

- Vejiga hiperactiva: infección de las vías urinarias, disuria, retención urinaria

Revisado: 10/2019

- Hiperactividad del detrusor asociada a una afección neurológica: infección de las vías urinarias, retención urinaria
- Migraña crónica: cervicalgia, cefalea
- Espasticidad en adultos: dolor en las extremidades
- Espasticidad pediátrica: infección de las vías respiratorias superiores
- Distonía cervical: disfagia, infecciones de las vías respiratorias superiores, cervicalgia, cefalea, aumento de la tos, síndrome gripal, dorsalgia, rinitis
- Hiperhidrosis axilar: dolor y hemorragia en el sitio de la inyección, sudoración fuera del área axilar, faringitis, síndrome gripal

Para notificar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con Allergan al 1-800-678-1605 o con la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los pacientes que reciben un tratamiento concomitante con BOTOX y aminoglucósidos u otros agentes que interfieren con la transmisión neuromuscular (por ejemplo, agentes similares al curare) o relajantes musculares, deben ser observados de cerca porque pueden incrementar el efecto de BOTOX (7.1, 7.4)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo: con base en datos de animales, puede causar daño fetal. (8.1)

Véase 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES y la guía de medicación.

INFORMACIÓN COMPLETA PARA PRESCRIPCIÓN
ADVERTENCIA: PROPAGACIÓN A DISTANCIA DEL EFECTO DE LA TOXINA

1	INDICACIONES Y USO
1.1	Disfunción vesical
1.2	Migraña crónica
1.3	Espasticidad en adultos
1.4	Espasticidad pediátrica
1.5	Distonía cervical
1.6	Hiperhidrosis axilar primaria
1.7	Blefaroespasma y Estrabismo
2	POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN
2.1	Instrucciones para un uso seguro
2.2	Técnica de preparación y dilución
2.3	Disfunción de la vejiga
2.4	Migraña crónica
2.5	Espasticidad en adultos
2.6	Espasticidad pediátrica
2.7	Distonía cervical
2.8	Hiperhidrosis axilar primaria
2.9	Blefaroespasma
2.10	Estrabismo
3	FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES
4	CONTRAINDICACIONES
5	ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
5.1	Propagación del efecto de la toxina
5.2	Dificultad para intercambiar entre los productos de toxina botulínica
5.3	Reacciones adversas graves por usos que no han sido aprobados
5.4	Reacciones de hipersensibilidad
5.5	Mayor riesgo de efectos clínicamente significativos con trastornos neuromusculares preexistentes
5.6	Disfagia y dificultades respiratorias
5.7	Efectos pulmonares de BOTOX en pacientes con compromiso del estado respiratorio tratados por espasticidad o por hiperactividad del detrusor asociada a una afección neurológica
5.8	Queratitis por exposición y úlcera corneal en pacientes tratados con BOTOX por blefaroespasma
5.9	Hemorragias retrobulbares en pacientes tratados con BOTOX por estrabismo
5.10	Bronquitis e infecciones de las vías respiratorias superiores en pacientes tratados por espasticidad
5.11	Hiperreflexia autónoma en pacientes tratados por hiperactividad del detrusor asociada a una afección neurológica
5.12	Infecciones de las vías urinarias en pacientes con vejiga hiperactiva
5.13	Retención urinaria en pacientes tratados por disfunción vesical
5.14	Albúmina humana y transmisión de enfermedades virales

6	REACCIONES ADVERSAS
6.1	Experiencia en ensayos clínicos
6.2	Inmunogenicidad
6.3	Experiencias posteriores a la comercialización
7	INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
7.1	Aminoglucósidos y otros agentes que interfieren con la transmisión neuromuscular
7.2	Medicamentos anticolinérgicos
7.3	Otros productos con neurotoxina botulínica
7.4	Relajantes musculares
8	USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
8.1	Embarazo
8.2	Lactancia
8.4	Uso pediátrico
8.5	Uso geriátrico
10	SOBREDOSIS
11	DESCRIPCIÓN
12	FARMACOLOGÍA CLÍNICA
12.1	Mecanismo de acción
12.3	Farmacocinética
13	TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA
13.1	Carcinogénesis, mutagénesis, infertilidad
13.2	Toxicología o farmacología en animales
14	ESTUDIOS CLÍNICOS
14.1	Vejiga hiperactiva (OAB)
14.2	Hiperactividad del detrusor asociada a una afección neurológica
14.3	Migraña crónica
14.4	Espasticidad en adultos
14.5	Espasticidad pediátrica
14.6	Distonía cervical
14.7	Hiperhidrosis axilar primaria
14.8	Blefaroespasma
14.91	Estrabismo
16	SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
16.1	Suministro
16.2	Almacenamiento y manipulación
17	INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

* Las secciones o subsecciones omitidas en la información de prescripción completa no están en la lista.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: PROPAGACIÓN A DISTANCIA DEL EFECTO DE LA TOXINA

Los informes posteriores a la comercialización indican que los efectos de BOTOX y de todos los productos con toxina botulínica pueden propagarse desde el sitio de inyección y producir síntomas similares a los efectos de la toxina botulínica. Estos pueden incluir astenia, debilidad muscular generalizada, diplopia, ptosis, disfagia, disfonía, disartria, incontinencia urinaria y dificultades respiratorias. Estos síntomas han sido referidos en un período de horas o semanas después de la inyección. Las dificultades para tragar y respirar pueden poner en peligro la vida y se han registrado muertes. El riesgo de presentar síntomas es probablemente mayor en niños tratados por hipertonía espástica, pero también pueden presentarse en adultos tratados por espasticidad y otras afecciones, en particular en aquellos pacientes que tienen una condición subyacente que los predispone a estos síntomas. Con usos que no han sido aprobados y en indicaciones aprobadas hay casos registrados de propagación del efecto con dosis equivalentes a las utilizadas para tratar la distonía cervical y la espasticidad y con dosis más bajas [véase Advertencias y precauciones (5.1)].

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Disfunción vesical

Vejiga hiperactiva

BOTOX (Toxina onabotulínica de tipo A) inyectable está indicado para el tratamiento de vejiga hiperactiva idiopática con síntomas de incontinencia urinaria, urgencia urinaria y polaquiuria, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada o son intolerantes a los medicamentos anticolinérgicos.

Hiperactividad del detrusor asociada a una afección neurológica

BOTOX está indicado para el tratamiento de la incontinencia urinaria en adultos con hiperactividad neurogénica del detrusor causada por alteraciones neurológicas (p. ej. SCI, MS) en adultos que han presentado una respuesta inadecuada o son intolerantes a medicamentos anticolinérgicos.

1.2 Migraña crónica

BOTOX está indicado para la profilaxis de la cefalea en pacientes adultos con migraña crónica (≥ 15 días al mes con cefaleas que duran 4 horas al día o más).

Limitaciones de uso

No se han establecido la seguridad y la eficacia en el caso de la profilaxis de la migraña episódica (cefaleas 14 días al mes o menos) en siete estudios controlados con placebo.

1.3 Espasticidad en adultos

Espasticidad de miembros superiores en adultos

BOTOX está indicado para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores en pacientes adultos, para disminuir la gravedad del aumento del tono muscular en los flexores del codo (bíceps), de la muñeca (músculo flexor radial y cubital del carpo), de los dedos (flexor profundo de los dedos y flexor superficial de los dedos) y de los pulgares (abductor corto del pulgar y flexor largo del pulgar).

Espasticidad de miembros inferiores en adultos

BOTOX está indicado para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores en pacientes adultos para disminuir la gravedad del aumento del tono muscular en los flexores del tobillo y los dedos del pie (músculo gastrocnemio, músculo sóleo, músculo tibial posterior, músculo flexor largo del dedo gordo y músculo flexor largo de los dedos del pie).

Limitaciones de uso

No se ha establecido la seguridad y eficacia de BOTOX para el tratamiento de otros grupos musculares de las extremidades superiores o inferiores. No se ha demostrado que BOTOX mejore las capacidades funcionales de las extremidades superiores o la amplitud de movimiento en una articulación afectada por una contractura fija.

1.4 Espasticidad pediátrica

Espasticidad de miembros superiores en niños

BOTOX está indicado para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores en pacientes pediátricos de 2 a 17 años.

Espasticidad de miembros inferiores en niños, excluyendo la espasticidad causada por parálisis cerebral

BOTOX está indicado para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos de 2 a 17 años, excluyendo la espasticidad causada por parálisis cerebral.

1.5 Distonía cervical

BOTOX está indicado en el tratamiento de distonía cervical en adultos para reducir la gravedad de la posición anormal de la cabeza y cervicalgia asociada con la distonía cervical.

1.6 Hiperhidrosis axilar primaria

BOTOX está indicado para el tratamiento de la hiperhidrosis axilar primaria grave que no se puede tratar adecuadamente con medicamentos tópicos.

Limitaciones de uso

No se ha establecido la seguridad y eficacia de BOTOX para la hiperhidrosis en otras áreas del cuerpo. Puede presentarse debilidad en los músculos de la mano y la blefaroptosis en pacientes que reciben BOTOX para la hiperhidrosis palmar e hiperhidrosis facial, respectivamente.

Se debe evaluar a los pacientes en busca de las posibles causas de hiperhidrosis secundaria (por ejemplo, hipertiroidismo) para evitar el tratamiento sintomático de la hiperhidrosis sin el diagnóstico o tratamiento de la enfermedad subyacente.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de BOTOX para el tratamiento de hiperhidrosis axilar en pacientes pediátricos menores de 18 años.

1.7 Blefaroespasma y estrabismo

BOTOX está indicado para el tratamiento del estrabismo y el blefaroespasma asociado a la distonía, incluyendo el blefaroespasma esencial benigno o los trastornos del VII par craneal en pacientes de 12 años y mayores.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Instrucciones para un uso seguro

Las unidades de la potencia de BOTOX (Toxina onabotulínica de tipo A) inyectable son específicas del preparado y el método de ensayo utilizado. No se pueden intercambiar con otros preparados de productos con toxina botulínica y, por tanto, las unidades de actividad biológica de BOTOX no pueden compararse ni convertirse con relación a unidades de ningún otro producto con toxina botulínica evaluado mediante otro método de ensayo específico [véase *Advertencias y precauciones* (5.2) y *Descripción* (11)].

Se deben seguir las recomendaciones para la posología y administración específicas de cada indicación. Al iniciar el tratamiento, se debe utilizar la dosis más baja recomendada. En el tratamiento de pacientes adultos para una o más indicaciones, la dosis máxima acumulada no debe exceder 400 unidades en un intervalo de 3 meses. En pacientes pediátricos, la dosis total no debe exceder la más baja de 10 unidades/kg de peso corporal o 340 unidades en un intervalo de 3 meses [véase *Posología y administración* (2.6)].

El uso seguro y eficaz de BOTOX depende del almacenamiento adecuado del producto, la selección de la dosis correcta y las técnicas de reconstitución y administración adecuadas. También se requiere conocer las técnicas estándar de electromiografía para el tratamiento del estrabismo y la espasticidad de las extremidades superiores o inferiores; también puede ser útil para el tratamiento de la distonía cervical. Los médicos que administran BOTOX deben conocer la anatomía neuromuscular y estructural pertinente al área involucrada y todas las alteraciones de la anatomía causadas por procedimientos quirúrgicos y enfermedades previas, especialmente cuando se inyecta cerca de los pulmones.

No use BOTOX y comuníquese con Allergan (1-800-890-4345) si:

- la etiqueta del empaque no tiene un sello intacto con el logotipo translúcido y plateado de Allergan (en ambos extremos del empaque) o si el sello tiene un ícono de un círculo negro con una línea diagonal que lo atraviesa (es decir, un ícono de prohibición),
- la etiqueta del vial no contiene una película holográfica con el nombre "Allergan" dentro de las líneas horizontales con los colores del arco iris, o
- el número de licencia estadounidense 1145 no está presente en la etiqueta del vial ni en el etiquetado del empaque [véase *Suministro/Almacenamiento y manipulación* (16)].

2.2 Técnica de preparación y dilución

Antes de la inyección, reconstituya cada vial de BOTOX secado al vacío con cloruro de sodio USP inyectable al 0,9 %, estéril y sin conservantes. Extraiga la cantidad adecuada de diluyente usando una jeringa del tamaño adecuado (véase la Tabla 1 o, para ver las instrucciones específicas en casos de hiperactividad del detrusor asociada a una afección neurológica, consulte la Sección 2.3), e inyecte lentamente el diluyente en el vial. Deseche el vial si el vacío permite introducir el diluyente dentro del vial. Mezcle suavemente BOTOX con el diluyente girando el vial. Anote la fecha y la hora de la reconstitución en el espacio de la etiqueta. BOTOX debe administrarse dentro de un periodo de 24 horas posterior a la reconstitución. Durante este período, la cantidad sin utilizar de BOTOX reconstituido debe guardarse en un refrigerador (a una temperatura entre 2 °C a 8 °C) hasta por 24 horas hasta el momento de su uso. Los viales de BOTOX son solo para dosis únicas. Deseche cualquier porción sin utilizar.

Tabla 1: Instrucciones de dilución para viales de BOTOX (50 unidades, 100 unidades y 200 unidades).**

Diluyente* Agregado a un vial de 50 unidades	Unidades de dosis resultantes por 0,1 ml	Diluyente* Agregado a un vial de 100 unidades	Unidades de dosis resultantes por 0.1 ml	Diluyente* Agregado a vial de 200 unidades	Unidades de dosis resultantes por 0.1 ml
1 ml	5 unidades	1 ml	10 unidades	1 ml	20 unidades
2 ml	2,5 unidades	2 ml	5 unidades	2 ml	10 unidades
4 ml	1,25 unidades	4 ml	2,5 unidades	4 ml	5 unidades
		8 ml	1,25 unidades	8 ml	2,5 unidades
		10 ml	1 unidad	10 ml	2 unidades

*Cloruro de sodio inyectable al 0,9 % sin conservantes, solo USP

**En el caso de la disolución para hiperactividad del detrusor asociada a una afección neurológica, véase la Sección 2.3.

Nota: Estas disoluciones se calculan para un volumen de inyección de 0.1 ml. También es posible disminuir o aumentar la dosis de BOTOX administrando un volumen de inyección menor o mayor, de 0.05 ml (50 % de reducción de la dosis) a 0.15 ml (50 % de aumento de la dosis).

Una inyección de BOTOX se prepara al extraer una cantidad ligeramente superior a la dosis prevista de la toxina reconstituida correctamente usando una jeringa estéril del tamaño adecuado. Se deben expulsar las burbujas de aire del cilindro de la jeringa y se debe insertar una aguja de inyección apropiada en la jeringa. Se debe confirmar la permeabilidad de la aguja. Se debe utilizar una aguja y una jeringa nuevas y estériles para extraer BOTOX del vial en cada ocasión.

BOTOX reconstituido debe ser transparente, incoloro y sin partículas. Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente para detectar la presencia de partículas y cambios de color antes de su administración, siempre y cuando la solución y el envase lo permitan.

2.3 Disfunción vesical

General

Los pacientes no deben tener una infección de las vías urinarias (UTI) al momento del tratamiento. Los antibióticos profilácticos, excepto los aminoglucósidos, [véase *Interacciones medicamentosas* (7.1)] deben administrarse entre 1 y 3 días antes del tratamiento, el día del tratamiento y entre 1 y 3 días después del tratamiento para reducir la probabilidad de una UTI relacionada con el procedimiento.

Los pacientes deben suspender el tratamiento antiplaquetario al menos 3 días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante recibir un manejo adecuado para disminuir el riesgo de hemorragia.

Se debe tener el cuidado adecuado al realizar una cistoscopia.

Vejiga hiperactiva

Se puede utilizar instilación vesical de anestesia local diluida con o sin sedación antes de la inyección, según el tratamiento habitual en el centro local. Si se realiza una instilación con anestesia local, se debe drenar e irrigar la vejiga con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es de 100 unidades de BOTOX y es la dosis máxima recomendada. La disolución recomendada es de 100 unidades/10 ml con cloruro de sodio USP inyectable al 0,9 % sin conservantes, (véase Tabla 1). Deseche cualquier solución salina sin usar.

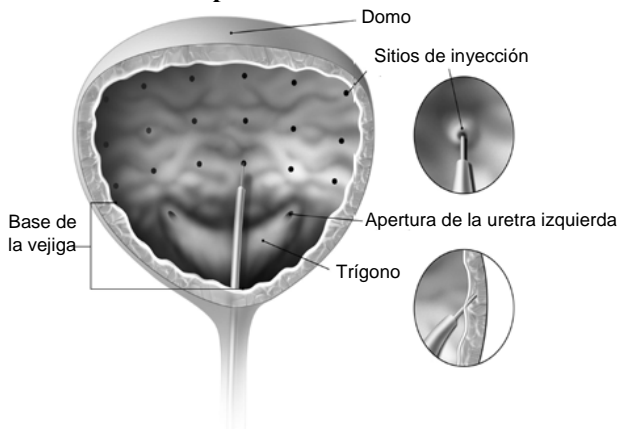
BOTOX reconstituido (100 unidades/10 ml) se inyecta en el músculo detrusor a través de un cistoscopio flexible o rígido, evitando el trigono. Se debe instilar la vejiga con suficiente solución salina para lograr una visualización adecuada de las inyecciones, pero se debe evitar la sobredistensión.

Se debe llenar (purgar) la aguja de inyección con aproximadamente 1 ml de BOTOX reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar el aire.

La aguja se debe insertar aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deben aplicar las 20 inyecciones de 0.5 ml cada una (volumen total de 10 ml) con 1 cm de distancia aproximadamente (véase Figura 1). Para la inyección final, se debe inyectar aproximadamente 1 ml de solución salina normal estéril para que se administre la cantidad de BOTOX restante en la aguja dentro de la vejiga. Después de aplicar las inyecciones, los pacientes deben probar su capacidad de orinar antes de salir de la clínica. El paciente debe estar en observación durante al menos 30 minutos después de la inyección y hasta que se produzca una evacuación espontánea.

Se debe considerar la repetición de la inyección para los pacientes cuando haya disminuido el efecto clínico de la inyección anterior (el tiempo promedio hasta que los pacientes fueron idóneos para el segundo tratamiento con BOTOX en estudios clínicos con doble enmascaramiento controlados con placebo fue de 169 días [~24 semanas]), pero no antes de las 12 semanas posteriores a la inyección anterior en la vejiga.

Figura 1: Patrón de aplicación de las inyecciones intravesicales para el tratamiento de vejiga hiperactiva y la hiperactividad del detrusor asociada a una alteración neurológica



Hiperactividad del detrusor asociada a una alteración neurológica

Se puede utilizar instilación intravesical de anestesia local diluida con o sin sedación o anestesia general antes de la inyección, según el tratamiento habitual del centro local. Si se hace una instilación con anestesia local, se debe drenar e irrigar la vejiga con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es de 200 unidades de BOTOX por tratamiento, la cual no debe ser excedida.

Vial de 200 unidades de BOTOX

- Reconstituya un vial de 200 unidades de BOTOX con 6 ml de cloruro de sodio USP inyectable al 0,9 % sin conservantes y mezcle en el vial ligeramente.
- Extraiga 2 ml del vial en cada una de las tres jeringas de 10 ml.
- Finalice la reconstitución agregando 8 ml de cloruro de sodio USP inyectable al 0,9 % sin conservantes en cada una de las jeringas de 10 ml, y mezcle ligeramente. Se obtendrán tres jeringas de 10 ml cada una con 10 ml (~67 unidades en cada una), para un total de 200 unidades de BOTOX reconstituido.
- Use inmediatamente después de la reconstitución en la jeringa. Deseche toda la solución salina sin usar.

Vial de 100 unidades de BOTOX

- Reconstituya dos viales de 100 unidades de BOTOX cada uno con 6 ml de cloruro de sodio USP inyectable al 0,9 % sin conservantes y mezcle en el vial ligeramente.
- Extraiga 4 ml de cada vial en cada una de las dos jeringas de 10 ml. Extraiga los 2 ml restantes de cada vial con una tercera jeringa de 10 ml para obtener un total de 4 ml en cada jeringa.

- Complete la reconstitución agregando 6 ml de cloruro de sodio USP inyectable al 0,9 % sin conservantes en cada una de las jeringas de 10 ml y mezcle ligeramente. Se obtendrán tres jeringas de 10 ml cada una con 10 ml (~67 unidades en cada una) para un total de 200 unidades de BOTOX reconstituido.
- Use inmediatamente después de la reconstitución en la jeringa. Deseche toda la solución salina sin usar.

BOTOX reconstituido (200 unidades/30 ml) se inyecta en el músculo detrusor a través de un cistoscopio flexible o rígido, evitando el trigono. Se debe instilar la vejiga con suficiente solución salina para lograr una visualización adecuada de las inyecciones, pero se debe evitar la sobredistensión.

Se debe llenar (purgar) la aguja de inyección con aproximadamente 1 ml de BOTOX reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar el aire.

La aguja se debe insertar aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deben aplicar las 30 inyecciones de 1 ml cada una (volumen total de 30 ml) (~6,7 unidades) aproximadamente con 1 cm de distancia (véase Figura 1). Para la inyección final, se debe inyectar aproximadamente 1 ml de solución salina normal estéril para que se administre la cantidad de BOTOX restante en la aguja en la vejiga. Después de aplicar las inyecciones, se debe drenar la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga. El paciente debe estar en observación durante al menos 30 minutos después de la inyección.

Se debe considerar la repetición de la inyección para los pacientes cuando disminuya el efecto clínico de la inyección anterior (el tiempo promedio hasta que los pacientes fueron idóneos para el segundo tratamiento en estudios clínicos con doble enmascaramiento controlados con placebo fue de 295-337 días [42-48 semanas] para 200 unidades de BOTOX), pero sin ser antes que e cumplan 12 semanas después de la inyección anterior en la vejiga.

2.4 Migraña crónica

La disolución recomendada es de 200 unidades/4 ml o 100 unidades/2 ml, con una concentración final de 5 unidades por 0,1 ml (véase la Tabla 1). La dosis recomendada para el tratamiento de la migraña crónica es de 155 unidades administradas por vía intramuscular utilizando una aguja estéril de 0,5 pulgadas y calibre 30 en inyecciones de 0,1 ml (5 unidades) por cada sitio. Las inyecciones deben dividirse en 7 zonas musculares específicas de la cabeza y el cuello, tal como se especifica en los diagramas y en la Tabla 2 que aparece a continuación. Se puede requerir una aguja de una pulgada en la región del cuello para pacientes con músculos gruesos en el cuello. Con la excepción del músculo prócer, que debe ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deben ser inyectados bilateralmente con la mitad del número de sitios de inyección administrados a la izquierda y la otra mitad al lado derecho de la cabeza y el cuello. El programa de retratamiento recomendado es cada 12 semanas.

Diagramas 1-4: Sitios de inyección recomendados (de la A a la G) para la migraña crónica

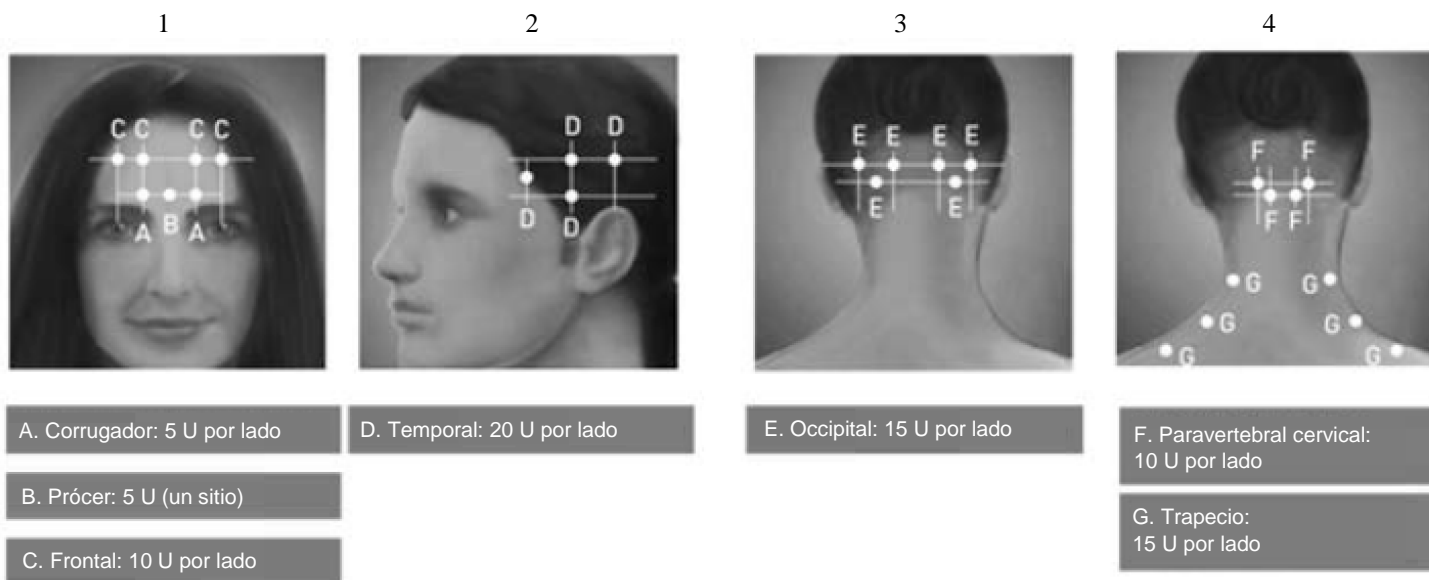


Tabla 2: Posología de BOTOX por músculo para la migraña crónica

Área de la cabeza/cuello	Dosis recomendada (Número de sitios ^a)
Frontal ^b	20 unidades divididas en 4 sitios
Corrugador ^b	10 unidades divididas en 2 sitios
Prócer	5 unidades en 1 sitio
Occipital ^b	30 unidades divididas en 6 sitios
Temporal ^b	40 unidades divididas en 8 sitios
Trapezio ^b	30 unidades divididas en 6 sitios
Grupo de músculos paravertebrales cervicales ^b	20 unidades divididas en 4 sitios
Dosis total:	155 unidades divididas en 31 sitios

^aCada sitio de inyección IM = 0,1 ml = 5 unidades de BOTOX

^bDosis distribuida bilateralmente

2.5 Espasticidad en adultos

General

La posología en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial se debe adaptar al individuo según el tamaño, el número y la ubicación de los músculos afectados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente al tratamiento anterior o los antecedentes de eventos adversos con BOTOX.

La disolución recomendada es de 200 unidades/4 ml o 100 unidades/2 ml con de cloruro de sodio USP inyectable al 0,9 % sin conservantes (véase Tabla 1). Se debe utilizar la dosis inicial más baja recomendada y, por lo general, no se deben administrar más de 50 unidades por sitio. Se puede usar una aguja de tamaño apropiado (por ejemplo, calibre 25-30) para los músculos superficiales y una aguja más larga de calibre 22 para la musculatura profunda. Se recomienda la localización de los músculos afectados con técnicas como la electromiografía con aguja o la estimulación de los nervios.

Se puede repetir el tratamiento con BOTOX cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero generalmente no antes de que hayan pasado 12 semanas después de la inyección anterior. El grado y el patrón de espasticidad muscular al momento de la repetición de la inyección pueden requerir modificaciones en la dosis de BOTOX y en los músculos que se van a inyectar.

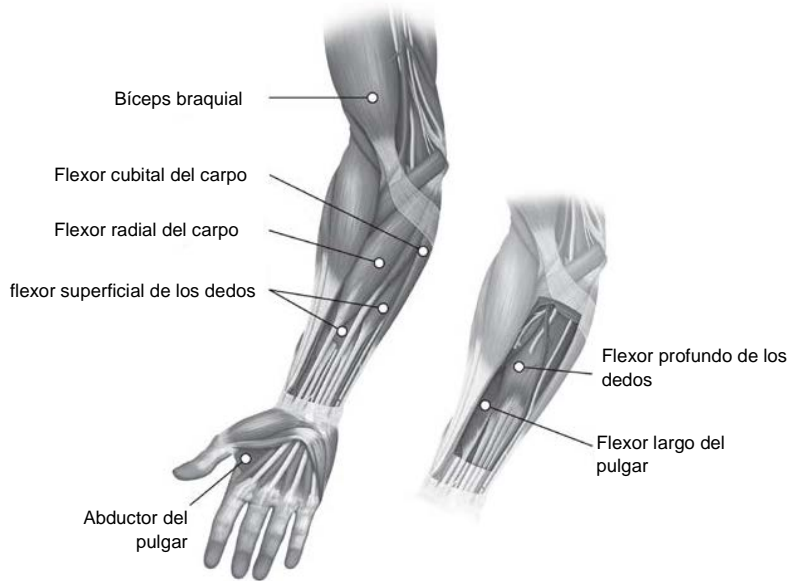
Espasticidad de miembros superiores en adultos

En los ensayos clínicos, las dosis que oscilaban entre 75 y 400 unidades se dividieron entre músculos seleccionados (véase la Tabla 3 y la Figura 2) en una sesión de tratamiento específica.

Tabla 3: Posología de BOTOX por músculo para la espasticidad de las extremidades superiores en adultos

Músculo	Dosis recomendada Dosis total (Número de sitios)
Bíceps braquial	100-200 unidades divididas en 4 sitios
Flexor radial del carpo	12,5-50 unidades en 1 sitio
Flexor cubital del carpo	12,5-50 unidades en 1 sitio
Flexor profundo de los dedos	30-50 unidades en 1 sitio
Flexor superficial de los dedos	30-50 unidades en 1 sitio
Abductor del pulgar	20 unidades en 1 sitio
Flexor largo del pulgar	20 unidades en 1 sitio

Figura 2: Sitios de inyección para la espasticidad de las extremidades superiores en adultos



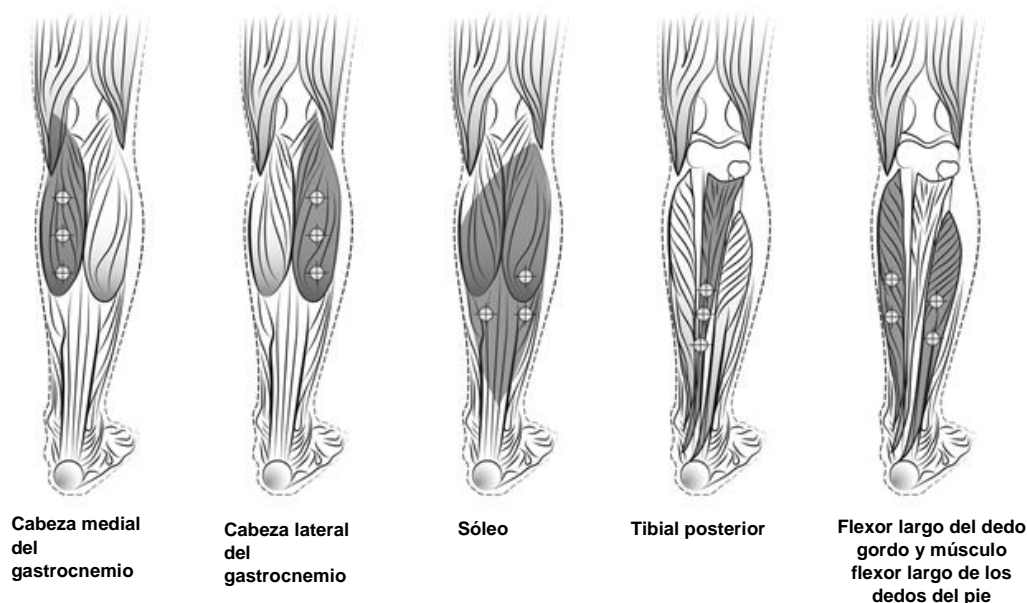
Espasticidad de miembros inferiores en adultos

La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de los miembros inferiores en adultos es de 300 a 400 unidades divididas entre 5 músculos (gastrocnemio, sóleo, tibial posterior, flexor largo del dedo gordo y músculo flexor largo de los dedos del pie) (véase la Tabla 4 y la Figura 3).

Tabla 4: Posología de BOTOX por músculo para la espasticidad de las extremidades inferiores en adultos

Músculo	Dosis recomendada Dosis total (Número de sitios)
Cabeza medial del gastrocnemio	75 unidades divididas en 3 sitios
Cabeza lateral del gastrocnemio	75 unidades divididas en 3 sitios
Sóleo	75 unidades divididas en 3 sitios
Tibial posterior	75 unidades divididas en 3 sitios
Flexor largo del dedo gordo	50 unidades divididas en 2 sitios
Flexor largo de los dedos del pie	50 unidades divididas en 2 sitios

Figura 3: Sitios de inyección para la espasticidad de las extremidades inferiores en adultos



2.6 Espasticidad pediátrica

General

Se recomienda la localización de los músculos afectados con técnicas como la electromiografía con aguja, la estimulación de los nervios o ultrasonido. Cuando se tratan los miembros inferiores o los miembros superiores e inferiores en conjunto, la dosis total no debe exceder la dosis inferior de 10 unidades/kg de peso corporal o 340 unidades, en un intervalo de 3 meses [véase el Recuadro de advertencia y advertencias y precauciones (5.1, 5.6)]. La información general adicional sobre la posología para espasticidad en adultos también es pertinente para pacientes pediátricos con espasticidad [véase Dosis y administración (2.5)].

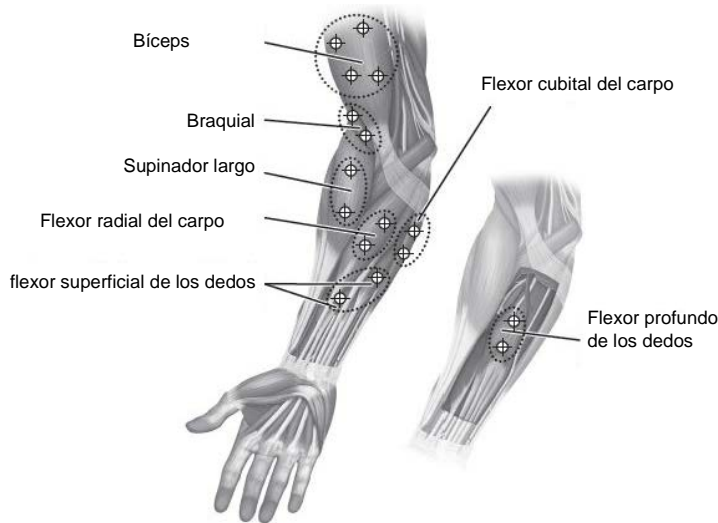
Espasticidad de miembros superiores en niños

La dosis recomendada para tratar la espasticidad pediátrica de los miembros superiores es de 3 a 6 unidades/kg divididas entre los músculos afectados (véase la Tabla 5 y la Figura 4). La dosis total de BOTOX administrada por sesión de tratamiento en un miembro superior no debe exceder de 6 unidades/kg o 200 unidades, lo que sea menor.

Tabla 5: Posología de BOTOX por músculo para la espasticidad pediátrica de las extremidades superiores

Músculo	Dosis recomendada y número de sitios
Bíceps braquial	1,5 unidades/kg - 3 unidades/kg divididas en 4 sitios
Braquial	1 unidad/kg - 2 unidades/kg divididas en 2 sitios
Supinador largo	0,5 unidades/kg - 1 unidad/kg divididas en 2 sitios
Flexor radial del carpo	1 unidad/kg - 2 unidades/kg divididas en 2 sitios
Flexor cubital del carpo	1 unidad/kg - 2 unidades/kg divididas en 2 sitios
Flexor profundo de los dedos	0,5 unidades/kg - 1 unidad/kg divididas en 2 sitios
Flexor superficial de los dedos	0,5 unidades/kg - 1 unidad/kg divididas en 2 sitios

Figura 4: Sitios de inyección para la espasticidad pediátrica de las extremidades superiores

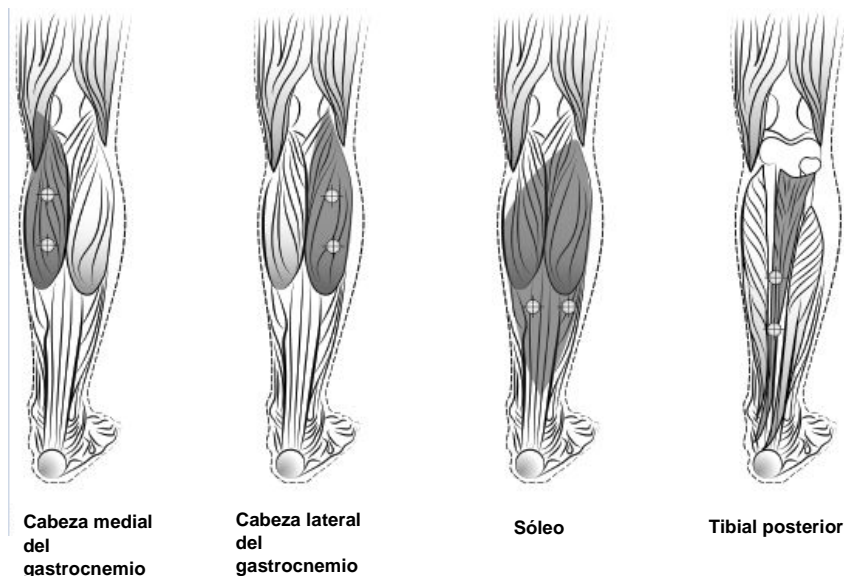


Espasticidad de miembros inferiores en niños, excluyendo la espasticidad causada por parálisis cerebral
La dosis recomendada para tratar la espasticidad pediátrica de los miembros inferiores es de 4 a 8 unidades/kg divididas entre los músculos afectados (véase la Tabla 6 y la Figura 5). La dosis total de BOTOX administrada por sesión de tratamiento en un miembro inferior no debe exceder de 8 unidades/kg o 300 unidades, lo que sea menor.

Tabla 6: Posología de BOTOX para la espasticidad de miembros inferiores en niños, excluyendo la espasticidad causada por parálisis cerebral

Músculo	Dosis recomendada Dosis total (Número de sitios)
Cabeza medial del gastrocnemio	1 unidad/kg - 2 unidades/kg divididas en 2 sitios
Cabeza lateral del gastrocnemio	1 unidad/kg - 2 unidades/kg divididas en 2 sitios
Sóleo	1 unidad/kg - 2 unidades/kg divididas en 2 sitios
Tibial posterior	1 unidad/kg - 2 unidades/kg divididas en 2 sitios

Figura 5: Sitios de inyección para la espasticidad pediátrica de las extremidades inferiores



2.7 Distonía cervical

Un estudio con doble enmascaramiento controlado con placebo incluyó pacientes que tenían antecedentes extensos de administración y tolerancia relacionados con inyecciones de BOTOX, con un ajuste individualizado previo de la dosis. La dosis promedio de BOTOX administrada a los pacientes en este estudio fue de 236 unidades (rango del percentil 25 a 75, entre 198 unidades y 300 unidades). La dosis de BOTOX se dividió entre los músculos afectados [véase *Estudios clínicos* (14.6)].

La posología en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial debe adaptarse a cada paciente en función de la posición de la cabeza y el cuello, la localización del dolor, la hipertrofia muscular, la respuesta del paciente y los antecedentes de eventos adversos. La dosis inicial para un paciente que no ha sido tratado previamente con BOTOX debe ser una dosis más baja, con la dosis subsiguiente ajustada con base en la respuesta individual. Limitar la dosis total inyectada en el músculo esternocleidomastoideo a 100 unidades o menos puede disminuir la aparición de disfagia [véase *Advertencias y precauciones* (5.1, 5.5, 5.6)].

La disolución recomendada es de 200 unidades/2 ml, 200 unidades/4 ml, 100 unidades/1 ml, o 100 unidades/2 ml con cloruro de sodio USP inyectable al 0,9 %, sin conservantes, dependiendo del volumen y número de sitios de inyección deseados para lograr los objetivos del tratamiento (véase la Tabla 1). En general, no se deben administrar más de 50 unidades por sitio utilizando una aguja estéril de una longitud adecuada (por ejemplo, calibre 25-30). La localización por electromiografía de los músculos afectados puede ser útil.

La mejoría clínica generalmente comienza dentro de las primeras dos semanas posteriores a la inyección, con el máximo beneficio clínico aproximadamente seis semanas después de la inyección. En un estudio con doble enmascaramiento controlado con placebo, se observó que la mayoría de los sujetos regresaron al estado anterior al tratamiento después de 3 meses.

2.8 Hiperhidrosis axilar primaria

La dosis recomendada es de 50 unidades por axila. El área hiperhidrótica a ser inyectada debe ser definida usando técnicas de tinción estándar, por ejemplo, la prueba de yodo y almidón de Minor. La disolución recomendada es de 100 unidades/4 ml con cloruro de sodio USP inyectable sin conservantes al 0,9 % (véase la Tabla 1). Usando una aguja estéril de calibre 30, se inyectan 50 unidades de BOTOX (2 ml) por vía intradérmica en partes iguales de 0,1 ml a 0,2 ml en cada axila distribuidas de forma uniforme en múltiples sitios (10-15) con una separación de 1-2 cm, aproximadamente.

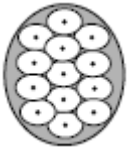
Las inyecciones repetidas para la hiperhidrosis deben administrarse cuando el efecto clínico de una inyección anterior disminuya.

Instrucciones del procedimiento para la prueba de yodo y almidón de Minor:

Los pacientes deben afeitarse las axilas y abstenerse de usar desodorantes o antitranspirantes de venta libre durante las 24 horas anteriores al examen. El paciente debe descansar cómodamente sin hacer ejercicio o tomar bebidas calientes durante 30 minutos aproximadamente antes del examen. Se debe secar el área de la axila y luego teñirla inmediatamente con una solución de yodo. Es necesario dejar que el área se seque y luego espolvorear ligeramente el área con polvo de almidón. Elimine suavemente todo exceso de polvo de almidón. El área hiperhidrótica se teñirá de un color negro azulado oscuro en aproximadamente 10 minutos.

Cada sitio de inyección tiene un perímetro de efecto de aproximadamente 2 cm de diámetro. Para minimizar el área sin efecto, los sitios de inyección deben estar espaciados uniformemente como se muestra en la Figura 6.

Figura 6: Patrón de inyección para la hiperhidrosis axilar primaria



Cada dosis se inyecta a una profundidad de aproximadamente 2 mm y en un ángulo de 45° con respecto a la superficie de la piel, con el lado biselado hacia arriba para minimizar las fugas y garantizar que las inyecciones sean intradérmicas. Si los sitios de inyección están marcados con tinta, no se debe inyectar BOTOX directamente a través de la marca de la tinta para evitar el efecto de tatuaje permanente.

2.9 Blefaroespasma

En casos de blefaroespasma, BOTOX reconstituido se inyecta usando una aguja estéril de calibre 27-30 sin electromiografía. La dosis inicial recomendada está entre 1,25 unidades y 2,5 unidades (entre 0,05 ml y 0,1 ml de volumen en cada sitio) aplicada en el músculo orbicular pretarsal medial y lateral del párpado superior y en el músculo orbicular pretarsal lateral del párpado inferior. Evitar aplicar la inyección cerca del músculo elevador del párpado superior puede reducir complicaciones por ptosis. Evitar aplicar las inyecciones en el párpado inferior medial reduciendo, por tanto, la difusión en el oblicuo inferior, puede disminuir las complicaciones por diplopía. La equimosis se produce fácilmente en los tejidos blandos del párpado. Esto se puede prevenir aplicando presión en el sitio de inyección inmediatamente después de administrarla.

La disolución recomendada para obtener 1,25 unidades es 50 unidades/4 ml o 100 unidades/8 ml; para obtener 2,5 unidades es 50 unidades/2 ml o 100 unidades/4 ml (véase la Tabla 1).

En general, el efecto inicial de las inyecciones se observa a los tres días y alcanza su punto máximo entre una y dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente tres meses, después de los cuales se puede repetir el procedimiento. En las sesiones de repetición del tratamiento, la dosis puede duplicarse si la respuesta del tratamiento inicial se considera insuficiente, lo que generalmente se define como un efecto que no dura más de dos meses. Sin embargo, parece que no se obtienen mayores beneficios si se inyectan más de 5 unidades por sitio. Se puede producir cierta tolerancia cuando se utiliza BOTOX en el tratamiento para el blefaroespasma si los tratamientos se administran con una frecuencia mayor a tres meses y es raro que el efecto sea permanente.

La dosis acumulada del tratamiento con BOTOX para el blefaroespasma en un período de 30 días no debe exceder las 200 unidades.

2.10 Estrabismo

BOTOX está diseñado para ser inyectado en los músculos extraoculares utilizando la actividad eléctrica registrada en la punta de la aguja de inyección como guía para su aplicación dentro del músculo a tratar. No se debe intentar aplicar la inyección sin exposición quirúrgica ni guía por electromiografía. Los médicos deben estar familiarizados con la técnica de electromiografía.

Con el fin de preparar el ojo para la inyección de BOTOX, se recomienda administrar varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular varios minutos antes de la inyección.

El volumen de BOTOX inyectado para el tratamiento del estrabismo debe estar entre 0,05 ml y 0,15 ml por músculo.

Las dosis iniciales indicadas de BOTOX reconstituido [véase *Dosis y administración (2.2)*] usualmente causan parálisis en los músculos inyectados, la cual inicia uno o dos días después de la inyección y aumenta en intensidad durante la primera semana. La parálisis dura entre 2 y 6 semanas y se resuelve gradualmente durante un período de tiempo similar. La sobrecorrección que se prolonga por más de seis meses se ha presentado con poca frecuencia. Aproximadamente la mitad de los pacientes necesitarán dosis posteriores debido a una respuesta inadecuada de parálisis del músculo con la dosis inicial, debido a factores mecánicos como desviaciones o restricciones importantes o debido a la falta de fusión motora en la visión binocular para estabilizar la alineación.

Dosis iniciales en unidades

Use las dosis más bajas indicadas para el tratamiento de desviaciones mínimas. Use dosis más grandes solo en caso de desviaciones importantes.

- En el caso de los músculos verticales y en el caso del estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías prismáticas: 1,25-2,5 unidades en cualquier músculo.
- En el caso de estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías prismáticas: 2,5-5 unidades en cualquier músculo.

- En el caso de la parálisis del VI par craneal que persiste por un mes o más: 1,25-2,5 unidades en el músculo recto medial.

Dosis posteriores para el estrabismo residual o recurrente

- Se recomienda volver a examinar a los pacientes entre 7 y 14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de esa dosis.
- Los pacientes que presentan una parálisis adecuada del músculo a tratar y requieran inyecciones posteriores deben recibir una dosis equivalente a la dosis inicial.
- En el caso de los pacientes que presenten parálisis incompleta del músculo a tratar es posible aumentar las dosis posteriores hasta el doble en comparación con la dosis administrada anteriormente.
- No se deben administrar inyecciones posteriores hasta que se hayan disipado los efectos de la dosis anterior, según lo observado en el funcionamiento esencial de los músculos tratados con la inyección y los adyacentes.
- La dosis máxima recomendada en una sola aplicación en cualquier músculo es de 25 unidades.

La disolución recomendada para obtener 1,25 unidades es de 50 unidades/4 ml o 100 unidades/8 ml; para obtener 2,5 unidades, es de 50 unidades/2 ml o 100 unidades/4 ml (véase la Tabla 1).

3. FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Injectable: 50 unidades, 100 unidades, o 200 unidades de polvo estéril secado al vacío en viales de dosis única para reconstitución solo con cloruro de sodio USP injectable sin conservantes al 0,9 % estéril, antes de la inyección.

4. CONTRAINDICACIONES

BOTOX está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad a cualquier producto con toxina botulínica o a cualquiera de los componentes de la formulación [véase *Advertencias y precauciones* (5.4)].
- En presencia de infección en el sitio de inyección propuesto.
- Para inyección intravesical en pacientes con una infección de las vías urinarias, en pacientes con retención urinaria o volumen de orina residual postmiccional (PVR) >200 ml que no están realizando rutinariamente sondaje intermitente limpio (CIC) [véase *Advertencias y precauciones* (5.12, 5.13)].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Propagación del efecto de la toxina

Los datos de seguridad posteriores a la comercialización de BOTOX y otras toxinas botulínicas aprobadas sugieren que los efectos de la toxina botulínica pueden, en algunos casos, observarse más allá del sitio de la inyección local. Los síntomas coinciden con el mecanismo de acción de la toxina botulínica y pueden incluir astenia, debilidad muscular generalizada, diplopia, ptosis, disfagia, disfonía, disartria, incontinencia urinaria y problemas respiratorios. Estos síntomas han sido referidos horas o semanas después de la inyección. Las dificultades para tragar y respirar pueden poner en peligro la vida y se han registrado muertes relacionadas con la propagación de los efectos de la toxina. El riesgo de presentar síntomas es probablemente mayor en niños tratados por espasticidad, pero también puede presentarse en adultos tratados por espasticidad y otras afecciones, particularmente en aquellos pacientes que tienen una condición subyacente que los predispone a estos síntomas. En usos sin aprobación y en indicaciones aprobadas, se han notificado síntomas similares a la propagación del efecto de la toxina con dosis equivalentes o menores a las dosis usadas para tratar la distonía cervical y la espasticidad. Se debe aconsejar a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata si se presentan trastornos de la deglución, del habla o respiratorios.

No se han presentado notificaciones definitivas de eventos adversos graves de propagación a distancia del efecto de la toxina asociada con BOTOX administrada para el blefaroespasma en la dosis recomendada (30 unidades o menos), la hiperhidrosis axilar primaria grave en la dosis recomendada (100 unidades) y el estrabismo o la migraña crónica en las dosis indicadas.

5.2 Dificultad para el intercambio entre los productos con toxina botulínica

Las unidades de potencia de BOTOX son específicas para el preparado y método de ensayo utilizados. No se pueden intercambiar con otros preparados de productos con toxina botulínica y, por lo tanto, las unidades de actividad biológica de BOTOX no se pueden comparar ni convertir con relación a unidades de otro producto con toxina botulínica evaluado mediante otro método de ensayo específico [véase *Descripción* (11)].

5.3 Reacciones adversas graves por usos no aprobados

Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo debilidad excesiva, disfagia y neumonía por aspiración, con algunas reacciones adversas asociadas a casos de muerte, en pacientes que recibieron inyecciones de BOTOX para usos sin aprobación. En estos casos, las reacciones adversas no estaban necesariamente relacionadas con la propagación a distancia de la toxina, pero pueden

haber sido el resultado de la administración de BOTOX en el sitio de la inyección o en las estructuras adyacentes. En varios de los casos, los pacientes presentaban disfagia preexistente u otras discapacidades significativas. No existe información suficiente para identificar los factores asociados con un mayor riesgo de reacciones adversas asociadas a los usos de BOTOX que no se han aprobado. No se ha establecido la seguridad y eficacia de BOTOX para usos sin aprobación.

5.4 Reacciones de hipersensibilidad

Se han informado reacciones de hipersensibilidad graves o inmediatas. Estas reacciones incluyen anafilaxis, enfermedad del suero, urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Si tal reacción ocurre, se debe suspender la inyección adicional de BOTOX y se debe suministrar inmediatamente la terapia médica apropiada. Se ha informado de un caso de muerte por anafilaxia en el que se utilizó lidocaína como diluyente y, por consiguiente, el agente causal no puede determinarse de forma fiable.

5.5 Mayor riesgo de efectos clínicamente significativos con los trastornos neuromusculares preexistentes

Se debe hacer seguimiento a las personas con enfermedades neuropáticas motoras periféricas, esclerosis lateral amiotrófica o trastornos de la unión neuromuscular (p. ej., miastenia grave o síndrome de Lambert-Eaton) cuando se les administra toxina botulínica. Los pacientes con trastornos neuromusculares conocidos o que no ha sido posible reconocer o con trastornos de la unión neuromuscular pueden estar en mayor riesgo de sufrir efectos clínicamente significativos, como debilidad muscular generalizada, diplopia, ptosis, disfonía, disartria, disfagia grave y compromiso respiratorio debido a las dosis terapéuticas de BOTOX [véase *Advertencias y precauciones* (5.1, 5.6)].

5.6 Disfagia y problemas respiratorios

El tratamiento con BOTOX y con otros productos con toxina botulínica 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 es consecuencia del debilitamiento de los músculos en el área de la inyección que participan en la respiración o de los músculos orofaríngeos que controlan la deglución o la respiración [véase *Advertencias y precauciones* (5.1)].

Se han notificado casos de muerte asociadas a complicaciones de disfagia grave después del tratamiento con toxina botulínica. La disfagia puede persistir durante varios meses y se requiere 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 constituye un riesgo particularmente cuando se trata de pacientes en los que la deglución o la función respiratoria ya están comprometidas.

El tratamiento con toxinas botulínicas puede debilitar los músculos del cuello que sirven como músculos accesorios de la ventilación. Esto puede causar una pérdida crítica de la capacidad respiratoria en pacientes con trastornos respiratorios que se habrían vuelto dependientes de estos músculos accesorios. Se han presentado notificaciones posteriores a la comercialización sobre problemas respiratorios graves, incluida la insuficiencia respiratoria.

Se ha informado que los pacientes cuya masa muscular cervical es menor o los pacientes que reciben inyecciones bilaterales en el músculo esternocleidomastoideo para el tratamiento de la distonía cervical, están en mayor riesgo de disfagia. La limitación de la dosis inyectada en el músculo esternocleidomastoideo puede reducir la aparición de disfagia. Las inyecciones en el músculo elevador de la escápula pueden estar asociadas con un mayor riesgo de infecciones de las vías respiratorias superiores y disfagia.

Los pacientes tratados con toxina botulínica pueden requerir atención médica inmediata si desarrollan problemas de deglución, del habla o respiratorios. Estas reacciones pueden ocurrir en un periodo de horas y semanas después de la inyección de la toxina botulínica [véase *Advertencias y precauciones* (5.1)].

5.7 Efectos pulmonares de BOTOX en pacientes con compromiso del estado respiratorio tratados por espasticidad o por hiperactividad del detrusor asociada con una afección neurológica

Se debe hacer un seguimiento estricto de los pacientes con compromiso del estado respiratorio en tratamiento con BOTOX para la espasticidad. En un estudio con doble enmascaramiento, controlado con placebo y de grupos paralelos en pacientes adultos tratados por espasticidad de miembros superiores con función pulmonar reducida estable (definida con un FEV₁ entre 40 %-80 % del valor previsto y FEV₁/FVC ≤ 0,75), la tasa de eventos de cambios en la capacidad vital forzada (FVC) ≥15 % o ≥20 % fue generalmente mayor en los pacientes tratados con BOTOX que en los pacientes tratados con un placebo (véase la Tabla 7).

Tabla 7: Tasa de eventos por ciclo de tratamiento en pacientes adultos con espasticidad en las extremidades superiores y con función pulmonar reducida que presentaron una disminución en la FVC del 15 % o el 20 %, aproximadamente, desde el inicio y en la semana 1, 6, 12 después de la inyección con uno o dos ciclos de tratamiento con BOTOX o un placebo

	BOTOX 360 unidades		BOTOX 240 unidades		Placebo	
	≥15 %	≥20 %	≥15 %	≥20 %	≥15 %	≥20 %
Semana 1	4%	0%	3%	0%	7%	3%
Semana 6	7%	4%	4%	2%	2%	2%
Semana 12	10%	5%	2%	1%	4%	1%

Las diferencias con el placebo no fueron estadísticamente significativas

En los pacientes adultos con espasticidad y función pulmonar reducida, también se registraron con mayor frecuencia infecciones de las vías respiratorias superiores como reacciones adversas en pacientes tratados con BOTOX que en pacientes tratados con un placebo [véase Advertencias y precauciones 5.10)]

En un estudio con doble enmascaramiento de grupos paralelos controlado con placebo en pacientes adultos con hiperactividad del detrusor asociada a una afección neurológica y una neumopatía restrictiva de etiología neuromuscular [definida con un FVC entre 50 %-80 % del valor previsto en pacientes con un lesión de la médula espinal entre C5 y C8 o con MS], la tasa de eventos de cambios en la Capacidad Vital Forzada ≥15 % o ≥20 % fue generalmente mayor en pacientes tratados con BOTOX que en pacientes tratados con un placebo (véase la Tabla 8).

Tabla 8: Número y porcentaje de pacientes que presentan una disminución en la FVC del 15 % o el 20 %, aproximadamente, desde el inicio y en la semana 2, 6, 12 después de la inyección con BOTOX o un placebo

	BOTOX 200 unidades		Placebo	
	≥15%	≥20 %	≥15%	≥20 %
Semana 2	0/15 (0%)	0/15 (0%)	1/11 (9%)	0/11 (0%)
Semana 6	2/13 (15%)	1/13 (8%)	0/12 (0%)	0/12 (0%)
Semana 12	0/12 (0%)	0/12 (0%)	0/7 (0%)	0/7 (0%)

5.8 Queratitis por exposición y úlcera corneal en pacientes tratados con BOTOX por blefaroespasmio

La reducción del parpadeo causada por la inyección de BOTOX en el músculo orbicular puede provocar queratitis por exposición corneal, defectos epiteliales persistentes y úlcera corneal, especialmente en pacientes con alteraciones del VII par craneal. Se debe emplear un tratamiento agresivo para todo defecto epitelial. Esto puede requerir colirio protector, ungüento oftálmico, lentes de contacto blandos terapéuticos o cierre del ojo mediante parches u otros medios.

5.9 Hemorragias retrobulbares en pacientes tratados con BOTOX por estrabismo

Durante la administración de BOTOX para el tratamiento del estrabismo se han producido hemorragias retrobulbares lo bastante graves como para comprometer la circulación de la retina. Se recomienda garantizar la accesibilidad al instrumental apropiado para descompresión orbitaria.

5.10 Bronquitis e infecciones de las vías respiratorias superiores en pacientes tratados por espasticidad

La reacción adversa notificada con más frecuencia en pacientes adultos tratados con BOTOX (3 %, con una dosis total de 251 unidades-360 unidades) por espasticidad de miembros superiores, en comparación con el placebo (1 %) fue bronquitis. En los pacientes adultos con función pulmonar reducida tratados por espasticidad de las extremidades superiores, las infecciones de las vías respiratorias superiores también se notificaron con mayor frecuencia como reacciones adversas en pacientes tratados con BOTOX (11 %, con una dosis total de 360 unidades; 8 %, con una dosis total de 240 unidades) en comparación con el placebo (6 %). En los pacientes adultos tratados por espasticidad de las extremidades inferiores, las infecciones de las vías respiratorias superiores se

notificaron con mayor frecuencia como una reacción adversa en los pacientes tratados con BOTOX (2 %, con una dosis total de 300 unidades a 400 unidades) en comparación con el placebo (1 %). En los pacientes pediátricos tratados por espasticidad de las extremidades superiores, las infecciones de las vías respiratorias superiores se registraron con mayor frecuencia como una reacción adversa en los pacientes tratados con BOTOX (17 %, con dosis de 6 unidades/kg y 10 %, con dosis de 3 unidades/kg) en comparación con el placebo (9 %). En los pacientes pediátricos tratados por espasticidad de las extremidades inferiores, no se notificaron infecciones de las vías respiratorias superiores con una incidencia mayor que la del placebo.

5.11 Disreflexia autonómica en pacientes tratados por hiperactividad del detrusor asociada a una alteración neurológica
La disreflexia autonómica asociada a las inyecciones intravesicales de BOTOX puede presentarse en pacientes tratados por hiperactividad del detrusor asociada a una alteración neurológica y puede requerir tratamiento médico inmediato. En los ensayos clínicos, la incidencia de disreflexia autonómica fue mayor en los pacientes tratados con BOTOX 200 unidades en comparación con el placebo (1,5 % frente al 0,4 %, respectivamente).

5.12 Infecciones de las vías urinarias en pacientes con vejiga hiperactiva
BOTOX aumenta la incidencia de infecciones de las vías urinarias [véase *Reacciones adversas* (6.1)]. Los ensayos clínicos para la vejiga hiperactiva excluyeron a los pacientes con más de dos UTI en los últimos 6 meses y a los que tomaban antibióticos de forma prolongada debido a infecciones recurrentes de las vías urinarias. El uso de BOTOX para el tratamiento de la vejiga hiperactiva en dichos pacientes y en pacientes con recurrencia de múltiples infecciones urinarias durante el tratamiento solo debe considerarse cuando es probable que el beneficio supere el posible riesgo.

5.13 Retención urinaria en pacientes tratados por disfunción vesical
Debido al riesgo de retención urinaria, el tratamiento solo se debe administrar a los pacientes que tengan la disposición y la capacidad de iniciar sondaje vesical para la retención urinaria después del tratamiento, de ser necesario.

En el caso de los pacientes que no se someten a sondaje vesical, se debe evaluar el volumen residual postmiccional (PVR) durante las dos semanas posteriores al tratamiento y periódicamente, según sea médicamente apropiado, hasta las 12 semanas, en particular en pacientes con esclerosis múltiple o diabetes mellitus. Dependiendo de los síntomas del paciente, lleve a cabo el sondaje vesical si el volumen de orina del PVR excede de 200 ml y continúe hasta que el PVR se reduzca a menos de 200 ml. Indique a los pacientes que consulten con su médico si experimentan dificultades para orinar, ya que puede ser necesario el sondaje vesical.

La incidencia y la duración de la retención urinaria se describen a continuación en el caso de los pacientes con hiperactividad de la vejiga y del detrusor asociada a una alteración neurológica y que recibieron inyecciones de BOTOX o de un placebo.

Vejiga hiperactiva
En los ensayos con doble enmascaramiento controlados con placebo en pacientes con OAB, el porcentaje de sujetos que iniciaron sondaje intermitente limpio (CIC) para la retención urinaria después del tratamiento con BOTOX o un placebo se muestra en la Tabla 9. También se muestra la duración del sondaje posterior a la inyección en aquellos pacientes que desarrollaron retención urinaria.

Tabla 9: Porcentaje de pacientes que se someten a sondaje para retención urinaria y duración del sondaje después de una inyección en ensayos clínicos con doble enmascaramiento controlados con placebo en casos de OAB

Punto de tiempo	BOTOX 100 unidades (N=552)	Placebo (N=542)
Porcentaje de pacientes que se someten a sondaje para la retención urinaria		
En cualquier momento durante el ciclo completo de tratamiento	6,5 % (n=36)	0,4 % (n=2)
Duración del sondaje para la retención urinaria (días)		
Mediana	63	11
Mín., máx.	1, 214	3, 18

Los pacientes con diabetes mellitus tratados con BOTOX fueron más propensos a desarrollar retención urinaria que aquellos sin diabetes, como se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10: Porcentaje de pacientes que experimentan retención urinaria después de una inyección en ensayos clínicos con doble enmascaramiento y controlados por placebo en casos de OAB según los antecedentes de diabetes mellitus

	Pacientes con diabetes		Pacientes sin diabetes	
	BOTOX 100 unidades (N=81)	Placebo (N=69)	BOTOX 100 unidades (N=526)	Placebo (N=516)
Retención urinaria	12,3 % (n=10)	0	6,3 % (n=33)	0,6 % (n=3)

Hiperactividad del detrusor asociada a una alteración neurológica

La Tabla 11 muestra la proporción de sujetos que no se había sometido a sondaje intermitente limpio (CIC) antes de la inyección y que posteriormente requirieron sondaje para la retención urinaria después del tratamiento con 200 unidades de BOTOX o con un placebo en dos ensayos con doble enmascaramiento controlados con placebo realizados en pacientes con hiperactividad del detrusor asociada a una alteración neurológica (NDO-1 y NDO-2). También se muestra la duración del sondaje posterior a la inyección para aquellos que desarrollaron retención urinaria.

Tabla 11: Porcentaje de pacientes que no se sometieron a CIC al inicio y luego se sometieron a sondaje para la retención urinaria; duración del sondaje después de una inyección en ensayos clínicos con doble enmascaramiento controlados con placebo

Punto de tiempo	BOTOX 200 unidades (N=108)	Placebo (N=104)
Proporción de pacientes que se sometieron a sondaje para la retención urinaria		
En cualquier momento durante el ciclo completo de tratamiento	30,6 % (n=33)	6,7 % (n=7)
Duración del sondaje para la retención urinaria (días)		
Mediana	289	358
Mín., máx.	1, 530	2, 379

Entre los pacientes que no se sometieron a CIC al inicio del estudio, los que tenían esclerosis múltiple (MS) tenían más probabilidades de requerir CIC después de la inyección que los que tenían lesión de la médula espinal (SCI) (véase la Tabla 12).

Tabla 12: Porcentaje de pacientes por etiología (MS y SCI) que no se sometieron a CIC al inicio y luego se sometieron a sondaje para la retención urinaria después de una inyección en ensayos clínicos con doble enmascaramiento controlados con placebo

Punto de tiempo	MS		SCI	
	BOTOX 200 unidades (N=86)	Placebo (N=88)	BOTOX 200 unidades (N=22)	Placebo (N=16)
En cualquier momento durante el ciclo completo de tratamiento	31 % (n=27)	5 % (n=4)	27 % (n=6)	19 % (n=3)

Se llevó a cabo un estudio posterior a la aprobación con doble enmascaramiento controlado con placebo por 52 semanas con 100 unidades de BOTOX (Estudio NDO-3) en pacientes con MS sin sondaje con incontinencia urinaria causada por hiperactividad del detrusor asociada a una alteración neurológica. El sondaje para la retención urinaria se inició en cualquier momento durante el ciclo completo de tratamiento con el 15,2 % (10/66) de los pacientes después del tratamiento con BOTOX 100 unidades, frente al 2,6 % (2/78) de pacientes con placebo. La mediana de la duración del sondaje posterior a la inyección para aquellos pacientes que desarrollaron retención urinaria fue de 64 días en el caso de BOTOX 100 unidades y de 2 días en el caso del placebo.

5.14 Albúmina humana y transmisión de enfermedades virales

Este producto contiene albúmina, un derivado de la sangre humana. Teniendo en cuenta la eficacia de la selección de donantes y los procesos de fabricación de los productos, este conlleva un riesgo extremadamente mínimo de transmisión de enfermedades virales y de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJD). Existe un riesgo teórico de transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), pero de existir realmente, el riesgo de transmisión también se consideraría muy bajo. No se han identificado casos de transmisión de enfermedades virales, de ECJ o de vCJD asociados a la albúmina autorizada o la albúmina en otros productos autorizados.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas al BOTOX (Toxina onabotulínica de tipo A) inyectable se describen con mayor detalle en otras secciones del etiquetado:

- Propagación de los efectos de las toxinas [véase *Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Reacciones adversas graves con usos sin aprobación [véase *Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Reacciones de hipersensibilidad [véase *Contraindicaciones (4)* y *Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Mayor riesgo de efectos clínicamente significativos con trastornos neuromusculares preexistentes [véase *Advertencias y precauciones (5.5)*]
- Disfagia y problemas respiratorios [véase *Advertencias y precauciones (5.6)*]
- Efectos pulmonares de BOTOX en pacientes con compromiso del estado respiratorio tratados por espasticidad o por hiperactividad del detrusor asociada a una alteración neurológica [véase *Advertencias y precauciones (5.7)*]
- Queratitis por exposición y úlcera corneal en pacientes tratados con BOTOX por blefaroespasmos [véase *Advertencias y precauciones (5.8)*]
- Hemorragias retrobulbares en pacientes tratados con BOTOX por estrabismo [véase *Advertencias y precauciones (5.9)*]
- Bronquitis e infecciones de las vías respiratorias superiores en pacientes tratados por espasticidad [véase *Advertencias y precauciones (5.10)*]
- Disreflexia autonómica en pacientes tratados por hiperactividad del detrusor asociada a una alteración neurológica [véase *Advertencias y precauciones (5.11)*]
- Infecciones de las vías urinarias en pacientes con vejiga hiperactiva [véase *Advertencias y precauciones (5.12)*]
- Retención urinaria en pacientes tratados por disfunción vesical [véase *Advertencias y precauciones (5.13)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos con un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

BOTOX y BOTOX Cosmetic contienen el mismo principio activo en la misma formulación, pero las indicaciones y el uso son distintos. Por lo tanto, es posible que las reacciones adversas observadas con el uso de BOTOX Cosmetic también se observen con el uso de BOTOX.

En general, las reacciones adversas ocurren dentro de la primera semana después de la inyección de BOTOX y, aunque generalmente son transitorias, prolongarse por varios meses o más. El dolor localizado, las infecciones, la inflamación, la sensibilidad, la hinchazón, el eritema y el sangrado o los moretones pueden estar asociados con la inyección. Se han referido síntomas similares a los de la gripe (por ejemplo, náuseas, fiebre, mialgias) después del tratamiento. El dolor o la ansiedad relacionados con la aguja pueden provocar una respuesta vasovagal (incluyendo síncope, hipotensión), que puede requerir de un tratamiento médico adecuado.

La debilidad local del músculo inyectado constituye la acción farmacológica prevista de la toxina botulínica. Sin embargo, también se puede presentar debilidad de los músculos adyacentes, debido a la propagación de la toxina [véase *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Vejiga hiperactiva

La Tabla 13 presenta las reacciones adversas que se notificaron con mayor frecuencia en ensayos clínicos con doble enmascaramiento, controlados con placebo, sobre vejiga hiperactiva, y que se presentaron dentro de las 12 semanas posteriores al primer tratamiento con BOTOX.

Tabla 13: Reacciones adversas referidas por ≥ 2 % de los pacientes tratados con BOTOX y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo dentro de las primeras 12 semanas posteriores a la inyección intravesical, en ensayos clínicos con doble enmascaramiento controlados con placebo en pacientes con OAB

Reacciones adversas	BOTOX 100 unidades (N=552) %	Placebo (N=542) %
Infección de las vías urinarias	18	6
Disuria	9	7
Retención urinaria	6	0
Bacteriuria	4	2
Volumen de orina residual*	3	0

*Incremento en la orina residual postmiccional (PVR) que no requiere sondaje. Se requirió sondaje para PVR mayor de 350 ml independientemente de los síntomas y para la PVR mayor de 200 ml y menor de 350 ml con síntomas (por ejemplo, dificultad para orinar).

Se observó una mayor incidencia de infecciones de las vías urinarias en pacientes con diabetes mellitus tratados con BOTOX 100 unidades y con placebo que en pacientes sin diabetes, como se muestra en la Tabla 14.

Tabla 14: Porcentaje de pacientes que presentaron infecciones de las vías urinarias después de una inyección en ensayos clínicos con doble enmascaramiento y controlados con placebo en casos de OAB según los antecedentes de diabetes mellitus

	Pacientes con diabetes		Pacientes sin diabetes	
	BOTOX 100 unidades (N=81) %	Placebo (N=69) %	BOTOX 100 unidades (N=526) %	Placebo (N=516) %
Infección de las vías urinarias (UTI)	31	12	26	10

La incidencia de UTI aumentó en los pacientes que presentaron un volumen máximo de orina residual postmiccional (PVR) ≥ 200 ml después de la inyección de BOTOX, en comparación con aquellos con una PVR máxima < 200 ml después de la inyección de BOTOX, 44 % frente a un 23 %, respectivamente. No se observó ningún cambio en el perfil de seguridad general con dosis repetidas durante un ensayo de extensión abierto y sin control.

Hiperactividad del detrusor asociada a una alteración neurológica

La Tabla 15 presenta las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios con doble enmascaramiento controlados con placebo dentro de las 12 semanas posteriores a la inyección en el caso de pacientes con hiperactividad del detrusor asociada a una alteración neurológica tratado con BOTOX 200 unidades.

Tabla 15: Reacciones adversas referidas por ≥ 2 % de los pacientes tratados con BOTOX y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo dentro de las primeras 12 semanas posteriores a la inyección intravesical, en ensayos clínicos con doble enmascaramiento controlados con placebo

Reacciones adversas	BOTOX 200 unidades (N=262) %	Placebo (N=272) %
Infección de las vías urinarias	24	17
Retención urinaria	17	3
Hematuria	4	3

Se notificaron las siguientes reacciones adversas con BOTOX 200 unidades en cualquier momento después de la inyección inicial y antes de la repetición de la inyección o del retiro del estudio (la mediana de la duración de la exposición fue de 44 semanas): infecciones urinarias (49 %), retención urinaria (17 %), estreñimiento (4 %), debilidad muscular (4 %), disuria (4 %), caídas (3 %), trastornos de la marcha (3 %) y espasmos musculares (2 %).

En los pacientes con esclerosis múltiple (MS) incluidos en los ensayos con doble enmascaramiento controlados con placebo, la tasa anual de agravamiento de la MS (es decir, el número de eventos de agravamiento de la MS por paciente-año) fue de 0,23 en el caso de BOTOX y de 0,20 en el caso del placebo.

No se observó ningún cambio en el perfil de seguridad general con dosis repetidas.

La Tabla 16 presenta las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en un estudio posterior a la aprobación con doble enmascaramiento controlado con placebo de 52 semanas con BOTOX 100 unidades (Estudio NDO-3) realizado en pacientes con MS e incontinencia urinaria causada por hiperactividad del detrusor asociada a una alteración neurológica. Estos pacientes no tuvieron un tratamiento adecuado con un agente anticolinérgico, como mínimo, y no se sometieron a sondaje al inicio del estudio. La siguiente tabla presenta las reacciones adversas más frecuentes durante las 12 semanas posteriores a la inyección.

Tabla 16: Reacciones adversas notificadas en un estudio posterior a la aprobación (NDO-3) por >2 % de los pacientes tratados con BOTOX y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con un placebo en las primeras 12 semanas posteriores a la inyección intravesical

Reacciones adversas	BOTOX 100 unidades (N=66) %	Placebo (N=78) %
Infección de vías urinarias	26	6
Bacteriuria	9	5
Retención urinaria	15	1
Disuria	5	1
Volumen de orina residual*	17	1

* Aumento en la PVR que no requiere sondaje. Se requirió sondaje para la PVR mayor a 350 ml independientemente de los síntomas, y para la PVR mayor a 200 ml y menor a 350 ml con síntomas (por ejemplo, dificultad para orinar).

Se notificaron los siguientes eventos adversos con BOTOX 100 unidades en cualquier momento después de la inyección inicial y antes de la repetición de la inyección o el retiro del estudio (la mediana de la duración de la exposición fue de 51 semanas): infecciones urinarias (39 %), bacteriuria (18 %), retención urinaria (17 %), volumen residual de orina* (17 %), disuria (9 %) y hematuria (5 %).

No se observaron diferencias en la tasa anual de agravamiento de la MS (es decir, el número de eventos de agravamiento de la MS por paciente-año) (BOTOX = 0, placebo = 0,07).

Migraña crónica

En los ensayos con doble enmascaramiento controlados por placebo sobre la eficacia en casos de migraña crónica (Estudio 1 y Estudio 2), la tasa de suspensión fue del 12 % en el grupo tratado con BOTOX y del 10 % en el grupo tratado con el placebo. Las tasas de suspensión del tratamiento causada por un evento adverso fueron del 4 % en el grupo con BOTOX y del 1 % en el grupo con el placebo. Los eventos adversos más frecuentes que llevaron a la suspensión del tratamiento en el grupo con BOTOX fueron cervicalgia, cefalea, empeoramiento de la migraña, debilidad muscular y ptosis palpebral.

Las reacciones adversas más frecuentes después de la inyección de BOTOX para la migraña crónica aparecen en la Tabla 17.

Tabla 17: Reacciones adversas notificadas por ≥ 2 % de los pacientes tratados con BOTOX y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo en dos ensayos clínicos prolongados con doble enmascaramiento y controlados con placebo

Reacciones adversas	BOTOX 155-195 unidades (N=687) %	Placebo (N=692) %
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	5	3
Migraña	4	3
Paresia facial	2	0
Trastornos oculares		
Ptosis palpebral	4	< 1
Infecciones e infestaciones		
Bronquitis	3	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Cervicalgia	9	3
Rigidez musculoesquelética	4	1
Debilidad muscular	4	< 1
Mialgia	3	1
Dolor musculoesquelético	3	1
Espasmos musculares	2	1
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración para	3	2
Trastornos vasculares		
Hipertensión	2	1

Otras reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el grupo con BOTOX comparado con el grupo con placebo con una frecuencia menor al 1 % y posiblemente relacionadas con BOTOX incluyen: vértigo, xeroftalmia, edema palpebral, disfagia, infecciones oculares y dolor en la mandíbula. El empeoramiento grave de la migraña que requería hospitalización ocurrió en aproximadamente el 1 % de los pacientes tratados con BOTOX en el Estudio 1 y el Estudio 2, por lo general dentro de la primera semana después del tratamiento, en comparación con el 0,3 % de los pacientes tratados con el placebo.

Espasticidad de miembros superiores en adultos

Las reacciones adversas más frecuentes después de la inyección de BOTOX para la espasticidad de los miembros superiores en adultos aparecen en la Tabla 18.

Tabla 18: Reacciones adversas notificadas por ≥ 2 % de los pacientes tratados con BOTOX y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo en dos ensayos clínicos prolongados con doble enmascaramiento y controlados con placebo sobre espasticidad de los miembros superiores en adultos

Reacciones adversas	BOTOX 251-360 unidades (N=115) %	BOTOX 150-250 unidades (N=188) %	BOTOX <150 unidades (N=54) %	Placebo (N=182) %
Trastornos gastrointestinales Náuseas	3	2	2	1
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración Fatiga	3	2	2	0
Infecciones e infestaciones Bronquitis	3	2	0	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Dolor en la extremidad Debilidad muscular	6 0	5 4	9 2	4 1

En estudios con doble enmascaramiento controlados con placebo 22 pacientes adultos recibieron 400 unidades o más de BOTOX para el tratamiento de la espasticidad de los miembros superiores. Además, 44 adultos recibieron 400 unidades de BOTOX o más en cuatro tratamientos consecutivos durante un año, aproximadamente, para el tratamiento de la espasticidad de los miembros superiores. El tipo y la frecuencia de las reacciones adversas observadas en pacientes tratados con 400 unidades de BOTOX fueron similares a las notificadas en pacientes tratados por espasticidad de los miembros superiores con 360 unidades de BOTOX.

Espasticidad de miembros inferiores en adultos

Las reacciones adversas más frecuentes después de la inyección de BOTOX para la espasticidad de los miembros inferiores en adultos aparecen en la Tabla 19. En un estudio con doble enmascaramiento controlado con placebo (Estudio 6) 231 pacientes recibieron entre 300 y 400 unidades de BOTOX, y fueron comparados con 233 pacientes que recibieron un placebo. Los pacientes tuvieron seguimiento durante un promedio de 91 días después de la inyección.

Tabla 19: Reacciones adversas notificadas por ≥ 2 % de los pacientes tratados con BOTOX y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo en dos ensayos clínicos prolongados con doble enmascaramiento y controlados con placebo sobre espasticidad de los miembros inferiores en adultos (Estudio 6)

Reacciones adversas	BOTOX (N=231) %	Placebo (N=233) %
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	3	1
Dorsalgia	3	2
Mialgia	2	1
Infecciones e infestaciones		
Infecciones de las vías respiratorias superiores	2	1
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración Dolor en el sitio de inyección	2	1

Espasticidad de miembros superiores en niños

Las reacciones adversas más frecuentes después de la inyección de BOTOX para la espasticidad de los miembros superiores en pacientes pediátricos de 2 a 17 años aparecen en la Tabla 20. En un ensayo con doble enmascaramiento controlado con placebo (Estudio 1), 78 pacientes fueron tratados con 3 unidades/kg de BOTOX y 77 pacientes recibieron 6 unidades/kg hasta llegar a una dosis máxima de 200 unidades de BOTOX; todos fueron comparados con 79 pacientes que recibieron un placebo [véase Estudios clínicos (14.5)]. Los pacientes tuvieron seguimiento durante un promedio de 91 días después de la inyección.

Tabla 20: Reacciones adversas informadas por ≥ 2 % de los pacientes tratados con 6 unidades/kg de BOTOX y más frecuentes que en los pacientes tratados con placebo en dos ensayos clínicos crónicos con doble enmascaramiento y controlados con placebo de espasticidad de los miembros superiores en pacientes pediátricos (Estudio 1)

Reacciones adversas	BOTOX 6 unidades/kg (N=77) %	BOTOX 3 unidades/kg (N=78) %	Placebo (N=79) %
Infecciones e infestaciones			
Infección de las vías respiratorias superiores*	17	10	9
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración			
Dolor en el sitio de inyección	4	3	1
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	4	0	0
Estreñimiento	3	0	1
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino			
Rinorrea	4	0	1
Congestión nasal	3	0	1
Trastornos del sistema nervioso	5	1	0
Convulsiones**			

*Incluye infecciones de las vías respiratorias superiores e infecciones virales de las vías respiratorias superiores

**Incluye convulsiones y convulsiones parciales

Espasticidad de miembros inferiores en niños

Las reacciones adversas más frecuentes después de la inyección de BOTOX para la espasticidad de los miembros inferiores en pacientes pediátricos de 2 a 17 años aparecen en la Tabla 21. En un ensayo con doble enmascaramiento controlado con placebo (Estudio 2), 126 pacientes fueron tratados con 4 unidades/kg de BOTOX y 128 pacientes recibieron 8 unidades/kg hasta llegar a una dosis máxima de 300 unidades de BOTOX; todos fueron comparados con 128 pacientes que recibieron un placebo [véase *Estudios clínicos (14.5)*]. Los pacientes tuvieron seguimiento durante un promedio de 89 días después de la inyección.

Tabla 21: Reacciones adversas notificadas por ≥ 2 % de los pacientes tratados con 8 unidades/kg de BOTOX y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo en dos ensayos clínicos prolongados con doble enmascaramiento y controlados con placebo sobre espasticidad de los miembros inferiores en pacientes pediátricos (Estudio 2)

Reacciones adversas	BOTOX 8 unidades/kg (N=128) %	BOTOX 4 unidades/kg (N=126) %	Placebo (N=128) %
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración			
Eritema en el sitio de inyección	2	0	0
Dolor en el sitio de inyección	2	2	0
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino			
Dolor bucofaríngeo	2	0	1
Lesiones, intoxicación y complicaciones del procedimiento			
Esguince del ligamento	2	1	0
Excoriación de la piel	2	0	0
Trastornos del metabolismo y de la alimentación			
Disminución del apetito	2	0	0

Distonía cervical

En pacientes con distonía cervical en quienes se evaluó la seguridad después de la inyección de BOTOX mediante estudios con doble enmascaramiento y estudios abiertos, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron disfagia (19 %), infecciones de las vías respiratorias superiores (12 %), cervicalgia (11 %) y cefalea (11 %).

Otros eventos referidos por el 2-10 % de los pacientes en cualquiera de los estudios incluyen, en orden decreciente de incidencia: aumento de la tos, síndrome gripal, dorsalgia, rinitis, mareos, hipertonía, dolor en el sitio de inyección, astenia, xerostomía, trastornos del habla, fiebre, náuseas y somnolencia. Se han notificado: rigidez, entumecimiento, diplopia, ptosis y disnea.

La disfagia y la debilidad general sintomática pueden atribuirse a una extensión de la farmacología de BOTOX, provocada por la propagación de la toxina fuera de los músculos inyectados [véase *Advertencias y precauciones* (5.1, 5.6)].

La reacción adversa grave más común asociada al uso de la inyección de BOTOX en pacientes con distonía cervical es la disfagia y aproximadamente el 20 % de estos casos también refieren disnea [véase *Advertencias y precauciones* (5.1, 5.6)]. La mayoría de los casos de disfagia son de gravedad leve o moderada. Sin embargo, puede estar asociada a signos y síntomas más graves [véase *Advertencias y precauciones* (5.6)].

Además, los informes en la literatura especializada incluyen el caso de una paciente que desarrolló plexopatía braquial dos días después de la inyección de 120 unidades de BOTOX para el tratamiento de la distonía cervical y se ha registrado disfonía en pacientes que han sido tratados por distonía cervical.

Hiperhidrosis axilar primaria

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas (3 %-10 % de los pacientes adultos) después de la inyección de BOTOX en estudios con doble enmascaramiento incluyeron dolor y hemorragia en el sitio de la inyección, sudoración fuera del área de las axilas, infecciones, faringitis, síndrome gripal, cefalea, fiebre, cervicalgia o dorsalgia, prurito y ansiedad.

Los datos muestran 346 pacientes expuestos a 50 unidades de BOTOX y 110 pacientes expuestos a 75 unidades de BOTOX en cada axila.

Blefarospasmo

En un estudio de pacientes con blefaroespasmo que recibieron una dosis promedio de 33 unidades en cada ojo (inyectadas en 3 a 5 sitios) del producto de BOTOX fabricado actualmente, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron ptosis (21 %), queratitis puntiforme superficial (6 %) y xeroftalmia (6 %).

Otros eventos notificados en estudios clínicos anteriores incluyen, en orden decreciente de incidencia: irritación, lagrimeo, lagofthalmia, fotofobia, ectropión, queratitis, diplopia, entropión, erupción cutánea difusa e inflamación local de la piel del párpado que dura varios días después de la inyección.

En dos casos de trastorno del VII par craneal, la reducción del parpadeo debido a la inyección de BOTOX en el músculo orbicular causó queratitis por exposición grave de la córnea, defectos epiteliales persistentes, úlcera corneal y un caso de perforación corneal. También se ha informado sobre parálisis facial focal, síncope y empeoramiento de la miastenia grave después del tratamiento para el blefaroespasmo.

Estrabismo

Es posible que los músculos extrínsecos del globo ocular adyacentes al sitio de inyección sean afectados, causando desviación vertical, especialmente con dosis más altas de BOTOX. Las tasas de incidencia de estos efectos adversos en 2058 adultos que recibieron un total de 3650 inyecciones para el estrabismo horizontal fueron del 17 %.

Se ha notificado que la incidencia de ptosis depende de la ubicación de los músculos inyectados, 1 % después de inyecciones en el músculo recto inferior, 16 % después de inyecciones en el músculo recto horizontal y 38 % después de inyecciones en el músculo recto superior.

En una serie de 5587 inyecciones, se produjo una hemorragia retrobulbar en el 0,3 % de los casos.

6.2 Inmunogenicidad

Como 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 anticuerpos positivos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influida por varios factores, incluyendo la metodología del ensayo, el

manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación entre la incidencia de anticuerpos contra la Toxina onabotulínica de tipo A en los estudios descritos a continuación y la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros productos puede ser engañosa.

En un estudio abierto a largo plazo que evaluó a 326 pacientes con distonía cervical tratados durante un promedio de 9 sesiones de tratamiento con la formulación actual de BOTOX, 4 (1,2 %) pacientes tuvieron resultados positivos en pruebas de anticuerpos. Los 4 pacientes respondieron al tratamiento con BOTOX en el momento de la prueba de anticuerpos positiva. Sin embargo, tres de estos pacientes desarrollaron resistencia clínica después del tratamiento subsiguiente, mientras que el cuarto paciente continuó respondiendo a la terapia con BOTOX durante el resto del estudio.

Uno de los 445 pacientes con hiperhidrosis (0,2 %), 2 de los 380 pacientes adultos con espasticidad de miembros superiores (0,5 %) y 0 de 406 pacientes con migraña, cuyas muestras se analizaron, desarrollaron anticuerpos neutralizantes.

En un estudio de fase III y en el estudio de extensión abierto en pacientes con espasticidad pediátrica de los miembros inferiores, 2 de 264 pacientes (0,8 %) tratados con BOTOX durante un máximo de 5 ciclos de tratamiento desarrollaron anticuerpos neutralizantes. Ambos pacientes continuaron presentando beneficios clínicos después de los tratamientos posteriores con BOTOX.

Entre los pacientes con vejiga hiperactiva cuyas muestras fueron analizadas en los dos estudios de fase III y en el estudio de extensión abierto, se observaron anticuerpos neutralizantes en 0 de 954 pacientes (0,0 %) con dosis de 100 unidades de BOTOX y en 3 de 260 pacientes (1,2 %) que recibieron posteriormente una dosis de 150 unidades, como mínimo. La respuesta al tratamiento posterior con BOTOX no fue diferente después de la seroconversión en estos tres pacientes.

En el caso de los pacientes con hiperactividad del detrusor asociada alteraciones neurológicas cuyas muestras fueron analizadas durante el programa de desarrollo del fármaco (incluyendo el estudio de extensión abierto), se observaron anticuerpos neutralizantes en 3 de 300 pacientes (1,0 %) que habían recibido solamente dosis de 200 unidades de BOTOX y en 5 de 258 pacientes (1,9 %) que habían recibido al menos una dosis de 300 unidades. Después de que estos 8 pacientes desarrollaron anticuerpos neutralizantes, 4 continuaron presentando beneficios clínicos, 2 no refirieron beneficios clínicos y se desconoce el efecto sobre la respuesta al BOTOX de los dos pacientes restantes.

Los datos muestran los pacientes que tenían resultados considerados positivos en la prueba de neutralización de la actividad de BOTOX en un ensayo de protección en ratones o resultados negativos según un ensayo ELISA para la detección o un ensayo de protección en ratones.

La formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina botulínica de tipo A puede reducir la efectividad del tratamiento con BOTOX al inactivar la actividad biológica de la toxina. Los factores críticos para neutralizar la formación de anticuerpos no han sido bien caracterizados. Los resultados de algunos estudios sugieren que las inyecciones de BOTOX en intervalos más frecuentes o en dosis más altas pueden conducir a una mayor incidencia de formación de anticuerpos. La posibilidad de formación de anticuerpos puede minimizarse inyectando la dosis efectiva más baja administrada en intervalos lo más separados posible entre las inyecciones.

6.3 Experiencias posteriores a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de BOTOX después de la aprobación. Debido a que estas reacciones son notificadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Tales reacciones incluyen: dolor abdominal, alopecia, incluida la madarosis, anorexia, plexopatía braquial, denervación/atrofia muscular, diarrea; xeroftalmia; hiperhidrosis; hipoacusia; hipoestesia, espasmos musculares localizados, malestar, parestesia; neuropatía periférica, radiculopatía, eritema multiforme, dermatitis psoriásica, erupción psoriásica, estrabismo, acúfenos y trastornos visuales.

Ha habido notificaciones espontáneas de casos de muerte, a veces asociados con disfagia, neumonía u otro tipo de debilidad o anafilaxia significativa, después del tratamiento con toxina botulínica [*véase Advertencias y precauciones (5.4, 5.6)*].

También se han notificado eventos adversos que involucran al sistema cardiovascular, incluyendo arritmia e infarto de miocardio, algunos con resultados mortales. Algunos de estos pacientes presentaban factores de riesgo, incluyendo enfermedad cardiovascular. No se ha establecido la relación precisa de estos eventos con la inyección de toxina botulínica.

También se han notificado nuevas crisis epilépticas o crisis recurrentes, generalmente, en pacientes que tienen predisposición para presentar tales eventos. No se ha establecido la relación precisa de estos eventos con la inyección de toxina botulínica.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Aminoglucósidos y otros agentes que interfieren con la transmisión neuromuscular

La administración concomitante de BOTOX y aminoglucósidos u otros agentes que interfieren con la transmisión neuromuscular (por ejemplo, compuestos similares al curare) solo debe realizarse con precaución, ya que se puede potenciar el efecto de la toxina.

7.2 Medicamentos anticolinérgicos

El uso de medicamentos anticolinérgicos después de la administración de BOTOX puede potenciar los efectos anticolinérgicos sistémicos.

7.3 Otros productos con neurotoxina botulínica

Se desconoce el efecto de la administración de diferentes productos con neurotoxina botulínica en concomitancia o con varios meses de diferencia. La debilidad neuromuscular excesiva puede agravarse debido a la administración de otra toxina botulínica antes de la resolución de los efectos de una toxina botulínica administrada previamente.

7.4 Relajantes musculares

La debilidad excesiva también puede incrementarse con la administración de un relajante muscular antes o después de la administración de BOTOX.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen del riesgo

No existen estudios o datos adecuados provenientes de la vigilancia posterior a la comercialización sobre riesgos para el desarrollo asociados al uso de BOTOX en mujeres embarazadas. En estudios con animales, la administración de BOTOX durante el embarazo produjo efectos adversos sobre el crecimiento fetal (disminución del peso fetal y de la osificación esquelética) en dosis clínicamente relevantes, que se asociaron a la toxicidad materna [*véase Datos*].

En la población general de los Estados Unidos, el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 %-4 % y el 15 %-20 %, respectivamente. Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos para las poblaciones indicadas.

Datos

Datos en animales

Cuando se administró BOTOX (4, 8 o 16 unidades/kg) por vía intramuscular a ratones o ratas preñadas dos veces durante el período de organogénesis (en los días de gestación 5 y 13), se observó una reducción en el peso corporal fetal y una disminución de la osificación esquelética fetal con las dos dosis más altas. La dosis sin efectos para determinar la toxicidad en el desarrollo durante estos estudios (4 unidades/kg) es aproximadamente igual a la dosis para seres humanos de 400 unidades, teniendo en cuenta el peso corporal (unidades/kg).

Cuando se administró BOTOX por vía intramuscular a ratas preñadas (0,125, 0,25, 0,5, 1, 4 u 8 unidades/kg) o a conejas preñadas (0,063, 0,125, 0,25 o 0,5 unidades/kg) diariamente durante el período de organogénesis (12 dosis en total en ratas, 13 dosis en conejas), se observó una reducción del peso corporal fetal y una disminución de la osificación esquelética fetal con las dos dosis más altas en ratas y la dosis más alta en conejas. Estas dosis también estaban vinculadas con una toxicidad materna significativa, incluyendo abortos, partos prematuros y muerte materna. Durante estos estudios, las dosis sin efectos en el desarrollo eran de 1 unidad/kg en ratas y 0,25 unidades/kg en conejas, las cuales son menores que la dosis humana de 400 unidades, establecida en unidades/kg.

Cuando las ratas preñadas recibieron inyecciones intramusculares únicas (1, 4 o 16 unidades/kg) en tres períodos diferentes de desarrollo (antes de la implantación, durante la implantación o durante la organogénesis), no se observaron efectos adversos en el desarrollo fetal. El nivel sin efectos en el desarrollo de una sola dosis materna en ratas (16 unidades/kg) es aproximadamente 2 veces la dosis humana de 400 unidades, establecida en unidades/kg.

8.2 Lactancia

Resumen del riesgo

No existen datos sobre la presencia de BOTOX en la leche humana o animal, los efectos en el lactante ni los efectos 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 recibir BOTOX y cualquier efecto adverso potencial de BOTOX o de las afecciones maternas subyacentes en el lactante.

8.4 Uso pediátrico

Disfunción vesical

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 18 años.

Profilaxis de cefaleas en la migraña crónica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 18 años.

En un ensayo clínico de 12 semanas, multicéntrico, con doble enmascaramiento, controlado con placebo, 123 pacientes adolescentes (entre los 12 y 18 años) con migraña crónica fueron aleatorizados para recibir BOTOX 74 unidades, BOTOX 155 unidades o un placebo durante un ciclo de inyección. Este ensayo no estableció la eficacia de BOTOX, comparado con el placebo, para la profilaxis de cefaleas en adolescentes con migraña crónica.

Espasticidad

Espasticidad de las extremidades superiores

Se han establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos de 2 a 17 años [véase *Advertencias y precauciones* (5.1), *Reacciones adversas* (6.1) y *Estudios clínicos* (14.5)]. La seguridad y la efectividad de BOTOX se han establecido con evidencia proveniente de estudios adecuados y bien controlados con BOTOX en pacientes de 2 a 17 años con espasticidad de los miembros superiores.

No se han establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 años [véase el *Recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones* (5.1)].

Espasticidad de miembros inferiores, excluyendo la espasticidad causada por parálisis cerebral

Se han establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos de 2 a 17 años [véase *Advertencias y precauciones* (5.1), *Reacciones adversas* (6.1) y *Estudios clínicos* (14.5)]. La seguridad y la efectividad de BOTOX se han establecido con evidencia proveniente de estudios adecuados y bien controlados con BOTOX en pacientes de 2 a 17 años con espasticidad de los miembros inferiores. Una evaluación pediátrica de BOTOX demuestra que BOTOX es seguro y eficaz en otro tipo de población pediátrica. Sin embargo, BOTOX no está aprobado para dicha población de pacientes debido a la exclusividad comercial de otro tipo de toxina botulínica.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 años [véase el *Recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones* (5.1)].

Datos en animales jóvenes

En un estudio en el que ratas jóvenes recibieron una inyección intramuscular de BOTOX (0, 8, 16 o 24 unidades/kg) cada dos semanas a partir del día postnatal 21 durante 12 semanas, se observaron cambios en el tamaño/geometría ósea asociados con la reducción de la densidad y la masa ósea con todas las dosis, vinculados con el desuso de las extremidades, la disminución de las contracciones musculares y la desaceleración en el aumento del peso corporal. Se observó deterioro de la fertilidad e histopatología de los órganos reproductores masculinos (degeneración de los túbulos seminíferos de los testículos) con dosis medias y altas. Los efectos sobre los huesos y los órganos reproductores masculinos mostraron evidencia de reversibilidad después de la suspensión de la dosis. La dosis sin efectos con respecto a los efectos adversos sobre el desarrollo en animales jóvenes (8 unidades/kg) es similar a la dosis para seres humanos (400 unidades) con base en el peso corporal (kg).

Hiperhidrosis axilar

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes menores de 18 años.

Distonía cervical

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 16 años.

Blefaroespasma y Estrabismo

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años.

8.5 Uso geriátrico

De los 2145 pacientes adultos en estudios clínicos controlados con placebo sobre BOTOX para el tratamiento de la espasticidad, el 33,5 % tenía 65 años o más, y el 7,7 % tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad entre los pacientes ancianos y los pacientes adultos menores de 65 años.

En estudios clínicos con BOTOX en otras indicaciones, no se observaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes ancianos y pacientes adultos más jóvenes, con la excepción de la vejiga hiperactiva (véase abajo). En otros casos clínicos registrados no se han identificado diferencias en las respuestas de los pacientes adultos mayores y los más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

Vejiga hiperactiva

De 1242 pacientes con vejiga hiperactiva en estudios clínicos controlados con placebo sobre BOTOX, 41,4 % tenían 65 años o más, y 14,7 % tenían 75 años o más. Las reacciones adversas de la UTI y la retención urinaria fueron más frecuentes en pacientes de 65 años o mayores tanto en los grupos con placebo como en los grupos con BOTOX en comparación con los pacientes más jóvenes (véase la Tabla 22). Por lo demás, no hubo diferencias generales en el perfil de seguridad después del tratamiento con BOTOX entre los pacientes de 65 años y mayores en comparación con los pacientes adultos menores de 65 años en estos estudios.

Tabla 22: Incidencia de infecciones de las vías urinarias y retención urinaria según el grupo de edad durante el primer tratamiento controlado con placebo y los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes con OAB

	<65 años		65 a 74 años		≥75 años	
Reacciones adversas	BOTOX 100 unidades (N=344) %	Placebo (N=348) %	BOTOX 100 unidades (N=169) %	Placebo (N=151) %	BOTOX 100 unidades (N=94) %	Placebo (N=86) %
Infección de las vías urinarias	21	7	30	13	38	19
Retención urinaria	6	0,6	8	0	9	1

La eficacia observada fue similar entre estos grupos de edad en estudios clínicos controlados con placebo.

10 SOBREDOSIS

Se puede esperar que las dosis excesivas de BOTOX (Toxina onabotulínica de tipo A) inyectable produzcan debilidad neuromuscular con diversos síntomas.

Es probable que los síntomas de sobredosis no se presenten inmediatamente después de la inyección. Si se aplicara accidentalmente una inyección u ocurriera una ingestión oral accidental o se sospechara una sobredosis, la persona debe tener seguimiento médico durante varias semanas para detectar signos y síntomas de debilidad muscular sistémica que podrían ser locales o distantes del sitio de la inyección [véase el Recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones (5.1, 5.6)]. Se debe considerar a estos pacientes para una valoración médica adicional y un tratamiento médico apropiado administrado inmediatamente, que puede incluir la hospitalización.

Si los músculos orofaríngeos y esofágicos han sido afectados, es posible que se produzca aspiración, lo que conduciría al desarrollo de neumonía por aspiración. Si los músculos respiratorios se paralizan o se debilitan demasiado, puede ser necesaria la intubación y la respiración asistida hasta la recuperación. El tratamiento de apoyo podría incluir la necesidad de una traqueotomía o ventilación mecánica prolongada, además de otros tratamientos de apoyo generales.

En caso de sobredosis, la antitoxina contra la toxina botulínica está disponible en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) en Atlanta, GA. Sin embargo, la antitoxina no revertirá ningún efecto inducido por la toxina botulínica ya evidente al momento de la administración de la antitoxina. En caso de casos sospechados o casos comprobados de intoxicación por toxina botulínica, comuníquese con su Departamento de Salud local o estatal para procesar una solicitud de antitoxina a través de los CDC. Si no recibe una respuesta en 30 minutos, comuníquese directamente con los CDC al 1-770-488-7100. Puede obtener más información en <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5232a8.htm>

11 DESCRIPCIÓN

La Toxina onabotulínica de tipo A es una toxina botulínica purificada estéril de tipo A, secada al vacío, producida a partir de la fermentación de la cepa Hall de *Clostridium botulinum* de tipo A y destinada a uso intramuscular, intravesical e intradérmico. Se purifica partir de la solución del cultivo por diálisis y una serie de precipitados en ácido hasta obtener un complejo compuesto por la neurotoxina y varias proteínas accesorias. El complejo se disuelve en una solución estéril de cloruro de sodio que contiene albúmina humana y pasa por filtración estéril (0,2 micras) antes de su llenado y secado al vacío.

El procedimiento de liberación primaria para BOTOX utiliza un ensayo de potencia basado en células para determinar la potencia en relación con un estándar de referencia. El ensayo es específico para los productos de Allergan, BOTOX y BOTOX Cosmetic. Una unidad de BOTOX corresponde a la mediana de la dosis letal intraperitoneal calculada (LD₅₀) en ratones. Debido a las características específicas de este ensayo, como el vehículo, el esquema de diluciones y los protocolos de laboratorio, las unidades de actividad biológica de BOTOX no pueden compararse ni convertirse en unidades de ninguna otra toxina botulínica o una toxina evaluada con otro método de ensayo específico. La actividad específica de BOTOX es de aproximadamente 20 unidades/nanogramo de complejo proteico de la neurotoxina.

Cada vial de BOTOX (Toxina onabotulínica de tipo A) inyectable contiene 50 unidades del complejo de neurotoxina *Clostridium botulinum* de tipo A, 0,25 mg de albúmina humana y 0,45 mg de cloruro de sodio; 100 unidades del complejo de neurotoxina *Clostridium botulinum* de tipo A, 0,5 mg de albúmina humana y 0,9 mg de cloruro de sodio; o 200 unidades del complejo de neurotoxina *Clostridium botulinum* de tipo A, 1 mg de albúmina humana y 1,8 mg de cloruro de sodio en forma estéril y secada al vacío, sin conservantes.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

BOTOX bloquea la transmisión neuromuscular al unirse a los sitios aceptadores en las terminales nerviosas motoras o autonómicas, al ingresar a las terminales nerviosas e inhibir la liberación de acetilcolina. Esta inhibición ocurre cuando la neurotoxina escinde la SNAP-25, una proteína integral para el acoplamiento y la liberación exitosa de acetilcolina de las vesículas localizadas dentro de las terminaciones nerviosas. Cuando se inyecta por vía intramuscular en dosis terapéuticas, BOTOX produce una denervación química parcial del músculo que produce una relajación localizada. Además, el músculo puede atrofiarse, pueden aparecer brotes axonales y pueden desarrollarse receptores de acetilcolina inmaduros. Existen pruebas de que puede producirse una reinervación del músculo, lo que revierte lentamente la denervación muscular producida por BOTOX.

Cuando se inyecta por vía intradérmica, BOTOX produce una denervación química temporal de la glándula sudorípara, lo que produce una reducción localizada de la sudoración.

Después de la inyección intravesical, BOTOX afecta las vías eferentes de la actividad del detrusor gracias a la inhibición de la liberación de acetilcolina.

12.3 Farmacocinética

Con la tecnología analítica actualmente disponible, no es posible detectar BOTOX en la sangre periférica después de la inyección intramuscular en las dosis recomendadas.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, infertilidad

Carcinogénesis

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de BOTOX.

Mutagénesis

Se observaron resultados negativos con BOTOX en una serie de ensayos de toxicología genética *in vitro* (ensayo de mutación inversa en bacterias, ensayo de mutación en células de mamíferos y ensayo de anomalías cromosómicas) e *in vivo* (ensayo de micronúcleos).

Infertilidad

En estudios sobre fertilidad con BOTOX (4, 8 o 16 unidades/kg), en los que se aplicaron inyecciones a ratas macho o hembra por vía intramuscular antes del apareamiento y el día del apareamiento (3 dosis, con 2 semanas de diferencia, para los machos; 2 dosis, con dos semanas de diferencia, para las hembras) a los animales sin tratamiento, se observó una reducción de la fertilidad en los machos con dosis intermedias y altas y en las hembras con dosis altas. Las dosis sin efectos en la toxicidad sobre el sistema reproductor (4 unidades/kg en los machos, 8 unidades/kg en las hembras) son aproximadamente equivalentes a la dosis en seres humanos de 400 unidades, con base en el peso corporal (unidades/kg).

13.2 Toxicología o farmacología en animales

En un estudio para evaluar la administración vesical accidental, se observaron cálculos vesicales en 1 de cada 4 monos machos que fueron inyectados con un total de 6,8 unidades/kg divididas entre la uretra prostática y recto proximal (administración única). No se observaron cálculos vesicales en monos machos o hembras después de la aplicación de hasta 36 unidades/kg (~12X la dosis más alta en la vejiga humana) directamente en la vejiga en inyecciones únicas o en 4 dosis repetidas o, en ratas hembra, después de inyecciones únicas de hasta 100 unidades/kg (~33X la dosis más alta en la vejiga humana [200 unidades], establecida en unidades/kg).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Vejiga hiperactiva (OAB)

Se realizaron dos estudios clínicos con doble enmascaramiento, controlados con placebo, aleatorizados, multicéntricos y de 24 semanas de duración en pacientes con incontinencia imperiosa, urgencia urinaria y polaquiuria (Estudios OAB-1 y OAB-2). Se requería que los pacientes presentaran al menos 3 episodios de incontinencia imperiosa y al menos 24 micciones en 3 días para ingresar en los estudios. Un total de 1105 pacientes, cuyos síntomas no se habían tratado adecuadamente con el tratamiento anticolinérgico (respuesta inadecuada o efectos secundarios intolerables), se aleatorizaron para recibir 100 unidades de BOTOX

(n = 557) o un placebo (n = 548). Los pacientes recibieron 20 inyecciones del medicamento del estudio (5 unidades de BOTOX o un placebo) espaciadas aproximadamente con 1 cm de distancia en el músculo detrusor.

En el punto temporal principal de la semana 12, en ambos estudios se observó una mejoría significativa en comparación con el placebo en la variable primaria de eficacia del cambio con respecto al valor inicial de la frecuencia diaria de los episodios de incontinencia urinaria con BOTOX 100 unidades. También se observó una mejoría significativa en comparación con el placebo en las variables secundarias de eficacia de la frecuencia diaria de la cantidad de micciones y el volumen evacuado por micción. Estas variables primarias y secundarias se muestran en la Tabla 23 y en la Tabla 24, y en la Figura 7 y la Figura 8.

Tabla 23: Valores iniciales y cambio en el valor inicial con relación a la frecuencia de episodios de incontinencia urinaria, frecuencia de micciones y volumen evacuado por micción, estudio sobre OAB-1

	BOTOX 100 unidades (N=278)	Placebo (N=272)	Diferencia en el tratamiento	Valor de p
Frecuencia diaria de los episodios de incontinencia urinaria^a				
Valor inicial medio	5,5	5,1		
Cambio medio* en la semana 2	-2,6	-1,0	-1,6	
Cambio medio* en la semana 6	-2,8	-1,0	-1,8	
Cambio medio* en la semana 12**	-2,5	-0,9	-1,6 (-2,1, -1,2)	<0,001
Frecuencia diaria de micciones^b				
Valor inicial medio	12,0	11,2		
Cambio medio [†] en la semana 12**	-1,9	-0,9	-1,0 (-1,5, -0,6)	<0,001
Volumen evacuado por micción^b (ml)				
Valor inicial medio	156	161		
Cambio medio [†] en la semana 12**	38	8	30 (17, 43)	<0,001

[†] Los mínimos cuadrados (LS) del cambio promedio, la diferencia de tratamientos y el valor p se basan en un modelo ANCOVA con el valor al inicio como covariable y el grupo de tratamiento y el investigador como factores. Los valores de la última observación realizada (LOCF) se utilizaron para analizar la variable de eficacia primaria.

[†] Los LS del cambio promedio, la diferencia de tratamientos y el valor p se basan en un modelo ANCOVA con el valor al inicio como covariable y factor de estratificación y el grupo de tratamiento y el investigador como factores.

** Punto temporal primario

^a Variable primaria

^b Variable secundaria

Tabla 24: **Valores iniciales y cambio en el nivel inicial con relación a la frecuencia de episodios de incontinencia urinaria, frecuencia de micciones y volumen evacuado por micción, estudio sobre OAB-2**

	BOTOX 100 unidades (N=275)	Placebo (N=269)	Diferencia en el tratamiento	Valor de p
Frecuencia diaria de los episodios de incontinencia urinaria^a				
Valor inicial medio	5,5	5,7		
Cambio medio* en la semana 2	-2,7	-1,1	-1,6	
Cambio medio* en la semana 6	-3,1	-1,3	-1,8	
Cambio medio* en la semana 12**	-3,0	-1,1	-1,9 (-2,5, -1,4)	<0,001
Frecuencia diaria de micciones^b				
Valor inicial medio	12,0	11,8		
Cambio medio [†] en la semana 12**	-2,3	-0,6	-1,7 (-2,2, -1,3)	<0,001
Volumen vaciado por micción^b (ml)				
Valor inicial medio	144	153		
Cambio medio [†] en la semana 12**	40	10	31 (20, 41)	<0,001

[†] Los mínimos cuadrados (LS) del cambio promedio, la diferencia de tratamientos y el valor p se basan en un modelo ANCOVA con el valor al inicio como covariable y el grupo de tratamiento y el investigador como factores. Se usaron los valores de LOCF para analizar la variable de eficacia primaria.

[†] Los LS del cambio promedio, la diferencia de tratamientos y el valor p se basan en un modelo ANCOVA con el valor al inicio como covariable y factor de estratificación y el grupo de tratamiento y el investigador como factores.

** Punto temporal primario

^a Variable primaria

^b Variable secundaria

Figura 7: **Cambio promedio desde el valor inicial en la frecuencia diaria de los episodios de incontinencia urinaria después de la inyección intravesical en el estudio sobre OAB-1**

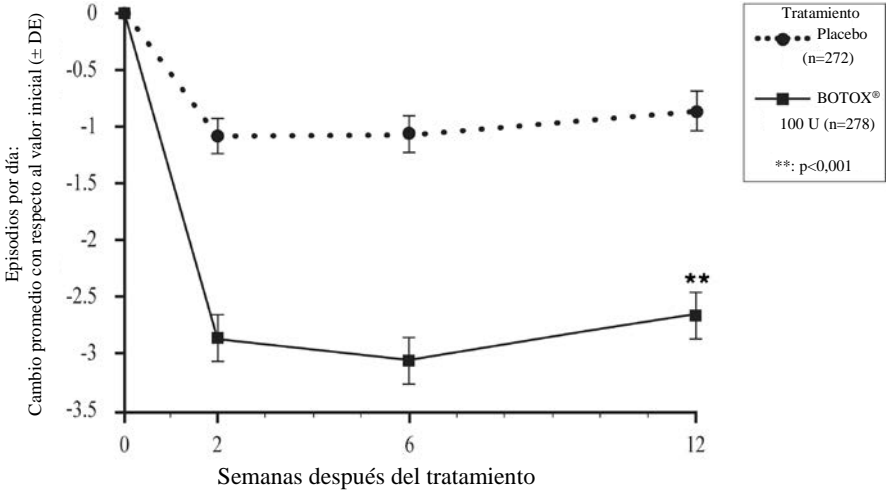
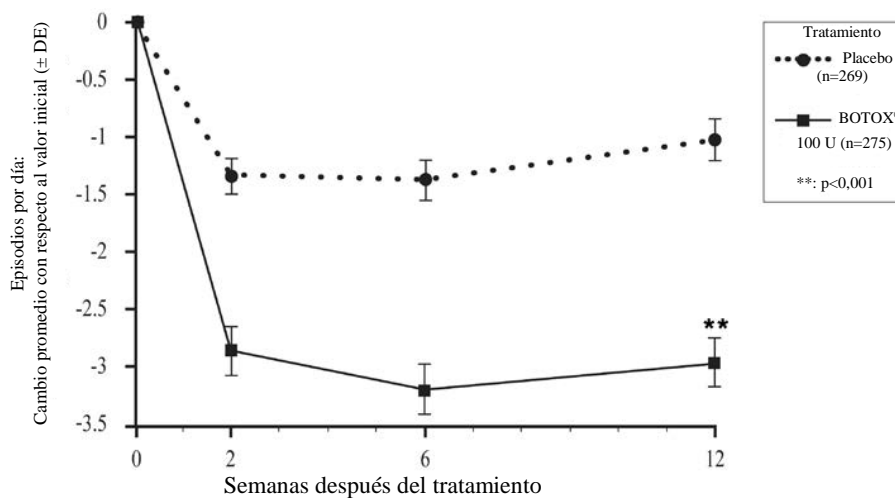


Figura 8: Cambio promedio desde el valor inicial en la frecuencia diaria de los episodios de incontinencia urinaria después de la inyección intravesical en el estudio sobre OAB-2



La duración media de la respuesta en los estudios sobre OAB-1 y OAB-2, basada en la calificación de los pacientes para el nuevo tratamiento, fue de 19-24 semanas para el grupo con dosis de BOTOX de 100 unidades, comparado con 13 semanas con el placebo. Para tener acceso a un nuevo tratamiento, deben haber pasado al menos 12 semanas desde el tratamiento anterior, el volumen de residuo postmiccional debe haber sido inferior a 200 ml y los pacientes deben haber referido al menos 2 episodios de incontinencia urinaria en 3 días.

14.2 Hiperactividad del detrusor asociada a una alteración neurológica:

Se realizaron dos estudios clínicos con doble enmascaramiento, controlados con placebo, aleatorizados y multicéntricos en pacientes con incontinencia urinaria causada por hiperactividad del detrusor asociada a una alteración neurológica que evacuaban de manera espontánea o usando sondaje vesical (Estudios NDO-1 y NDO-2). Se incluyeron 691 pacientes en total con lesión de la médula espinal (T1 o menos) o esclerosis múltiple, que presentaron una respuesta inadecuada o fueron intolerantes a un medicamento anticolinérgico, como mínimo. Estos pacientes fueron aleatorizados para recibir 200 unidades de BOTOX (n = 227), 300 unidades de BOTOX (n = 223) o un placebo (n = 241).

En el punto temporal primario de eficacia de la semana 6, se observó mejoría significativa con BOTOX (200 unidades) en comparación con el placebo para la variable primaria de eficacia del cambio con respecto al valor inicial de la frecuencia semanal de los episodios de incontinencia urinaria en ambos estudios. También se observó un aumento en la capacidad cistométrica máxima y una reducción en la presión máxima del detrusor en la primera contracción involuntaria. Estos criterios de valoración primarios y secundarios se muestran en la Tabla 25 y en la Tabla 26, y en la Figura 9 y la Figura 10.

No se demostró ningún beneficio adicional de la dosis de BOTOX de 300 unidades por encima de la dosis de 200 unidades.

Tabla 25: Valores iniciales y cambios desde el nivel inicial en la frecuencia semanal de episodios de incontinencia urinaria, la capacidad cistométrica máxima y la presión máxima del detrusor en la primera contracción involuntaria (cmH₂O) Estudio NDO-1

	BOTOX 200 unidades	Placebo	Diferencia en el tratamiento*	Valor de p*
Frecuencia semanal de los episodios de incontinencia urinaria^a				
N	134	146		
Valor inicial medio	32,3	28,3		
Cambio medio* en la semana 2	-15,3	-10,0	-5,3	—
Cambio medio* en la semana 6**	-19,9	-10,6	-9,2 (-13,1, -5,3)	p<0,001
Cambio medio* en la semana 12	-19,8	-8,8	-11,0	—
Capacidad cistométrica máxima^b (ml)				
N	123	129		
Valor inicial medio	253,8	259,1		
Cambio medio* en la semana 6**	135,9	12,1	123,9 (89,1, 158,7)	p<0,001
Presión máxima del detrusor durante la primera contracción involuntaria^b (cmH₂O)				
N	41	103		
Valor inicial medio	63,1	57,4		
Cambio medio* en la semana 6**	-28,1	-3,7	-24,4	—

*Los LS del cambio promedio, la diferencia de tratamientos y el valor p se basan en un análisis que utiliza un modelo ANCOVA con el criterio de valoración del valor inicial semanal como covariable y el grupo de tratamiento, la etiología en el ingreso al estudio (lesión de la médula espinal o esclerosis múltiple), la terapia anticolinérgica concomitante durante la selección y el investigador como factores. Se usaron los valores de LOCF para analizar la variable de eficacia primaria.

** Punto temporal primario

^aCriterio de valoración primario

^bCriterio de valoración secundario

Tabla 26: Valores iniciales y cambios desde el nivel inicial en la frecuencia semanal de episodios de incontinencia urinaria, la capacidad cistométrica máxima y la presión máxima del detrusor durante la primera contracción involuntaria (cmH₂O) en el Estudio NDO-2

	BOTOX 200 unidades	Placebo	Diferencia en el tratamiento*	Valor de p*
Frecuencia semanal de los episodios de incontinencia urinaria^a				
N	91	91		
Valor inicial medio	32,7	36,8		
Cambio medio* en la semana 2	-18,0	-7,9	-10,1	p=0,003
Cambio medio* en la semana 6**	-19,6	-10,8	-8,8	
			(-14,5, -3,0)	
Cambio promedio* en la semana 12	-19,6	-10,7	-8,9	—
Capacidad cistométrica máxima^b (ml)				
N	88	85		
Valor inicial medio	239,6	253,8		
Cambio medio* en la semana 6**	150,8	2,8	148,0	p<0,001
			(101,8, 194,2)	
Presión máxima del detrusor durante la primera contracción involuntaria^b (cmH₂O)				
N	29	68		
Valor inicial medio	65,6	43,7		
Cambio medio* en la semana 6**	-28,7	2,1	-30,7	—

*Los LS del cambio promedio, la diferencia de tratamientos y el valor p se basan en un análisis que utiliza un modelo ANCOVA con el criterio de valoración del valor inicial semanal como covariable y el grupo de tratamiento, la etiología en el ingreso al estudio (lesión de la médula espinal o esclerosis múltiple), la terapia anticolinérgica concomitante durante la selección y el investigador como factores. Se usaron los valores de LOCF para analizar la variable de eficacia primaria.

** Punto temporal primario

^aCriterio de valoración primario

^bCriterio de valoración secundario

Figura 9: Cambio promedio desde el valor inicial en la frecuencia semanal de los episodios de incontinencia urinaria durante el ciclo de tratamiento 1 en el estudio NDO-1

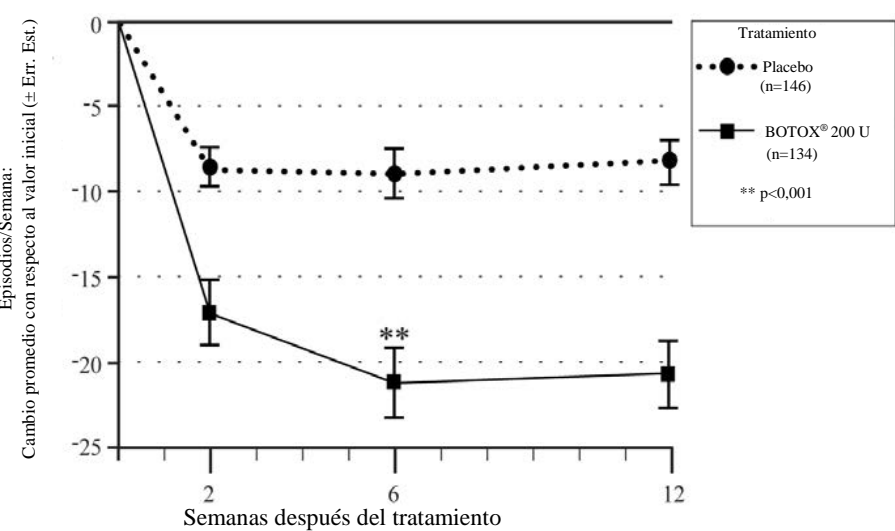
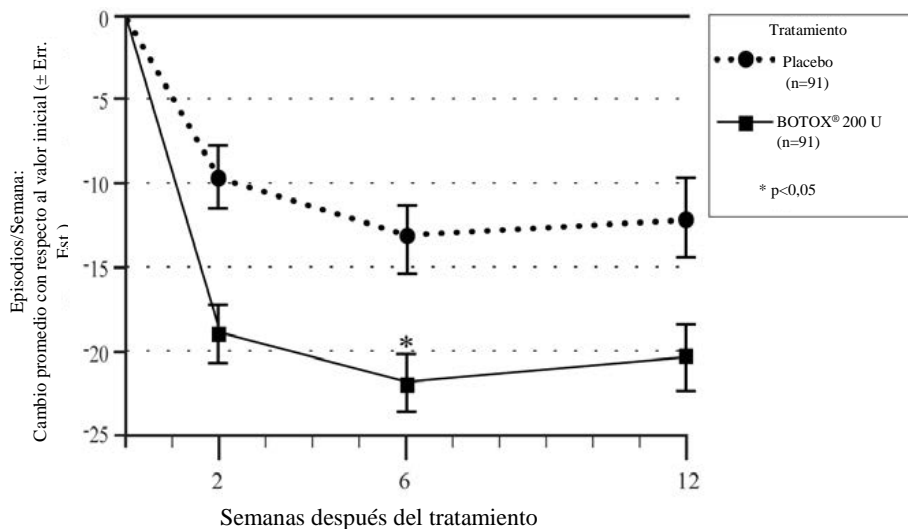


Figura 10: Cambio promedio desde el valor inicial en la frecuencia semanal de los episodios de incontinencia urinaria durante el ciclo de tratamiento 1 en el estudio NDO-2



La duración promedio de la respuesta en los estudios NDO-1 y NDO-2, basada en la calificación de los pacientes para el nuevo tratamiento, fue de 295-337 días (42-48 semanas) en el grupo con dosis de 200 unidades, comparado con 96-127 días (13-18 semanas) en el grupo con el placebo. La repetición del tratamiento se estableció con base en la pérdida del efecto en la frecuencia de los episodios de incontinencia (50 % del efecto en el estudio NDO-1; 70 % del efecto en el estudio NDO-2).

Se llevó a cabo un estudio posterior a la aprobación aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con placebo, de 52 semanas (Estudio NDO-3) en pacientes con MS e incontinencia urinaria causada por hiperactividad neurogénica del detrusor que no recibieron un tratamiento adecuado con un agente anticolinérgico, como mínimo, y que no se sometieron a sondaje vesical al inicio del estudio. Estos pacientes fueron aleatorizados para recibir BOTOX 100 unidades (n = 66) o un placebo (n = 78).

En el punto temporal primario de eficacia de la semana 6, se observó una mejoría significativa con BOTOX (100 unidades) en comparación con el placebo en la variable primaria de eficacia del cambio con respecto al valor inicial de la frecuencia diaria de los episodios de incontinencia urinaria en ambos estudios. También se observó un aumento en la capacidad cistométrica máxima y una reducción en la presión máxima del detrusor en la primera contracción involuntaria. Estos criterios de valoración primarios y secundarios se muestran en la Tabla 27.

Tabla 27: Valores iniciales y cambios desde el nivel inicial en la frecuencia diaria de episodios de incontinencia urinaria, la capacidad cistométrica máxima y la presión máxima del detrusor durante la primera contracción involuntaria (cmH₂O) en el Estudio NDO-3

	BOTOX 100 unidades	Placebo	Diferencia en el tratamiento*	Valor de p*
Frecuencia diaria de los episodios de incontinencia urinaria^a				
N	66	78		
Valor inicial medio	4,2	4,3		
Cambio medio* en la semana 2	-2,9	-1,2	-1,7	— p<0,001
Cambio medio* en la semana 6**	-3,4	-1,1	-2,3 (-3,0, -1,7)	
Cambio medio* en la semana 12	-2,7	-1,0	-1,8	
Capacidad cistométrica máxima^b (ml)				
N	62	72		
Valor inicial medio	248,9	245,5		
Cambio medio* en la semana 6**	134,4	3,5	130,9 (94,8, 167,0)	p<0,001
Presión máxima del detrusor durante la primera contracción involuntaria^b (cmH₂O)				
N	25	51		
Valor inicial medio	42,4	39,0		
Cambio medio* en la semana 6**	-19,2	2,7	-21,9 (-37,5, -6,3)	

† Los LS del cambio promedio, la diferencia de tratamientos y el valor p se basan en un análisis utilizando un modelo ANCOVA con el criterio de valoración del valor diario al inicio como covariante y el grupo de tratamiento y la estratificación de las calificaciones de propensión como factores. Se usaron los valores de LOCF para analizar la variable de eficacia primaria.

** Punto temporal primario

^aCriterio de valoración primario

^bCriterio de valoración secundario

La duración media de la respuesta en el estudio NDO-3, basada en la calificación de los pacientes para el nuevo tratamiento, fue de 362 días (52 semanas) en el grupo de dosis de 100 unidades comparado con 88 días (13 semanas) en el grupo con el placebo. Para ingresar a un nuevo tratamiento, deben haber pasado al menos 12 semanas desde el tratamiento anterior, el volumen de residuo postmiccional debe haber sido inferior a 200 ml y los pacientes deben haber referido al menos 2 episodios de incontinencia urinaria en 3 días sin haber pasado más de un día sin incontinencia.

14.3 Migraña crónica

BOTOX se evaluó en dos estudios con doble enmascaramiento controlados con placebo aleatorizados, multicéntricos, de 24 semanas de duración, con dos ciclos de inyección. Los estudios 1 y 2 incluyeron adultos con migraña crónica que no estaban usando ningún tipo de profilaxis en concomitancia para la cefalea y durante un período inicial de 28 días presentaron episodios de cefalea por más de 15 días que duraron 4 horas o más, siendo ≥50 % casos de migraña/migraña probable. En ambos estudios, los pacientes fueron aleatorizados para recibir un placebo o inyecciones de 155 unidades a 195 unidades de BOTOX cada 12 semanas para la fase de 2 ciclos con doble enmascaramiento. A los pacientes se les permitió usar tratamientos para la cefalea aguda durante el estudio. El tratamiento con BOTOX demostró una mejoría estadística y clínicamente significativa desde el valor inicial en comparación con el placebo para las variables clave de eficacia (véase Tabla 28).

Tabla 28: Variables clave de eficacia para los Estudios 1 y 2 en la semana 24

Eficacia por 28 días	Estudio 1		Estudio 2	
	BOTOX (N=341)	Placebo (N=338)	BOTOX (N=347)	Placebo (N=358)
Cambios desde el valor inicial en la frecuencia de episodios de cefalea	-7,8*	-6,4	-9,2*	-6,9
Cambios desde el valor inicial en el total de horas acumuladas de cefalea en los días con cefalea	-107*	-70	-134*	-95

* Significativamente diferente al placebo (p≤0,05)

Los pacientes tratados con BOTOX presentaron una reducción promedio significativamente mayor desde el inicio de la frecuencia de episodios de cefalea en la mayoría de los puntos temporales desde la Semana 4 hasta la Semana 24 en el Estudio 1 (Figura 11) y en todos los puntos temporales desde la Semana 4 hasta la Semana 24 en el Estudio 2 (Figura 12), en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Figura 11: Cambio promedio desde el valor inicial en el número de días con cefalea durante el estudio 1

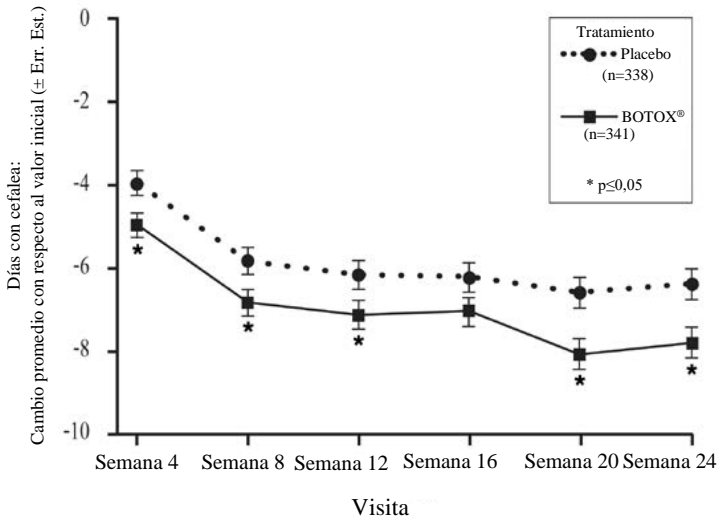
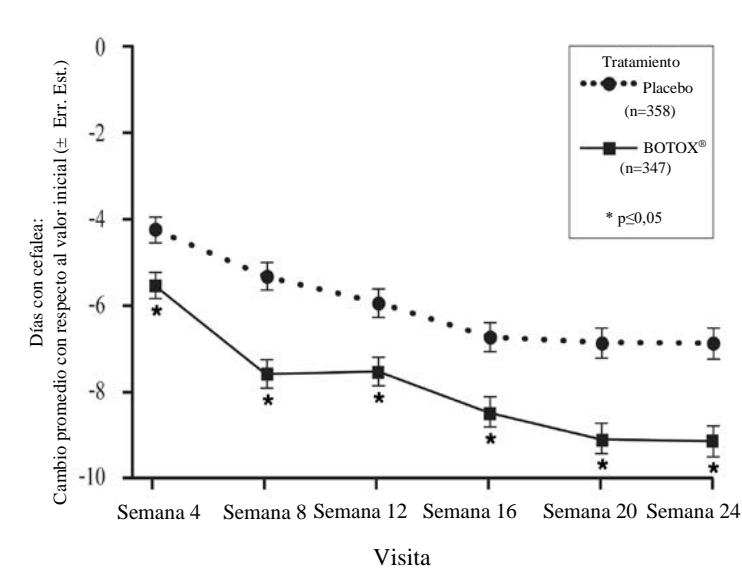


Figura 12: Cambio promedio desde el valor inicial en el número de días con cefalea durante el estudio 2



14.4 Espasticidad en adultos

Espasticidad de miembros superiores en adultos

La eficacia de BOTOX para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores en adultos se evaluó en tres estudios aleatorizados, multicéntricos, con doble enmascaramiento y controlados con placebo (Estudios 1, 2 y 3). Dos estudios adicionales aleatorizados, multicéntricos, con doble enmascaramiento, controlados con placebo sobre la espasticidad de los miembros superiores en adultos también incluyeron la evaluación de la eficacia de BOTOX para el tratamiento de la espasticidad del pulgar (Estudios 4 y 5).

El estudio 1 incluyó a 126 pacientes adultos (64 BOTOX y 62 placebo) con espasticidad en los miembros superiores (escala Ashworth de 3, como mínimo, para el tono del flexor de la muñeca y de 2, como mínimo, para el tono del flexor de los dedos). Se inyectó BOTOX (una dosis total de 200 a 240 unidades) y placebo por vía intramuscular (IM) en el flexor común profundo de los dedos, el flexor superficial, el flexor radial del carpo, el flexor cubital del carpo y, de ser necesario, en el abductor del pulgar y el flexor largo del pulgar (véase la Tabla 29). Se recomendó el uso de EMG/estimulador del nervio para facilitar la localización adecuada del músculo para la inyección. Se hizo seguimiento a los pacientes durante 12 semanas.

Tabla 29: Dosis y sitios de inyección de BOTOX en el Estudio 1

Músculos tratados	Volumen (ml)	BOTOX (Unidades)	Número de sitios de inyección
Muñeca			
Flexor radial del carpo	1	50	1
Flexor cubital del carpo	1	50	1
Dedo			
Flexor profundo de los dedos	1	50	1
Flexor superficial de los dedos	1	50	1
Pulgar			
Abductor del pulgar ^a	0,4	20	1
Flexor largo del pulgar ^a	0,4	20	1

^a Se aplicó la inyección solo si hay espasticidad en este músculo

La principal variable de eficacia fue el tono muscular de los flexores de la muñeca en la semana 6, medido según la escala Ashworth. La escala Ashworth es una escala de 5 puntos con calificaciones de 0 [sin aumento del tono muscular] a 4 [miembro rígido en flexión o extensión]. Es una medida clínica de la fuerza necesaria para mover una extremidad alrededor de una articulación, con una reducción en la puntuación que representa clínicamente la reducción en la fuerza necesaria para mover la articulación (es decir, una mejoría en la espasticidad).

Los criterios de valoración secundarios clave incluyeron la valoración global del médico, el tono muscular de los flexores de los dedos y el tono de los flexores del pulgar en la semana 6. La valoración global del médico evaluó la respuesta al tratamiento en términos de la calidad de vida del paciente usando una escala de -4= empeoramiento muy marcado a +4=mejoría muy marcada. Los resultados del Estudio 1 sobre el criterio de valoración primario y los criterios de valoración secundarios clave se muestran en la Tabla 30.

Tabla 30: Criterios de valoración primarios y secundarios clave por grupo muscular en la semana 6 del Estudio 1

	BOTOX (N=64)	Placebo (N=62)
Mediana del cambio desde el inicio en el tono muscular del flexor de la muñeca en la escala Ashworth^{†a}	-2,0*	0,0
Mediana del cambio desde el inicio en el tono muscular del flexor de los dedos en la escala Ashworth^{††b}	-1,0*	0,0
Mediana del cambio desde el inicio en el tono muscular del flexor del pulgar en la escala Ashworth^{††c}	-1,0	-1,0
Mediana de la valoración global del médico de la respuesta a un tratamiento^{††}	2,0*	0,0

[†] Criterio de valoración primario en la Semana 6

^{††} Criterio de valoración secundario en la Semana 6

* Significativamente diferente al placebo ($p \leq 0,05$)

^a BOTOX inyectado en los músculos flexores radial y cubital del carpo

^b BOTOX inyectado en los músculos flexores profundos de los dedos y flexores superficiales de los dedos

^c BOTOX inyectado en los músculos abductores y flexores largos de los pulgares

El estudio 2 comparó 3 dosis de BOTOX con un placebo [BOTOX 360 unidades (N=21), BOTOX 180 unidades (N=23), BOTOX 90 unidades (N=21) y el placebo (N=26)] e incluyó a 91 pacientes adultos con espasticidad de las extremidades superiores (escala expandida de Ashworth de 2, como mínimo, para el tono del flexor del codo y de 3, como mínimo, para el tono del flexor de la muñeca), que hubieran tenido un accidente cerebrovascular al menos 6 semanas antes. Se inyectó BOTOX y un placebo con guía por EMG en el flexor profundo de los dedos, el flexor superficial de los dedos, el flexor radial del carpo, el flexor cubital del carpo y el bíceps braquial (véase la Tabla 31).

Tabla 31: Dosis y sitios de inyección de BOTOX en el Estudio 2 y el Estudio 3

Músculos tratados	Dosis total			Volumen (ml) por sitio	Sitios de la inyección (n)
	Dosis baja de BOTOX (90 unidades)	Dosis media de BOTOX (180 unidades)	Dosis alta de BOTOX (360 unidades)		
Muñeca					
Flexor cubital del carpo	10 unidades	20 unidades	40 unidades	0,4	1
Flexor radial del carpo	15 unidades	30 unidades	60 unidades	0,6	1
Dedo					
Flexor profundo de los dedos	7,5 unidades	15 unidades	30 unidades	0,3	1
Flexor superficial de los dedos	7,5 unidades	15 unidades	30 unidades	0,3	1
Codo					
Bíceps braquial	50 unidades	100 unidades	200 unidades	0,5	4

La variable primaria de eficacia en el Estudio 2 fue el tono muscular de los flexores de la muñeca en la semana 6, según la escala Ashworth ampliada. La escala Ashworth ampliada utiliza el mismo sistema de puntuación que la escala Ashworth, pero permite incrementos de medio punto.

Los criterios de valoración secundarios clave en el Estudio 2 incluyeron la valoración global del médico, el tono muscular de los músculos flexores de los dedos y el tono muscular de los flexores del codo en la semana 6. Los resultados del estudio 2 sobre el criterio de valoración primario y los criterios de valoración secundarios clave en la semana 6 se muestran en la Tabla 32.

Tabla 32: Criterios de valoración primarios y secundarios clave por grupo muscular y dosis de BOTOX en la semana 6 del Estudio 2

	Dosis baja de BOTOX (90 unidades) (N=21)	Dosis media de BOTOX (180 unidades) (N=23)	Dosis alta de BOTOX (360 unidades) (N=21)	Placebo (N=26)
Mediana del cambio desde el inicio en el tono muscular del flexor de la muñeca en la escala Ashworth ^{†b}	-1,5*	-1,0*	-1,5*	-1,0
Mediana del cambio desde el inicio en el tono muscular del flexor de los dedos en la escala Ashworth ^{††c}	-0,5	-0,5	-1,0	-0,5
Mediana del cambio desde el inicio en el tono muscular del flexor del codo en la escala Ashworth ^{††d}	-0,5	-1,0*	-0,5 ^a	-0,5
Mediana de la valoración global del médico de la respuesta a un tratamiento	1,0*	1,0*	1,0*	0,0

Criterio de valoración primario en la Semana 6

†† Criterios de valoración secundarios en la Semana 6

* Significativamente diferente al placebo ($p \leq 0,05$)

^a $p=0,053$

^b Dosis total de BOTOX inyectado en los músculos flexores radial y cubital del carpo

^c Dosis total de BOTOX inyectado en los músculos flexores profundos de los dedos y los flexores superficiales de los dedos

^d Dosis de BOTOX inyectada en el músculo bíceps braquial

El estudio 3 comparó 3 dosis de BOTOX con un placebo [BOTOX 360 unidades (N=23), BOTOX 180 unidades (N=23), BOTOX 90 unidades (N=23) y un placebo (N=19)] e incluyó a 88 pacientes adultos con espasticidad de las extremidades superiores (escala expandida de Ashworth de 2, como mínimo, para el tono de los flexores del codo y de 3, como mínimo, para el tono de los flexores de la muñeca) que hubieran tenido un accidente cerebrovascular al menos 6 semanas antes. Se inyectó BOTOX y el placebo mediante guía por EMG en el flexor profundo de los dedos, el flexor superficial de los dedos, el flexor radial del carpo, el flexor cubital del carpo y el bíceps braquial (véase la Tabla 31).

La principal variable de eficacia en el Estudio 3 fue el tono de los flexores de la muñeca y del codo, medido por la escala Ashworth ampliada. Un criterio de valoración secundario clave fue la valoración del tono muscular de los flexores de los dedos. Los resultados del estudio 3 sobre el criterio de valoración primario en la Semana 6 se muestran en la Tabla 33.

Tabla 33: Criterios de valoración primarios y secundarios clave por grupo muscular y dosis de BOTOX en la semana 4 del Estudio 3

	Dosis baja de BOTOX (90 unidades) (N=23)	Dosis media de BOTOX (180 unidades) (N= 21)	Dosis alta de BOTOX (360 unidades) (N= 22)	Placebo (N=19)
Mediana del cambio desde el inicio en el tono muscular del flexor de la muñeca en la escala Ashworth ^{†b}	-1,0	-1,0	-1,5*	-0,5
Mediana del cambio desde el inicio en el tono muscular del flexor de los dedos en la escala Ashworth ^{††c}	-1,0	-1,0	-1,0*	-0,5
Mediana del cambio desde el inicio en el tono muscular del flexor del codo en la escala Ashworth ^{†d}	-0,5	-0,5	-1,0*	-0,5

[†] Criterio de valoración primario en la Semana 4

^{††} Criterio de valoración secundario en la Semana 4

* Significativamente diferente al placebo ($p \leq 0,05$)

^b Dosis total de BOTOX inyectado en los músculos flexores radial y cubital del carpo

^c Dosis total de BOTOX inyectado en los flexores profundos de los dedos y los flexores superficiales de los dedos

^d Dosis de BOTOX inyectada en el músculo bíceps braquial

El estudio 4 incluyó a 170 pacientes adultos (87 BOTOX y 83 placebo) con espasticidad de los miembros superiores que hubieran tenido un accidente cerebrovascular al menos 6 meses antes. En el estudio 4, los pacientes recibieron 20 unidades de BOTOX en el abductor del pulgar y el flexor largo del pulgar (dosis total de BOTOX = 40 unidades en los músculos del pulgar) o un placebo (véase la Tabla 34). El Estudio 5 incluyó a 109 pacientes adultos con espasticidad de los miembros superiores que hubieran tenido un accidente cerebrovascular al menos 6 meses antes. En el estudio 5, los pacientes adultos recibieron 15 unidades (dosis baja) o 20 unidades (dosis alta) de BOTOX en el abductor del pulgar y el flexor largo del pulgar mediante guía por EMG (dosis baja total de BOTOX = 30 unidades, dosis alta total de BOTOX = 40 unidades), o un placebo (véase la Tabla 34). La duración del seguimiento en el Estudio 4 y en el Estudio 5 fue de 12 semanas.

Tabla 34: Dosis y sitios de inyección de BOTOX en los Estudios 4 y 5

Músculos tratados	Estudio 4		Estudio 5				Número de sitios de inyección de BOTOX en los Estudios 4 y 5
	BOTOX (Unidades)	Volumen (ml)	BOTOX dosis baja (unidades)	BOTOX dosis alta (unidades)	Volumen de la dosis baja (ml)	Volumen de la dosis alta (ml)	
Pulgar							
Abductor del pulgar	20	0,4	15	20	0,3	0,4	1
Flexor largo del pulgar	20	0,4	15	20	0,3	0,4	1

En la Tabla 35 se presentan los resultados del Estudio 4 sobre el cambio del valor inicial en la Semana 6 en el tono del flexor del pulgar medido según la Escala Ashworth modificada (MAS) y la respuesta global al tratamiento según la valoración global del médico en la semana 6. La MAS utiliza un sistema de puntuación similar al de la escala Ashworth.

Tabla 35: Criterios de valoración de la eficacia en los flexores de los pulgares en la Semana 6 del Estudio 4

	BOTOX (N=66)	Placebo (N=57)
Mediana del cambio desde el inicio en el tono muscular del flexor del pulgar en la escala Ashworth modificada^{††a}	-1,0*	0,0
Mediana de la valoración global del médico de la respuesta a un tratamiento^{††}	2,0*	0,0

^{††} Criterios de valoración secundarios en la Semana 6

* Significativamente diferente al placebo ($p \leq 0,001$)

^a BOTOX inyectado en los músculos abductor y flexor largo del pulgar

En la Tabla 36 se presentan los resultados del Estudio 5 sobre el cambio desde el inicio hasta la semana 6 en el tono del flexor del pulgar según la Escala Ashworth modificada y la Impresión Clínica Global (CGI) en la escala de valoración funcional, evaluada por el médico usando una escala de valoración numérica de 11 puntos [-5 peor funcionamiento posible hasta +5 mejor funcionamiento posible].

Tabla 36: Criterios de valoración de eficacia en los flexores de los pulgares durante la Semana 6 del Estudio 5

	BOTOX dosis baja (30 unidades) (N= 14)	Placebo dosis baja (N=9)	BOTOX dosis alta (40 unidades) (N= 43)	Placebo dosis alta (N=23)
Mediana del cambio desde el inicio en el tono muscular del flexor del pulgar en la escala Ashworth modificada^{†††a}	-1.0	-1.0	-0.5*	0.0
Mediana del cambio desde el inicio en la calificación de la Impresión Clínica Global por parte del médico^{††}	1.0	0.0	2.0*	0.0

^{††} Criterio de valoración secundario en la Semana 6

^{†††} Otro criterio de valoración en la Semana 6

* Significativamente diferente al placebo ($p \leq 0,010$)

^a BOTOX inyectado en los músculos abductor y flexor largo del pulgar

Espasticidad de miembros inferiores en adultos

La eficacia y seguridad de BOTOX para el tratamiento de la espasticidad de los miembros inferiores en adultos se evaluó en el Estudio 6, un estudio aleatorizado, multicéntrico, con doble enmascaramiento y controlado con placebo. El estudio 6 incluyó a 468 pacientes adultos (233 BOTOX y 235 placebo) con espasticidad en el tobillo (puntuación en la escala Ashworth modificada de 3, como mínimo) que hubieron tenido un accidente cerebrovascular al menos 3 meses antes. Se administró una dosis total de 300 unidades de BOTOX o un placebo por vía intramuscular y se dividió entre el gastrocnemio, el sóleo y el tibial posterior, con una inyección opcional en el flexor largo del dedo gordo, el flexor largo de los dedos del pie, el flexor corto de los dedos, el extensor del dedo gordo y el recto femoral (véase la Tabla 37) con un máximo de 100 unidades adicionales (dosis total de 400 unidades). Se requirió el uso de guía por electromiografía o estimulación del nervio para facilitar la localización adecuada de los músculos para las inyecciones. Se hizo seguimiento a los pacientes durante 12 semanas.

Tabla 37: Dosis y sitios de inyección de BOTOX en el Estudio 6

Músculos inyectados	BOTOX (Unidades)	Número de sitios de inyección
Músculos del tobillo obligatorios		
Gastrocnemio (cabeza medial)	75	3
Gastrocnemio (cabeza lateral)	75	3
Sóleo	75	3
Tibial posterior	75	3
Músculos opcionales		
Flexor largo del dedo gordo	50	2
Flexor largo de los dedos del pie	50	2
Flexor corto de los dedos	25	1
Extensor del dedo gordo	25	1
Recto femoral	100	4

Los criterios de valoración coprimarios fueron el promedio del cambio con respecto al valor inicial en la puntuación de tobillo según la escala Ashworth modificada (MAS) en la Semana 4 y la Semana 6, y el promedio de la valoración global del médico de la respuesta (CGI) en la Semana 4 y la Semana 6. La CGI valoraba la respuesta al tratamiento según la calidad de vida del paciente usando una escala de 9 puntos desde -4= empeoramiento muy marcado a +4=mejoría muy marcada.

Se demostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con BOTOX sobre los grupos con el placebo en las mediciones coprimarias de eficacia según la MAS y la CGI (véase la Tabla 38).

Tabla 38: Resultados de los criterios de valoración coprimarios de eficacia en el estudio 6 (población con intención de tratar)

	BOTOX 300 a 400 unidades (N=233)	Placebo (N=235)
Cambio promedio con respecto al valor inicial en los flexores plantares del tobillo según la escala de Ashworth modificada		
Promedio de las semanas 4 y 6	-0,8*	-0,6
Puntuación promedio de la impresión clínica global por parte del investigador		
Promedio de las semanas 4 y 6	0,9*	0,7

* Significativamente diferente al placebo ($p<0,05$)

En comparación con el placebo, se observó una mejoría significativa en el cambio de la MAS con respecto al valor inicial en los flexores plantares del tobillo (véase la Figura 13) y de la CGI (véase la Figura 14) en la Semana 2, la Semana 4 y la Semana 6 para los pacientes tratados con BOTOX.

Figura 13: Puntaje del tobillo en la escala Ashworth modificada durante el Estudio 6: cambio promedio con respecto al valor inicial por visita

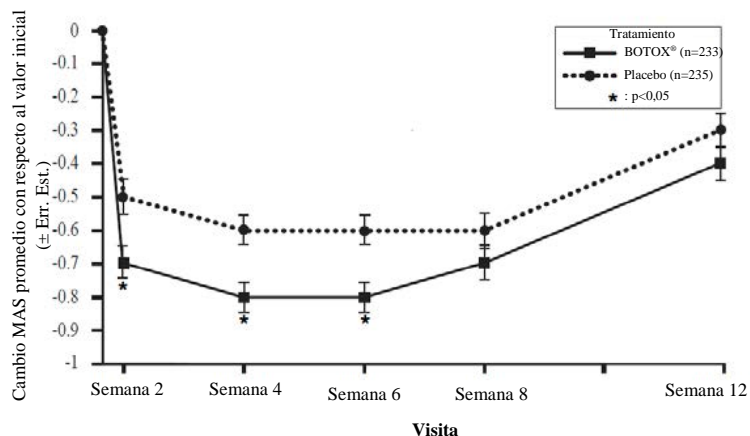
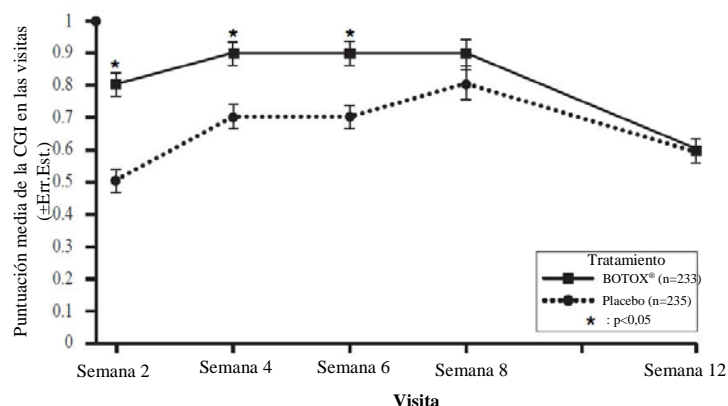


Figura 14: Impresión clínica global por parte del médico durante el Estudio 6: puntuación promedio por visita



14.5 Espasticidad pediátrica

Espasticidad de miembros superiores en niños

La eficacia y seguridad de BOTOX para el tratamiento de la espasticidad de los miembros superiores en pacientes pediátricos de 2 a 17 años se evaluó en el Estudio 1 (NCT01603602), un estudio aleatorizado, multicéntrico, con doble enmascaramiento y controlado con placebo. El estudio 1 incluyó a 234 pacientes pediátricos (78 pacientes con 3 unidades/kg de BOTOX, 77 pacientes con 6 unidades/kg de BOTOX y 79 con un placebo) con espasticidad en los miembros superiores (puntuación en la escala Ashworth modificada para el codo o la muñeca de 2, como mínimo) debido a parálisis cerebral o accidente cerebrovascular. Se administró una dosis total de 3 unidades/kg de BOTOX (máximo 100 unidades), 6 unidades/kg de BOTOX (máximo 200 unidades) o un placebo por vía intramuscular y se dividió entre los músculos del codo o la muñeca y los dedos (véase la Tabla 39). Se utilizaron técnicas de guía por electromiografía, estimulación de los nervios o ultrasonido a fin de facilitar la localización de los músculos para las inyecciones. Se hizo seguimiento a los pacientes durante 12 semanas después de la inyección.

Tabla 39: Dosis y sitios de inyección de BOTOX en el Estudio 1

Músculos tratados	3 unidades/kg de BOTOX* (unidades máximas por músculo)	6 unidades/kg de BOTOX** (unidades máximas por músculo)	Número de sitios de inyección
Músculos flexores del codo			
Bíceps	1.5 unidades/kg (50 unidades)	3 unidades/kg (100 unidades)	4
Braquial	1 unidad/kg (30 unidades)	2 unidades/kg (60 unidades)	2
Braquiorradial	0,5 unidades/kg (20 unidades)	1 unidad/kg (40 unidades)	2
Músculos de la muñeca y de los dedos			
Flexor radial del carpo	1 unidad/kg (25 unidades)	2 unidades/kg (50 unidades)	2
Flexor cubital del carpo	1 unidad/kg (25 unidades)	2 unidades/kg (50 unidades)	2
Flexor profundo de los dedos	0,5 unidades/kg (25 unidades)	1 unidad/kg (50 unidades)	2
Flexor superficial de los dedos	0,5 unidades/kg (25 unidades)	1 unidad/kg (50 unidades)	2

* No excedió una dosis total de 100 unidades

* No excedió una dosis total de 200 unidades

Los criterios de valoración coprimarios fueron el promedio del cambio desde el valor inicial en la puntuación del grupo muscular principal (codo o muñeca) según la escala de Ashworth (MAS) modificada en la semana 4 y la semana 6, y el promedio de la impresión clínica global del cambio global por parte del médico (CGI) en la Semana 4 y la Semana 6. La CGI evaluó la respuesta al tratamiento en términos la calidad de vida del paciente usando una escala de 9 puntos (-4= empeoramiento muy marcado a +4=mejoría muy marcada).

En comparación con el placebo, se observó una mejoría significativa en el cambio de la MAS con respecto al valor inicial en todos los puntos temporales en los pacientes tratados con BOTOX (véase la Tabla 40, la Figura 15 y la Figura 16). Aunque las puntuaciones de la CGI favorecieron numéricamente al BOTOX sobre el placebo, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Tabla 40: Resultados de los criterios de valoración coprimarios de eficacia durante el estudio 1 (espasticidad pediátrica de los miembros superiores, población con intención de tratar modificada)

	3 unidades de BOTOX/kg (N=78)	6 unidades de BOTOX/kg (N=77)	Placebo (N=79)
Cambio promedio desde el valor inicial en el grupo muscular principal (codo o muñeca) según la escala Ashworth modificada			
Promedio de las semanas 4 y 6	-1,92*	-1,87*	-1,21
Puntuación promedio de la impresión clínica global			
Promedio de las semanas 4 y 6	1,88	1,87	1,66

*Valor p nominal <0,05

Figura 15: Puntuación modificada de la escala Ashworth durante el estudio 1 (espasticidad pediátrica en los miembros superiores, población con intención de tratar modificada): cambio promedio con respecto al valor inicial por visita

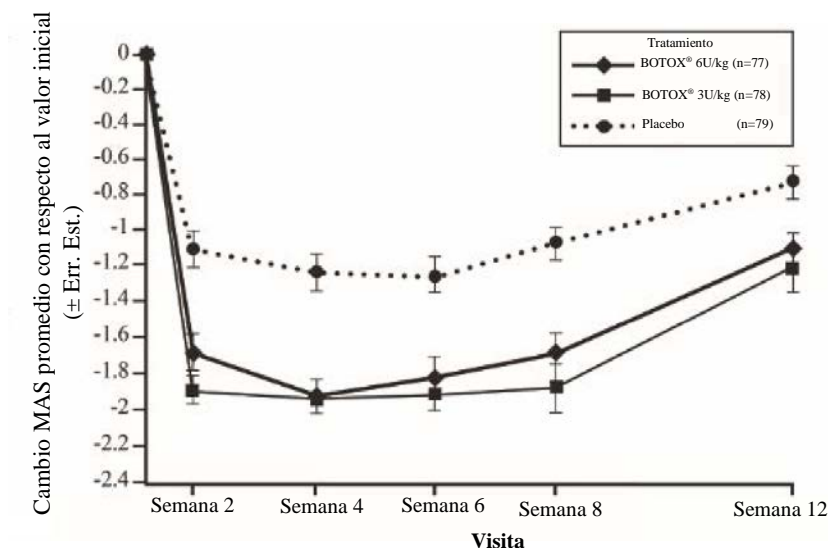
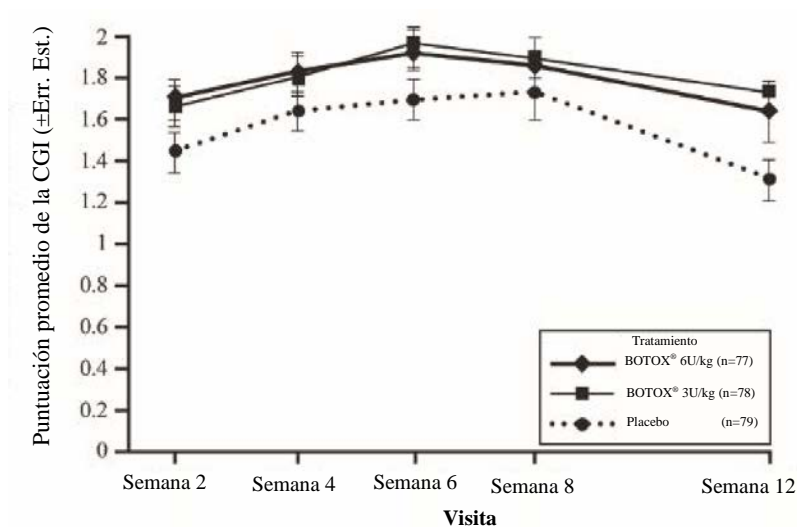


Figura 16: Impresión clínica global del cambio global durante el estudio 1 (espasticidad pediátrica en los miembros superiores, población con intención de tratar modificada): puntuación promedio por visita



Espasticidad de miembros inferiores en niños

La eficacia y seguridad de BOTOX para el tratamiento de la espasticidad de los miembros inferiores en pacientes pediátricos de 2 a 17 años se evaluó en el Estudio 2 (NCT01603628), un estudio aleatorizado, multicéntrico, con doble enmascaramiento y controlado con placebo. El estudio 2 incluyó a 381 pacientes pediátricos (125 pacientes con 4 unidades/kg de BOTOX, 127 pacientes con 8 unidades/kg de BOTOX y 129 con un placebo) con espasticidad en los miembros inferiores (puntuación en la escala Ashworth modificada para el codo o la muñeca de 2, como mínimo). Se administró una dosis total de 4 unidades/kg de BOTOX (máximo 150 unidades), 8 unidades/kg de BOTOX (máximo 300 unidades) o un placebo por vía intramuscular y se dividió entre los músculos gastrocnemio, sóleo y tibial posterior (véase la Tabla 41). Se utilizaron técnicas de guía por electromiografía, estimulación del nervio o ultrasonido a fin de facilitar la localización de los músculos para las inyecciones. Se hizo seguimiento a los pacientes durante 12 semanas después de la inyección.

Tabla 41: Dosis y sitios de inyección de BOTOX en el Estudio 2

Músculos tratados	4 unidades/kg de BOTOX* (unidades máximas por músculo)	8 unidades/kg de BOTOX** (unidades máximas por músculo)	Número de sitios de inyección
Músculos del tobillo obligatorios			
Cabeza medial del gastrocnemio	1 unidad/kg (37,5 unidades)	2 unidades/kg (75 unidades)	2
Cabeza lateral del gastrocnemio	1 unidad/kg (37,5 unidades)	2 unidades/kg (75 unidades)	2
Sóleo	1 unidad/kg (37,5 unidades)	2 unidades/kg (75 unidades)	2
Tibial posterior	1 unidad/kg (37,5 unidades)	2 unidades/kg (75 unidades)	2

* No excedió una dosis total de 150 unidades

** No excedió una dosis total de 300 unidades

Los criterios de valoración coprimarios fueron el promedio del cambio con respecto al valor inicial en la puntuación del tobillo según la escala Ashworth (MAS) modificada en la semana 4 y la semana 6, y el promedio de la impresión clínica global del cambio global evaluado por parte del médico (CGI) en la Semana 4 y la Semana 6. La CGI valoraba la respuesta al tratamiento en términos de la calidad de vida del paciente usando una escala de 9 puntos (-4= empeoramiento muy marcado a +4=mejoría muy marcada).

Se demostraron diferencias estadísticamente significativas entre BOTOX y el placebo según la MAS y la CGI con la dosis de 8 unidades/kg solamente (véase la Tabla 42).

Tabla 42: Resultados de los criterios de valoración coprimarios de eficacia durante el estudio 2 (espasticidad pediátrica de los miembros inferiores, población con intención de tratar modificada)

	BOTOX 4 unidades/kg (N = 125)	BOTOX 8 unidades/kg (N=127)	Placebo (N=129)
Cambio promedio con respecto al valor inicial en los flexores plantares según la escala Ashworth modificada			
Promedio de las semanas 4 y 6	-1,01**	-1,06*	-0.80
Puntuación promedio de la impresión clínica global			
Promedio de las semanas 4 y 6	1,49	1,65*	1,36

* Significativamente diferente al placebo (p<0,05)

**Valor p nominal <0,05

En comparación con el placebo, se observó una mejoría en el cambio promedio con respecto al valor inicial según la puntuación media de la MAS y de la CGI de la espasticidad de los miembros inferiores para los puntos temporales hasta la Semana 12 en los pacientes tratados con BOTOX (véase la Figura 17 y la Figura 18).

Figura 17: Puntuación del tobillo en la escala Ashworth modificada durante el estudio 2 (espasticidad pediátrica en los miembros inferiores, población con intención de tratar modificada): cambio promedio con respecto al valor inicial por visita

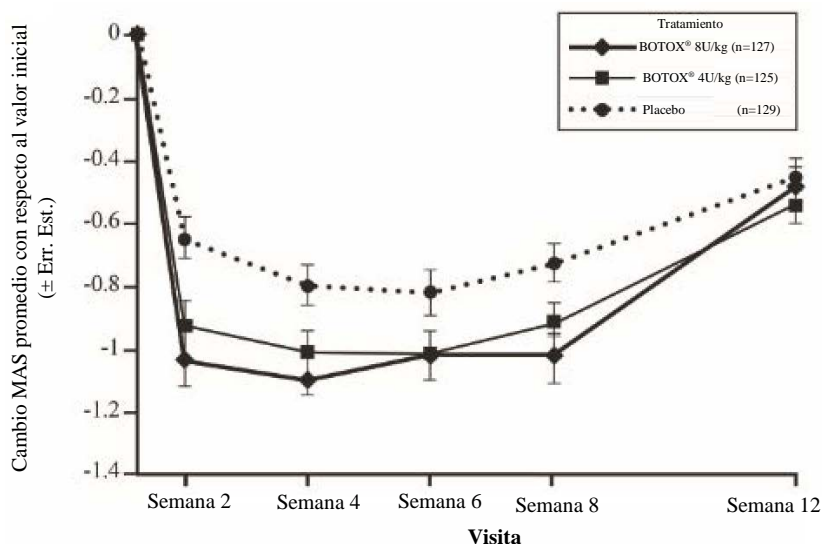
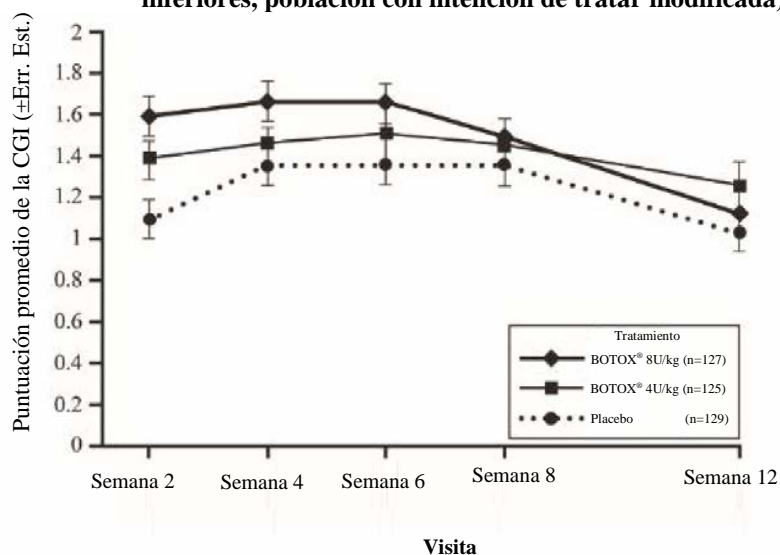


Figura 18: Impresión clínica global del cambio global durante el estudio 2 (espasticidad pediátrica en los miembros inferiores, población con intención de tratar modificada): puntuación promedio por visita



14.6 Disonía cervical

Se llevó a cabo un estudio aleatorio, multicéntrico, con doble enmascaramiento y controlado con placebo sobre el tratamiento de la distonía cervical. Este estudio incluyó a pacientes adultos con distonía cervical y antecedentes de haber recibido BOTOX en estudio abierto, con percepción de buena respuesta y efectos secundarios tolerables. Los pacientes fueron excluidos si previamente habían recibido tratamiento quirúrgico u otro tratamiento de denervación para sus síntomas o tenían antecedentes conocidos de trastornos neuromusculares. Los sujetos participaron en un período abierto de enriquecimiento en el que recibieron la dosis de BOTOX previamente empleada. Solo avanzaron al período de evaluación aleatorizado los pacientes en los que se percibió nuevamente una respuesta. Los músculos en los que debían administrarse las inyecciones de los medicamentos del estudio con enmascaramiento se determinaron de forma individualizada para cada paciente.

Se evaluaron 214 sujetos durante el período abierto, de los cuales 170 avanzaron al período de tratamiento aleatorizado y con enmascaramiento (88 en el grupo con BOTOX, 82 en el grupo con el placebo). La evaluación de los pacientes continuó durante al menos 10 semanas después de la inyección. El resultado principal del estudio fue un criterio de valoración doble, que requería evidencia de un cambio en la escala de gravedad de la distonía cervical (CDSS) y también de un aumento en el porcentaje de pacientes que mostraban alguna mejoría en la escala de valoración global por parte del médico 6 semanas después de la sesión de

inyección. La CDSS cuantifica la gravedad de la posición anormal de la cabeza y fue diseñada recientemente para este estudio. La CDSS asigna 1 punto por cada 5 grados (o el porcentaje) de desviación de la cabeza en cada uno de los tres planos de movimiento (intervalo de puntuación hasta un máximo teórico de 54). La escala de valoración global por parte del médico es una escala de 9 categorías que califica la valoración del médico del estado del paciente en comparación con el valor inicial, con un intervalo entre -4 y +4 (empeoramiento muy marcado hasta una mejoría completa), en donde 0 indica que no hay ningún cambio con respecto al valor inicial y +1 indica una ligera mejoría. El dolor es también un síntoma importante de la distonía cervical y se evaluó mediante valoraciones separadas de la frecuencia y la gravedad del dolor en escalas de 0 (sin dolor) a 4 (constante en frecuencia o extremadamente grave en intensidad). Los resultados de los estudios sobre los criterios de valoración primarios y los criterios de valoración secundarios relacionados con el dolor se muestran en la Tabla 43.

Tabla 43: Resultados de eficacia durante el estudio de distonía cervical de Fase III (promedios grupales)

	Placebo (N=82)	BOTOX (N=88)	IC al 95 % sobre la diferencia
CDSS inicial	9,3	9,2	
Cambio de la CDSS en la Semana 6	-0,3	-1,3	
% de pacientes con alguna mejoría en la valoración global por parte del médico	31%	51%	
Valor inicial de la intensidad del dolor	1,8	1,8	
Cambio en la intensidad del dolor en la Semana 6	-0,1	-0,4	
Valor inicial de la frecuencia del dolor	1,9	1,8	
Cambio en la frecuencia del dolor en la Semana 6	-0,0	-0,3	

^[a] Los intervalos de confianza se construyen a partir del análisis de la tabla de covarianza, con el tratamiento y el sitio de investigación como efectos principales y el valor inicial de la CDSS como covariable.

^[b] Estos valores representan el método planificado prospectivamente para la imputación de datos faltantes y las pruebas estadísticas. Los análisis de sensibilidad indicaron que el intervalo de confianza al 95 % excluyó el valor que no establecía ninguna diferencia entre los grupos y el valor p era inferior a 0,05. Estos análisis incluyeron varios métodos alternativos de imputación de datos faltantes y pruebas estadísticas no paramétricas.

^[c] Los intervalos de confianza se basan en la distribución t.

Los análisis exploratorios de este estudio sugirieron que la mayoría de los pacientes que habían mostrado una respuesta beneficiosa para la semana 6 habían regresado a su estado inicial 3 meses después del tratamiento. Los análisis exploratorios de subgrupos por sexo y edad de los pacientes sugieren que ambos sexos muestran beneficios, aunque las mujeres pueden experimentar beneficios ligeramente mayores que los hombres. Existe un efecto constante vinculado al tratamiento entre los subgrupos de pacientes mayores y menores de 65 años. Muy pocos pacientes que no eran de origen caucásico ingresaron al estudio, lo que no permite establecer conclusiones con respecto a la eficacia relativa en subgrupos raciales.

En este estudio, la mediana de la dosis total de BOTOX en pacientes aleatorizados para recibir BOTOX (N=88) fue de 236 unidades, con intervalos desde el 25° al 75° percentil entre 198 unidades y 300 unidades. De estos 88 pacientes, la mayoría recibió inyecciones en 3 o 4 músculos; 38 recibieron inyecciones en 3 músculos, 28 pacientes, en 4 músculos; 5 pacientes, en 5 músculos y 5 pacientes en 2 músculos. La dosis se dividió entre los músculos afectados en las cantidades que se muestran en la Tabla 44. La dosis total y los músculos seleccionados se adaptaron para satisfacer las necesidades individuales de los pacientes.

Tabla 44: Número de pacientes tratados por músculo y fracción de la dosis total inyectada en los músculos afectados

Músculo	Número de pacientes tratados en este músculo (N=88)	% promedio de dosis por músculo	% del intervalo intermedio de dosis por músculo*
Esplenio de cabeza y cuello	83	38	25-50
Esternocleidomastoideo	77	25	17-31
Angular del omóplato	52	20	16-25
Trapezio	49	29	18-33
Semiespinoso dorsal	16	21	13-25
Escaleno	15	15	6-21
Dorsal largo	8	29	17-41

* El rango medio de dosis se calcula entre los percentiles 25 a 75.

Se realizaron varios estudios aleatorizados antes del estudio con doble enmascaramiento controlado con placebo, los cuales sirvieron de apoyo, pero no fueron diseñados adecuadamente para evaluar o estimar cuantitativamente la eficacia de BOTOX.

14.7 Hiperhidrosis axilar primaria

La eficacia y seguridad de BOTOX para el tratamiento de la hiperhidrosis axilar primaria se evaluaron en dos estudios aleatorizados, multicéntricos, con doble enmascaramiento y controlados con placebo. El Estudio 1 incluyó pacientes adultos con hiperhidrosis axilar primaria persistente que obtuvieron una puntuación de 3 o 4 en una escala de gravedad de la hiperhidrosis (HDSS) y que produjeron al menos 50 mg de sudor en cada axila en reposo durante 5 minutos. La HDSS es una escala de 4 puntos, en donde 1 equivale a: "la sudoración axilar nunca se nota y nunca interfiere con mis actividades diarias"; y 4 equivale a: "la sudoración axilar es intolerable y siempre interfiere con mis actividades diarias". Un total de 322 pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1:1 al tratamiento en ambas axilas con 50 unidades de BOTOX, 75 unidades de BOTOX o un placebo. Los pacientes fueron evaluados en intervalos de 4 semanas. Los pacientes que respondieron a la primera inyección recibieron otra inyección cuando refirieron un nuevo aumento en la puntuación HDSS a 3 o 4 y produjeron al menos 50 mg de sudor en cada axila según la medición gravimétrica, pero no antes de 8 semanas después de la inyección inicial.

Los pacientes que presentaron una respuesta durante el estudio se definieron como aquellos pacientes que mostraron una mejoría de al menos dos grados con respecto al valor inicial de la HDSS 4 semanas después de las dos primeras sesiones de tratamiento o que mantuvieron la respuesta después de su primera sesión de tratamiento y no recibieron nuevo tratamiento durante el estudio. La producción espontánea de sudor axilar en reposo fue valorada pesando un papel de filtro que se mantuvo en la axila durante un período de 5 minutos (medición gravimétrica). Los que presentaron una respuesta en la producción de sudor fueron aquellos pacientes que demostraron una reducción del 50 %, como mínimo, en la sudoración axilar desde el inicio del estudio hasta la semana 4.

En los tres grupos de estudio, el porcentaje de pacientes con una puntuación HDSS inicial de 3 osciló entre el 50 % y el 54 % y, entre el 46 % y el 50 %, en el caso de una puntuación de 4. La mediana de la cantidad de sudor producida (promediada por cada axila) fue de 102 mg, 123 mg y 114 mg en los grupos con el placebo, con 50 unidades y con 75 unidades de BOTOX, respectivamente.

El porcentaje pacientes que presentaron una respuesta, con base en una disminución de al menos dos grados con respecto al valor inicial en la HDSS o con base en una disminución mayor al 50 % con respecto al valor inicial en la producción de sudor axilar, fue mayor en los dos grupos de BOTOX que en el grupo con el placebo ($p < 0,001$), pero no fue significativamente diferente entre las dos dosis de BOTOX (véase la Tabla 45).

La duración de la respuesta se calculó según el número de días entre la inyección y la fecha de la primera visita en la que los pacientes volvieron a tener 3 o 4 en la escala de HDSS. La mediana de la duración de la respuesta después del primer tratamiento en los pacientes tratados con BOTOX con cualquiera de las dos dosis fue de 201 días. Entre los que recibieron una segunda inyección de BOTOX, la mediana de la duración de la respuesta fue similar a la observada después del primer tratamiento.

En el Estudio 2, 320 adultos con hiperhidrosis axilar primaria bilateral fueron aleatorizados para recibir 50 unidades de BOTOX ($n = 242$) o un placebo ($n = 78$). Los pacientes que respondieron al tratamiento fueron definidos como los sujetos que mostraron una reducción de al menos un 50 % con respecto al valor inicial en la sudoración axilar medida por medición gravimétrica a las 4 semanas. En la semana 4 después de la inyección, los porcentajes de pacientes que presentaron una respuesta fueron del 91 %

(219/242) en el grupo con BOTOX y del 36 % (28/78) en el grupo con placebo, $p < 0,001$. La diferencia en el porcentaje de pacientes que presentaron una respuesta entre BOTOX y el placebo fue del 55 % (IC al 95 %: 43,3 a 65,9).

Tabla 45: Estudio 1 - Resultados del estudio

	BOTOX 50 unidades (N=104)	BOTOX 75 unidades (N=110)	Placebo (N=108)	BOTOX 50- placebo (IC al 95 %)	BOTOX 75- placebo (IC al 95 %)
Respuesta al tratamiento					
Cambios en la puntuación de la HDSS ≥ 2 (n)^a	55 % (57)	49 % (54)	6 % (6)	49,3 % (38,8, 59,7)	43 % (33,2, 53,8)
Reducción $>50\%$ en la producción de sudor axilar, % (n)	81 % (84)	86 % (94)	41 % (44)	40 % (28,1, 52,0)	45 % (33,3, 56,1)

^a Pacientes que mostraron una mejoría de al menos dos grados con respecto al valor inicial de la HDSS 4 semanas después de las dos primeras sesiones de tratamiento o que mantuvieron la respuesta después de su primera sesión de tratamiento y no recibieron nuevo tratamiento durante el estudio.

14.8 Blefaroespasmó

La toxina botulínica ha sido investigada para su uso en pacientes con blefaroespasmó en varios estudios. En un estudio abierto, con control histórico, se administró a 27 pacientes con blefaroespasmó esencial una inyección con 2 unidades de BOTOX en cada uno de los seis sitios de cada lado. Entre los 27 pacientes tratados con toxina botulínica, 25 refirieron mejoría en un periodo de 48 horas. Un paciente fue controlado con una dosis más alta 13 semanas después de la inyección inicial y un paciente refirió una mejoría leve, pero permaneció con deficiencia funcional.

Se evaluaron 12 pacientes con blefaroespasmó en otro estudio con doble enmascaramiento controlado con placebo. Los pacientes que recibieron toxina botulínica ($n = 8$) mejoraron en comparación con el grupo con el placebo ($n = 4$). Los efectos del tratamiento duraron en promedio 12 semanas.

Se evaluaron 1684 pacientes con blefaroespasmó en un ensayo abierto, quienes mostraron mejoría clínica evaluada por la fuerza medida en el párpado y la intensidad clínicamente observada del espasmó palpebral, con una duración promedio de 12 semanas antes de requerir repetición del tratamiento.

14.9 Estrabismo

Se evaluaron 677 pacientes con estrabismo tratados con una o más inyecciones de BOTOX en un ensayo abierto. El 55 % de los pacientes presentaron mejoría de la alineación en 10 dioptrías prismáticas o menos cuando fueron evaluados seis meses o más después de la inyección.

16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Suministro

BOTOX (Toxina onabotulínica de tipo A) inyectable es un polvo estéril, secado al vacío, suministrado en un vial para dosis única en los siguientes tamaños:

50 unidades	NDC 0023-3920-50
100 unidades	NDC 0023-1145-01
200 unidades	NDC 0023-3921-02

Las solapas superior e inferior de la caja de BOTOX tienen un sello a prueba de manipulación que tiene el logotipo de Allergan, plateado y translúcido y las etiquetas de los viales de BOTOX tienen una película holográfica que tiene la palabra "Allergan" en medio de líneas horizontales con los colores del arco iris (gire el vial hacia adelante y hacia atrás con los dedos bajo una lámpara de escritorio o una fuente de luz fluorescente para ver el holograma). (Nota: la película holográfica de la etiqueta no cubre el área de la fecha/lote.) Cada etiqueta y cada caja de los viales de BOTOX también tiene el número de licencia en los Estados Unidos: 1145 [véase Dosis y administración (2.1)]

Si la etiqueta no corresponde a la descripción anterior, no utilice el producto y comuníquese con Allergan para obtener información adicional al 1-800-890-4345 de 7:00 a. m. a 3:00 p. m., hora del Pacífico.

16.2 Almacenamiento y manipulación

Los viales de BOTOX sin abrir se deben guardar en un refrigerador a una temperatura entre 2 °C y 8 °C (36° F y 46 °F) durante un periodo máximo de 36 meses. No utilizar después de la fecha de vencimiento en el vial. BOTOX reconstituido puede almacenarse en un refrigerador (2° C a 8° C) hasta por 24 horas hasta el momento de su uso [véase *Dosis y administración* (2.2)].

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Aconseje al paciente o a su cuidador que lea el etiquetado para el paciente aprobado por la FDA (Guía del medicamento).

Dificultades para tragar, hablar o respirar u otros síntomas inusuales

Aconseje a los pacientes o a sus cuidadores que informen a su médico o farmacéutico si presentan algún síntoma inusual (incluyendo dificultad para tragar, hablar o respirar) o si algún síntoma existente empeora [véase el *Recuadro de advertencias y Advertencias y Precauciones* (5.1, 5.6)].

Capacidad para operar maquinaria o vehículos

Aconseje a los pacientes o a sus cuidadores que, de producirse una pérdida de fuerza, debilidad muscular, visión borrosa, mareos o párpados caídos, deben evitar conducir un automóvil o realizar otras actividades posiblemente peligrosas.

Síntomas relacionados con la micción después de las inyecciones vesicales

Después de las inyecciones vesicales para la incontinencia urinaria, aconseje a los pacientes que se pongan en contacto con su médico si presentan dificultades para orinar o sensación de ardor al orinar.

Fabricado por: Allergan Pharmaceuticals Irlanda
una empresa subsidiaria de: Allergan, Inc.
Número de licencia de los EE. UU.: 1145

Distribuido por: Allergan USA, Inc.
Madison, NJ 07940

© 2019 Allergan. Todos los derechos reservados.
Todas las marcas comerciales son propiedad de sus respectivos dueños.
Patentado. Véase: www.allergan.com/patents

Allergan

