

1 NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BOTOX® BTX-A 50U, Botox 100U, Botox 200U

Complejo de neurotoxina purificada de toxina botulínica tipo A

Polvo para solución inyectable

2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de inyección de BOTOX® contiene 50 unidades (U), 100 unidades (U) o 200 unidades (U) de toxina botulínica tipo A, como un complejo de hemaglutinina.

Para consultar la lista completa de excipientes, véase la Sección 6.1 Lista de excipientes.

3 FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable

4 DATOS CLÍNICOS

4.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

El complejo de neurotoxina purificada BOTOX® (toxina botulínica tipo A) está indicado para las siguientes indicaciones terapéuticas:

- tratamiento de la vejiga hiperactiva con síntomas de incontinencia urinaria, urgencia y polaquiuria, en pacientes adultos que tienen una respuesta inadecuada o son intolerantes a un medicamento anticolinérgico
- tratamiento de la incontinencia urinaria debida a hiperactividad neurogénica del detrusor resultante de una enfermedad neurológica definida (como lesión de la médula espinal o esclerosis múltiple) en pacientes adultos que tienen una respuesta inadecuada o son intolerantes a un medicamento anticolinérgico
- profilaxis de dolores de cabeza en adultos con migraña crónica (dolores de cabeza en al menos 15 días al mes de los cuales al menos 8 días son con migraña)
- tratamiento del estrabismo en pacientes de doce años y más
- tratamiento del blefaroespasmó asociado con distonía, incluido el blefaroespasmó benigno y los trastornos del nervio VII (específicamente espasmó hemifacial) en pacientes de doce años o más
- tratamiento de la distonía cervical (tortícolis espasmódico)
- tratamiento de la espasticidad focal de las extremidades superiores e inferiores, incluida la deformidad del pie equino dinámico, debido a la parálisis cerebral juvenil en pacientes a partir de los dos años
- tratamiento de la hiperhidrosis primaria severa de las axilas
- tratamiento de la espasticidad focal en adultos
- tratamiento de la disfonía espasmódica.

El complejo de neurotoxina purificada BOTOX® (toxina botulínica tipo A) está indicado para las siguientes indicaciones cosméticas:

- mejora temporal de la apariencia de las arrugas faciales superiores (líneas glabellares, patas de gallo y líneas de la frente) en adultos.

4.2 DOSIS Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Ruta de administración

Inyección intramuscular.

El BOTOX[®] reconstituido se inyecta con el objetivo de alcanzar la región de la placa terminal motora del músculo a tratar. Puede ser subcutánea para blefaroespasma. Intradérmica para la hiperhidrosis primaria de la axila.

General

BOTOX[®] solo debe ser administrado por profesionales de la salud con la autorización, calificación y experiencia apropiada en el tratamiento de pacientes y el uso del equipo requerido. El producto es para un solo uso en un paciente durante una sola sesión porque el producto y el diluyente no contienen preservantes. Una vez abierto y reconstituido, conservar en el refrigerador y utilícelo dentro de las veinticuatro horas. Deseche cualquier solución restante. No congele BOTOX[®] reconstituido.

En general, la dosificación de BOTOX[®] debe individualizarse para cada paciente y siempre comenzar con la dosis mínima efectiva. El intervalo de dosificación normalmente no debe ser más frecuente que cada tres meses.

Si se utilizan diferentes tamaños de viales de BOTOX[®] como parte de un procedimiento de inyección, se debe tener cuidado de utilizar la cantidad correcta de diluyente al reconstituir un número determinado de unidades por 0,1 ml. La cantidad de diluyente varía entre BOTOX[®] 100 Unidades Allergan, BOTOX[®] 50 Unidades Allergan y BOTOX[®] 200 Unidades Allergan. Cada jeringa debe estar etiquetada en consecuencia.

Disfunción de la vejiga

La administración intradetrusor de BOTOX[®] solo debe ser realizada por un urólogo/uroginecólogo que haya sido entrenado en esta técnica altamente especializada o por un urólogo/uroginecólogo bajo la supervisión directa de un urólogo/uroginecólogo que haya sido entrenado.

Los pacientes no deben tener una infección del tracto urinario en el momento del tratamiento. Los antibióticos profilácticos, excepto los aminoglucósidos, (ver **4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**) deben administrarse 1-3 días antes del tratamiento, el día del tratamiento y 1-3 días después del tratamiento.

Se recomienda que los pacientes suspendan la terapia antiplaquetaria al menos 3 días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes en tratamiento anticoagulante deben recibir un tratamiento adecuado para reducir el riesgo de hemorragia.

Vejiga hiperactiva

Se puede utilizar una instilación intravesical de anestésico local diluido con o sin sedación antes de la inyección, según la práctica del sitio local. Si se realiza una instilación con anestesia local, se debe drenar e irrigar la vejiga debe con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es de 100 U de BOTOX[®], en inyecciones de 0,5 ml (5 U) en 20 sitios del detrusor, que también es la dosis máxima recomendada.

La dilución recomendada es de 100 U/10 mL con solución salina estéril sin preservantes al 0,9% (ver **Tabla de Dilución**). Deseche cualquier solución salina no utilizada.

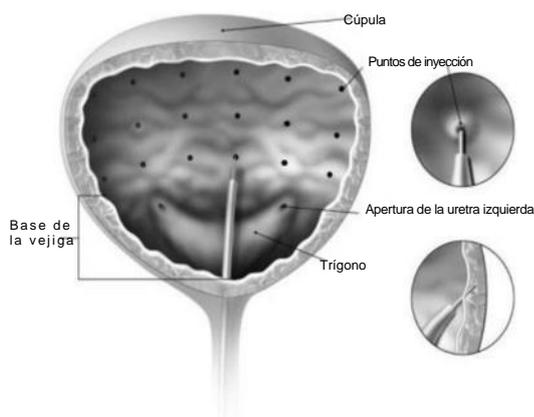
BOTOX[®] reconstituido (100 U/10 mL) se inyecta en el músculo detrusor a través de un cistoscopio flexible o rígido, evitando el trígono y la base de la vejiga. Se debe instilar la vejiga con suficiente solución salina para lograr una visualización adecuada de las inyecciones, pero se debe evitar la sobredistensión.

La aguja de inyección debe llenarse (cebarse) con aproximadamente 1 ml de BOTOX[®] reconstituido antes de comenzar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar el aire.

La aguja debe insertarse aproximadamente 2 mm en el detrusor y 20 inyecciones de 0,5 ml cada una (volumen total de 10 ml) deben estar separadas aproximadamente 1 cm (consulte la figura a continuación). Para la inyección final, se debe inyectar aproximadamente 1 ml de solución salina estéril sin preservantes para que se administre la dosis completa. Después de administrar las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no debe drenarse para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de orinar antes de salir de la clínica. Se debe observar al paciente durante al menos 30 minutos después de la inyección y hasta que se produzca una micción espontánea.

La mejoría clínica puede ocurrir dentro de 2 semanas. Los pacientes deben ser considerados para la reinyección cuando el efecto clínico de la inyección anterior haya disminuido (la mediana de duración en los estudios clínicos de Fase 3 fue de 166 días [~24 semanas]) pero no antes de los 3 meses desde la inyección vesical anterior.

Figura 1: Guía de dosificación para el tratamiento de la vejiga hiperactiva



Hiperactividad del detrusor neurogénico

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

La dosis recomendada es de 200 U de BOTOX[®].

Reconstituya un vial de 200 U de BOTOX[®] con 6 ml de solución salina estéril sin preservantes al 0,9 % y mezcle suavemente el vial. Extraiga 2 ml del vial en cada una de las tres jeringas de 10 ml. Complete la reconstitución agregando 8 ml de solución salina estéril sin preservantes al 0,9 % en cada una de las jeringas de 10 ml y mezcle suavemente. Esto dará como resultado tres jeringas de 10 ml, cada una con 10 ml (~67 U en cada una), para un total de 200 U de BOTOX[®] reconstituido. Utilizar inmediatamente después de la reconstitución en la jeringa. Deseche cualquier solución salina no utilizada.

Reconstituya dos viales de 100 U de BOTOX[®], cada uno con 6 ml de solución salina estéril sin preservantes al 0,9 % y mezcle los viales suavemente. Extraiga 4 ml de cada vial en cada una de las dos jeringas de 10 ml. Extraiga los 2 ml restantes de cada vial en una tercera jeringa de 10 ml. Complete la reconstitución agregando 6 ml de solución salina estéril sin preservantes al 0,9 % en cada una de las jeringas de 10 ml y mezcle suavemente. Esto dará como resultado tres jeringas de 10 ml, cada una con 10 ml (~67 U en cada una), para un total de 200 U de BOTOX[®] reconstituido. Utilizar inmediatamente después de la reconstitución en la jeringa. Deseche cualquier solución salina no utilizada.

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

La aguja de inyección debe llenarse (cebarse) con aproximadamente 1 ml de BOTOX[®] reconstituido antes de comenzar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar el aire.

La aguja debe insertarse aproximadamente 2 mm en el detrusor y 30 inyecciones de 1 ml (~6,7 U) cada una (volumen total de 30 ml) deben estar separadas aproximadamente 1 cm (consulte la figura anterior). Para la inyección final, se debe inyectar aproximadamente 1 ml de solución salina estéril sin preservantes al 0,9 % para que se administre la dosis completa. Después de administrar las inyecciones, se debe drenar la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga. Se debe observar al paciente durante al menos 30 minutos después de la inyección.

La mejoría clínica generalmente ocurre dentro de las 2 semanas. No se recomienda que los pacientes sean retratados de forma preventiva, a intervalos fijos. Se debe considerar a los pacientes para reinyectarse cuando el efecto clínico de la inyección anterior haya disminuido (la mediana de duración en los estudios clínicos de fase 3 fue de 256 a 295 días (36 a 42 semanas) para BOTOX[®] 200 U) pero no antes de los 3 meses desde la inyección vesical anterior.

Los datos de estudios controlados con placebo se limitan a un ciclo, por lo que la decisión de realizar un segundo tratamiento debe tomarse solo después de considerar los riesgos y beneficios.

Migraña crónica

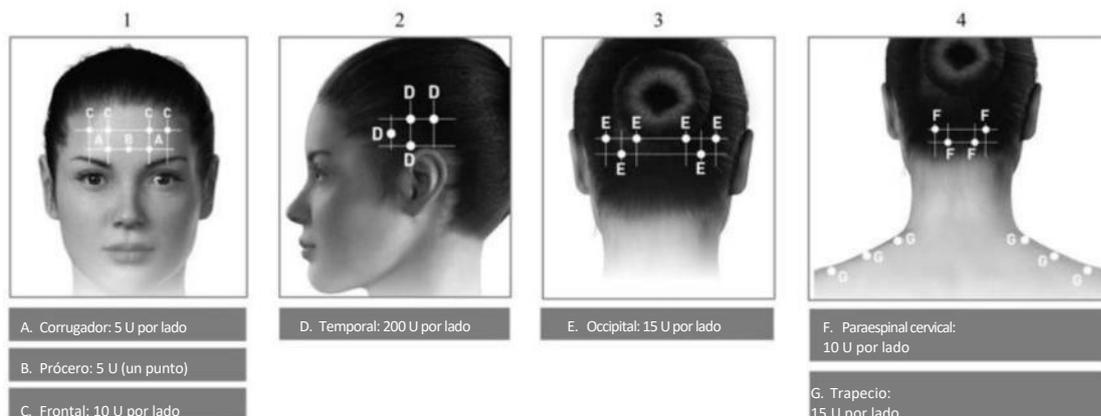
La dosis recomendada para el tratamiento de la migraña crónica es de 155 U a 195 U administradas por vía intramuscular (IM) con una aguja de calibre 30 de 0,5 pulgadas en inyecciones de 0,1 ml (5 U) en cada sitio. Las inyecciones deben dividirse en 7 áreas musculares específicas de la cabeza/cuello, como se especifica en la Tabla 1 a continuación. Es posible que se necesite una aguja de 1 pulgada en la región del cuello para pacientes con músculos del cuello extremadamente gruesos. Con la excepción del músculo procerus, que debe inyectarse en 1 sitio (línea media), todos los músculos deben inyectarse bilateralmente con la dosis mínima por músculo como se indica a continuación, con la mitad del número de sitios de inyección administrados en el lado izquierdo y la otra mitad en el lado derecho de la cabeza y el cuello. Si existe una ubicación predominante del dolor, se pueden administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en hasta 3 grupos musculares específicos (occipital, temporal y trapecio), hasta la dosis máxima por músculo indicada en la Tabla 1 a continuación.

El programa de retratamiento recomendado es cada 12 semanas.

Debido a las dificultades para establecer un diagnóstico de migraña crónica, los pacientes que se consideren para la profilaxis de dolores de cabeza con BOTOX[®] deben ser evaluados por un neurólogo o especialista en manejo del dolor antes de recibir tratamiento con BOTOX[®]. Se ha evaluado el uso de BOTOX[®] para la profilaxis de dolores de cabeza en adultos con migraña crónica durante 3 ciclos durante 32 semanas. No se dispone de datos de seguridad o eficacia a largo plazo para esta indicación. Los pacientes que no tengan una respuesta adecuada después de 2 ciclos de tratamiento no deben continuar con el tratamiento. Los pacientes no deben recibir más de 3 ciclos de tratamiento antes de una evaluación de la necesidad de un tratamiento adicional.

Lugares de inyección recomendados para la migraña crónica:

Figura 2: Guía de dosificación para el tratamiento de la migraña crónica



Los siguientes diagramas indican los grupos musculares recomendados para inyecciones adicionales opcionales:

Figura 3: Inyecciones adicionales opcionales para el tratamiento de la migraña crónica

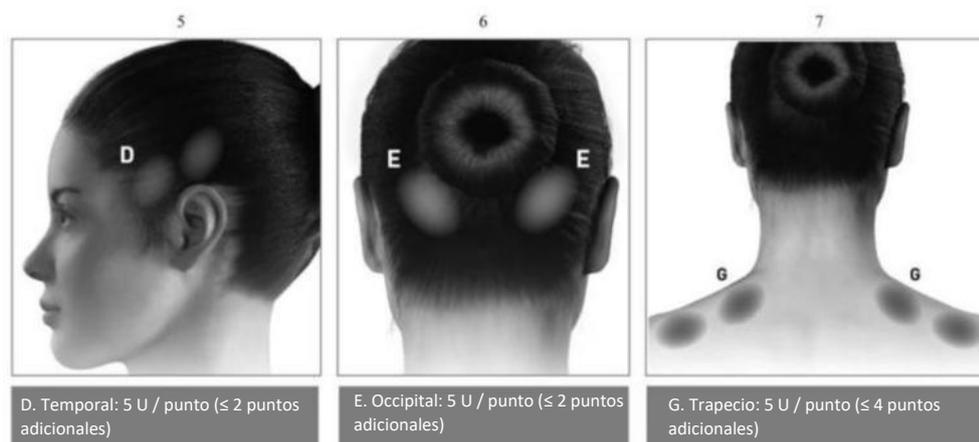


Tabla 1: Dosificación de BOTOX® por músculo para la migraña crónica

Zona de la cabeza y cuello	Dosis recomendada Cantidad total de unidades (U) (cantidad de puntos de inyección IM ^a)
Corrugador ^b	10 U (2 puntos)
Próceros	5 U (1 punto)
Frontal ^b	20 U (4 puntos)
Temporal ^b	40 U (8 puntos) hasta 50 U (hasta 10 puntos)
Occipital ^b	30 U (6 puntos) hasta 40 U (hasta 8 puntos)
Grupo de músculos paraespinales cervicales ^b	20 U (4 puntos)
Trapecio ^b	30 U (6 puntos) hasta 50 U (hasta 10 puntos)
Rango total de dosis:	155 U hasta 195 U

^a 1 sitio de inyección IM = 0.1 mL = 5 U BOTOX®

^b Dosis distribuida bilateralmente para dosis mínima

Blefaroespasmos

Se prepara una inyección de BOTOX[®] extrayendo en una jeringa de tuberculina estéril de 1,0 ml una cantidad de la toxina adecuadamente diluida (consulte la **Tabla de dilución**) ligeramente superior a la dosis prevista. Las burbujas de aire del cilindro de la jeringa se expulsan y la jeringa se conecta a la aguja de inyección, preferiblemente una aguja de calibre 27-30 de 1 1/2". El volumen de inyección que exceda la dosis prevista se expulsa a través de la aguja a un contenedor de residuos adecuado para garantizar la permeabilidad de la aguja y confirmar que no hay fugas entre la aguja y la jeringa. Se debe usar una aguja y una jeringa nuevas y estériles para introducir el vial en cada ocasión para la dilución o extracción de BOTOX[®].

Para el blefaroespasmos, la inyección de BOTOX[®] diluido (consulte la **Tabla de dilución**) se inyecta con una aguja estéril de calibre 27-30 con o sin guía electromiográfica. La dosis inicial recomendada es de 1,25 U a 2,5 U (volumen de 0,05 ml a 0,1 ml en cada sitio) inyectados en el orbicular de los párpados pretarsal medial y lateral del párpado superior y en el orbicular de los párpados pretarsal lateral del párpado inferior. Las inyecciones pretarsianas suelen ser apropiadas y pueden variar según la presentación del paciente. En el párpado superior, maximizar la distancia de la inyección desde el elevador del párpado superior puede reducir la complicación de la ptosis. Evitar las inyecciones en el párpado inferior medial y, por lo tanto, reducir la difusión hacia el oblicuo inferior, puede reducir la complicación de la diplopía. La equimosis puede ocurrir fácilmente en los tejidos blandos del párpado. Esto se puede reducir aplicando una ligera presión en el lugar de la inyección inmediatamente después de la inyección.

En general, el efecto inicial de las inyecciones se observa dentro de los tres días y alcanza su punto máximo entre una y dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente tres meses, después de lo cual el procedimiento puede repetirse según sea necesario. En sesiones de tratamiento repetidas, la dosis puede aumentarse hasta el doble si la respuesta del tratamiento inicial se considera insuficiente, generalmente definida como un efecto que no dura más de dos meses. Sin embargo, parece haber un aumento mínimo en el beneficio de inyectar más de 5,0 U por sitio. Se puede encontrar cierta tolerancia cuando se usa BOTOX[®] para tratar el blefaroespasmos si los tratamientos se administran con una frecuencia superior a cada tres meses. El efecto rara vez es permanente.

La dosis acumulada de BOTOX[®] en un período de dos meses no debe exceder las 200 U.

Estrabismo

BOTOX[®] está diseñado para inyectarse en músculos extraoculares utilizando la actividad eléctrica registrada desde la punta de la aguja de inyección como guía para la colocación dentro del músculo objetivo. No se debe intentar la inyección sin exposición quirúrgica o guía electromiográfica. Los médicos deben estar familiarizados con la técnica electromiográfica.

Para 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.

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

Las dosis iniciales enumeradas de BOTOX[®] reconstituido (consulte la **Tabla de dilución** a continuación) generalmente crean parálisis de los músculos inyectados que comienzan uno o dos días después de la inyección y aumentan en intensidad durante la primera semana. La parálisis dura de 2 a 6 semanas y se resuelve gradualmente en un período de tiempo similar. Las sobrecorrecciones que duran más de 6 meses han sido raras. Aproximadamente la mitad de los pacientes requerirán dosis posteriores debido a una respuesta paralítica inadecuada del músculo a la dosis inicial o debido a factores mecánicos como grandes desviaciones o restricciones o debido a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación.

- I. Dosis iniciales en unidades. Use las dosis más bajas enumeradas para el tratamiento de pequeñas desviaciones. Use las dosis más grandes solo para grandes desviaciones.
 - A. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías prismáticas: 1,25 – 2,5 U en cualquier músculo.
 - B. Para estrabismo horizontal de 20 dioptrías prismáticas a 50 dioptrías prismáticas: 2,5 – 5,0 U en cualquier músculo.
 - C. Para la parálisis persistente del sexto nervio de un mes o más de duración: 1,25 – 2,5 U en el músculo recto medial.
- II. Dosis posteriores para estrabismo residual o recurrente.
 - A. Se recomienda volver a examinar a los pacientes entre 7 y 14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de esa dosis.
 - B. Los pacientes que experimentan una parálisis adecuada del músculo objetivo que requieren inyecciones posteriores deben recibir una dosis comparable a la dosis inicial.
 - C. Dosis posteriores para pacientes que experimentan parálisis incompleta del músculo objetivo se puede aumentar hasta dos veces en comparación con la dosis administrada anteriormente.
 - D. Las inyecciones subsiguientes no deben administrarse hasta que los efectos de la dosis anterior se hayan disipado, como lo demuestra la función sustancial en los músculos inyectados y adyacentes.
 - E. La dosis máxima recomendada como inyección única para cualquier músculo es de 25 U.

Trastornos del nervio VII (espasmo hemifacial)

Los pacientes con espasmo hemifacial o trastorno del nervio VII deben ser tratados como blefaroespasma unilateral. Pueden ser necesarias más inyecciones en el corrugador, zygomaticus major, orbicularis oris y/u otros músculos faciales según la extensión del espasmo.

El control electromiográfico puede ser útil para identificar pequeños músculos peribucales.

La dosis acumulada de BOTOX[®] en un período de dos meses no debe exceder las 200 U.

Tratamiento de la espasticidad focal de las extremidades superiores e inferiores, incluida la deformidad del pie equino dinámico, debido a la parálisis cerebral juvenil en pacientes de dos años o más

La dosis exacta y el número de puntos de inyección deben adaptarse a las necesidades del niño según el tamaño, el número y la ubicación de los músculos afectados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local y la respuesta del paciente al tratamiento anterior. En ensayos clínicos, la dosis por músculo osciló entre 0,5 y 2,0 U/kg de peso corporal en el miembro superior y entre 2,0 y 4,0 U/kg/peso corporal en el miembro inferior, por sesión de tratamiento. Para el tratamiento de la deformidad del pie equino, la dosis total es de hasta 4 U/kg o 200 U (la cantidad menor) dividida en dos sitios en cada cabeza medial y lateral del músculo gastrocnemio. En otros músculos, la dosis por músculo osciló entre 3,0 y 8,0 U/kg de peso corporal y no superó las 300 U divididas entre los músculos seleccionados en ninguna sesión de tratamiento. Después de la inyección inicial en el músculo gastrocnemio, es posible que se deba considerar una mayor participación del tibial anterior o posterior para una mejoría adicional en la posición del pie al apoyar el talón y al estar de pie.

Se debe usar una aguja de calibre 27 o 30 con una longitud de aguja adecuada para llegar a los músculos objetivo. Para la espasticidad focal, las técnicas de localización incluyen electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica.

La mejoría clínica generalmente ocurre dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. Deben administrarse dosis repetidas cuando el efecto clínico de una inyección anterior disminuya, pero por lo general no más frecuentemente que cada tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede requerir modificaciones en la dosis de BOTOX® y en los músculos que se inyectarán.

La Tabla 2 a continuación tiene como objetivo brindar pautas de dosificación para la inyección de BOTOX® en el tratamiento de la espasticidad focal en niños de 2 años de edad y mayores. La dosis máxima acumulativa generalmente no debe exceder las 8,0 U/kg de peso corporal y hasta un máximo de 300 U divididas entre los músculos seleccionados en cualquier sesión de tratamiento o en un intervalo de 3 meses:

Tabla 2: Pautas de dosis para la inyección de BOTOX® en el tratamiento de la espasticidad focal en niños a partir de los 2 años

Músculos de las extremidades superiores	Posología en U/kg/músculo
Bíceps braquial	0.5 - 2.0 U
Braquial	0.5 - 2.0 U
Músculo supinador largo	0.5 - 2.0 U
Flexor cubital del carpo	0.5 - 2.0 U
Flexor radial del carpo	0.5 - 2.0 U
Pronador redondo	0.5 - 2.0 U
Pronador cuadrado	0.5 - 2.0 U
Flexor profundo de los dedos	0.5 - 2.0 U
Flexor superficial de los dedos	0.5 - 2.0 U
Flexor largo del pulgar	0.5 - 2.0 U
Flexor corto del pulgar	0.5 - 2.0 U
Oponente del pulgar	0.5 - 2.0 U
Aductor del pulgar	0.5 - 2.0 U

Tabla 2 (cont.): Pautas de dosis para la inyección de BOTOX® en el tratamiento de la espasticidad focal en niños a partir de los 2 años

Músculos de las extremidades inferiores	Posología en U/kg/músculo
Aductos de la cadera (aductor largo, aductor corto, aductor mayor, isquiotibiales mediales)	4.0 U
Gastrocnemio	2.0 - 4.0 U

Espasticidad focal en adultos

La dosis exacta y el número de puntos de inyección se deben adaptar al individuo en función del tamaño, el número y la ubicación de los músculos afectados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local y la respuesta del paciente al tratamiento anterior. Los ensayos clínicos respaldan una dosis máxima de 360 U dividida entre músculos seleccionados (generalmente en los músculos flexores del codo, la muñeca y los dedos) para tratar la espasticidad de las extremidades superiores en adultos y una dosis máxima de 400 U dividida entre grupos musculares seleccionados para tratar las extremidades inferiores en adultos. espasticidad en cualquier sesión de tratamiento. La mejora clínica en el tono muscular generalmente ocurre dentro de las dos semanas posteriores al tratamiento y el efecto máximo se observa de cuatro a seis semanas después del tratamiento. En estudios clínicos, los pacientes fueron reinyectados en intervalos de 12 a 16 semanas. El grado de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede requerir modificaciones en la dosis de BOTOX® y en los músculos que se inyectarán.

La Tabla 3 a continuación tiene por objeto proporcionar pautas de dosificación para la inyección de BOTOX® en el tratamiento de la espasticidad focal.

Tabla 3: Pautas de dosificación para la inyección de BOTOX® en el tratamiento de la espasticidad focal

Músculo	Dosificación total; Número de puntos
Miembro superior	
Bíceps braquial	100 - 200 U; hasta 4 puntos
Flexor profundo de los dedos	15 - 50 U; 1 - 2 puntos
Flexor superficial de los dedos	15 - 50 U; 1 - 2 puntos
Flexor radial del carpo	15 - 60 U; 1 - 2 puntos
Flexor cubital del carpo	10 - 50 U; 1 - 2 puntos
Aductor del pulgar	20 U; 1 - 2 puntos
Flexor largo del pulgar	20 U; 1 - 2 puntos
Extremidades inferiores	
Tibial posterior	70 - 100 U; 1 - 2 puntos
Sóleo	80 - 125 U; 1 - 2 puntos
Flexor largo del dedo gordo	50 U; 2 puntos
Flexor corto / largo de los dedos	50 - 100 U; 2 - 4 puntos
Gastrocnemio medial / lateral	50 - 200 U; 2- 4 puntos

Se debe usar una aguja de calibre 27 o 30 con una longitud de aguja adecuada para llegar a los músculos objetivo. Para la espasticidad focal, las técnicas de localización incluyen electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica.

Múltiples sitios de inyección pueden permitir que BOTOX® tenga un contacto más uniforme con las áreas de inervación del músculo y puede ser especialmente útil en músculos más grandes.

Distonía cervical (tortícolis espasmódica)

La dosificación debe adaptarse al paciente individual en función de la posición de la cabeza y el cuello del paciente, la localización del dolor, la hipertrofia muscular, el peso corporal del paciente y la respuesta del paciente.

Los sitios de inyección múltiples permiten que BOTOX® tenga un contacto más uniforme con las áreas de inervación del músculo distónico y son especialmente útiles en músculos más grandes. El número óptimo de puntos de inyección depende del tamaño del músculo que se va a denervar químicamente. El tratamiento de la distonía cervical normalmente puede incluir, entre otros, la inyección de BOTOX® en el músculo esternocleidomastoideo, elevador de la escápula, escaleno, esplenio de la cabeza y/o músculo trapecio.

Se debe usar una aguja de calibre 25, 27 o 30 para los músculos superficiales y una aguja de la longitud adecuada para la musculatura más profunda. Para la distonía cervical, puede ser útil la localización de los músculos afectados con guía electromiográfica.

La Tabla 4 a continuación tiene por objeto proporcionar pautas de dosificación para la inyección de BOTOX® en el tratamiento de la distonía cervical.

Tabla 4: Pautas de dosificación para la inyección de BOTOX® en el tratamiento de la distonía cervical

Clasificación de la distonía cervical	Grupos de músculos	Dosificación total; Número de puntos
Tipo I	Esternocleidomastoideo Elevador de la escápula	50 - 100 U; al menos 2 puntos 50 U; 1 - 2 puntos

Cabeza girada hacia el lado de la elevación del hombro	Escaleno Esplenio de la cabeza Trapecio	25 - 50 U; 1 - 2 puntos 25 - 75 U; 1 - 3 puntos 25 - 100 U; 1 - 8 puntos
Tipo II Solo rotación de la cabeza	Esternocleidomastoideo	25 - 100 U; al menos 2 puntos si administra > 25 U
Tipo III Cabeza inclinada hacia el lado de la elevación del hombro	Esternocleidomastoideo Elevador de la escápula Escaleno Trapecio	25 - 100 U; en el borde posterior; al menos 2 puntos si se administra > 25 U 25 - 100 U; al menos 2 puntos 25 - 75 U; al menos 2 puntos 25 - 100 U; 1 - 8 puntos
Tipo IV Espasmo muscular cervical posterior bilateral con elevación de la cara	Esplenio de la cabeza y del cuello	50 - 200 U; 2 - 8 puntos, tratar de manera bilateral

Esta información se proporciona como guía para la inyección inicial. La extensión de la hipertrofia muscular y los grupos de músculos involucrados en la postura distónica pueden cambiar con el tiempo, lo que requiere alteraciones en la dosis de toxina y los músculos que se inyectarán. La dosis exacta y los lugares de inyección deben individualizarse para cada paciente.

La mejoría clínica generalmente ocurre dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. El beneficio clínico máximo generalmente ocurre aproximadamente seis semanas después de la inyección. No se recomiendan intervalos de tratamiento de menos de dos meses. La duración del efecto terapéutico informado en los ensayos clínicos mostró una variación sustancial (de 2 a 32 semanas), con una duración típica de aproximadamente 12 a 16 semanas, dependiendo de la respuesta y la enfermedad individual del paciente.

La Tabla 5 a continuación muestra la dosis mediana de BOTOX® inyectada por músculo en un estudio clínico en el que el médico determinó la dosis en función de la presentación del paciente individual con distonía cervical.

Tabla 5: Dosis mediana de BOTOX® inyectada por músculo en un estudio clínico

Músculo(s)	Rango de medianas* (U)	Dosis mínima - máxima, U/músculo**
Esternocleidomastoideo	50	15-190
Trapecio	50-60	5-200
Elevador de la escápula	50	10-180
Esplenio de la cabeza/del cuello	90	10-240
Escaleno	40	5-90

* Se dieron dos medianas: para aquellos pacientes que recibieron un ciclo de inyección (n=121) y para aquellos pacientes que recibieron dos ciclos de inyección (n=90). Cuando solo se da un número, las medianas fueron las mismas para ambos grupos de pacientes.

** Limitar la dosis inyectada en el músculo esternocleidomastoideo a menos de 100 U puede disminuir la aparición de disfagia (ver **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**).

En ensayos clínicos controlados iniciales para establecer la seguridad y la eficacia para la distonía cervical, las dosis de BOTOX® oscilaron entre 140 y 280 U. En estudios más recientes, las dosis oscilaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Al igual que con cualquier tratamiento farmacológico, la dosificación inicial debe comenzar con la dosis eficaz más baja.

En general, no debe superarse una dosis total de 360 U cada dos meses para el tratamiento de la distonía cervical. El tiempo de retratamiento variará entre pacientes, sin embargo, los datos de estudios clínicos controlados indican que los síntomas pueden comenzar a reaparecer aproximadamente entre 8 y 10 semanas después de la inyección (ver **Ensayos clínicos**).

Deben administrarse dosis repetidas cuando el efecto clínico de una inyección anterior disminuya, aunque generalmente no más frecuentemente que cada dos meses. No se recomiendan las inyecciones de “refuerzo”.

Hiperhidrosis primaria de las axilas

Para el tratamiento de la hiperhidrosis, 100 U de BOTOX® deben reconstituirse con 4,0 ml de cloruro de sodio estéril sin preservantes al 0,9 % para inyección. Para cada axila, se deben inyectar 50 U de BOTOX® (2,0 ml) por vía intradérmica y distribuir las uniformemente en 10 a 15 sitios con una separación aproximada de 1 a 2 cm dentro del área hiperhidrótica. Para el tratamiento de la hiperhidrosis se debe utilizar una aguja de calibre 30. El área hiperhidrótica se puede definir utilizando técnicas de tinción estándar (p. ej., prueba de almidón con yodo de Minor). Cada dosis se inyecta a una profundidad de aproximadamente 2 mm y en un ángulo de 45 grados con respecto a la superficie de la piel con el lado biselado hacia arriba para minimizar las fugas y garantizar que las inyecciones permanezcan intradérmicas. Las inyecciones repetidas para la hiperhidrosis axilar deben administrarse cuando los efectos de la inyección anterior desaparezcán. Sin embargo, no se recomienda repetir las inyecciones a intervalos de menos de cuatro meses.

Disfonía espasmódica

Los pacientes con disfonía espasmódica deben ser tratados por médicos expertos en anatomía y fisiología de la laringe y contar con instalaciones para endoscopia nasal y también inyecciones guiadas electromiográficamente. El procedimiento debe llevarse a cabo en un centro equipado para manejar posibles complicaciones agudas como el estridor reflejo. El programa de tratamiento debe individualizarse para cada paciente en cada sesión de tratamiento. El efecto máximo generalmente se observa dentro de los 7 días posteriores a la inyección.

BOTOX® (100 U/vial) debe reconstituirse con 4,0 a 5,0 mL de solución salina estéril sin preservantes al 0,9 %, lo que da una concentración final de 2,0 a 2,5 U por 0,1 mL. Es habitual comenzar con una dosis estándar de 1,0-2,5 U en 0,1 mL de BOTOX® a cada músculo tiroaritenosoide en la disfonía espasmódica aductora y posteriormente variar la dosis alterando la concentración según los requerimientos del paciente y la respuesta a la terapia. Un paciente ocasional requerirá 3,0 U por cuerda vocal y muchos pacientes a lo largo de los años han reducido su dosis, incluso hasta 0,2 U por cuerda vocal. Por lo general, se recomiendan las inyecciones bilaterales, pero un paciente ocasional se beneficiará de las inyecciones unilaterales, a veces alternando entre los lados con cada tratamiento posterior.

En la disfonía espasmódica abductora, generalmente se inyectan 2,0-5,0 U de BOTOX® unilateralmente en un músculo cricoaritenosoide posterior a través de un abordaje lateral retrocricoideo, supracricoideo o transcricoideo.

La inyección generalmente se realiza en posición supina con una pequeña almohada debajo de los hombros para mejorar la exposición laríngea. Para la disfonía espasmódica aductora, se identifican los puntos de referencia de la superficie laríngea, incluidos los cartílagos tiroideos y cricoides y, en particular, el pequeño espacio de la membrana cricotiroidea. La identificación de los puntos de referencia es una parte crítica de este procedimiento y, a veces, esto puede ser difícil en personas con cuellos gruesos.

En la disfonía espasmódica aductora, la aguja de registro EMG se avanza en la línea media a través de la membrana cricotiroidea, dirigiendo la aguja rostralmente y aproximadamente 30° lateralmente hacia el músculo tiroaritenosoide previsto. Para un procedimiento bilateral, la aguja se dirige hacia el músculo contralateral correspondiente. Una vez dentro del músculo, la actividad de inserción del EMG es audible y la colocación puede confirmarse haciendo que el paciente fonee una "e". Una vez confirmada la colocación de la aguja, se inyecta la cantidad deseada de BOTOX® en 0,1 mL.

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se debe realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea glótica. Por lo general, el músculo cricoaritenoso posterior (PCA) en el lado más activo se elige para la terapia. Se debe utilizar un abordaje retrocricoideo mediante el cual la aguja de inyección, que contiene 2,0-5,0 U de BOTOX® en 0,1 ml, se dirige hacia el músculo PCA de forma curva al nivel del cartílago cricoideo para que quede detrás de la laringe. La laringe se puede rotar lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente olfatea intensamente para activar el músculo cricoaritenoso posterior, lo que da como resultado un patrón de interferencia EMG característico. Luego se inyecta BOTOX®. Solo se recomiendan inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación de qué músculo PCA tratar en cualquier sesión de inyección se determina mediante revisión endoscópica. Las sesiones de tratamiento se realizan solo cuando el cordón no inyectado tiene suficiente movimiento para protegerlo del estridor en caso de que el cordón inyectado se quede inmóvil. Un paciente ocasional con disfonía espasmódica abductora tendrá una mayor actividad del cricóticoideo, músculo que también puede ser evaluado por EMG y también puede beneficiarse de inyecciones suplementarias en este músculo.

Hasta la fecha solo ha habido un informe de un paciente que desarrolló resistencia a las inyecciones, con desarrollo de anticuerpos neutralizantes, probablemente porque las dosis utilizadas son muy pequeñas en comparación con otras indicaciones.

Líneas faciales superiores (líneas glabellares, patas de gallo y líneas de la frente)

Dado que los niveles de dosis óptimos y el número de puntos de inyección por músculo pueden variar entre los pacientes, se deben establecer regímenes de dosificación individuales. El volumen de inyección recomendado por sitio de inyección es de 0,1 ml.

Líneas glabellares

BOTOX® debe reconstituirse con solución salina estéril sin preservantes al 0,9 % (100 U/2,5 ml) e inyectarse con una aguja estéril de calibre 30. Se administra un volumen de 0,1 ml (4 U) en cada uno de los 5 sitios de inyección, 2 inyecciones en cada músculo corrugador y 1 inyección en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.

Para reducir la complicación de la ptosis, debe evitarse la inyección cerca del músculo elevador del párpado superior, particularmente en pacientes con complejos depresores de la ceja más grande. Las inyecciones de corrugador medial deben colocarse al menos 1 cm por encima del reborde supraorbitario óseo.

La mejora de la severidad de las líneas glabellares generalmente ocurre dentro de una semana después del tratamiento. El efecto se demostró hasta por 4 meses.

Patatas de gallo

BOTOX® debe inyectarse bilateralmente en 3 sitios en la cara lateral del orbicularis oculi (es decir, un total de 6 inyecciones), donde se ven la mayoría de las líneas cuando se fuerza una sonrisa. En general, se recomiendan 2-6 U por sitio de inyección a una profundidad de 2-3 mm, para una dosis total de 618 U por lado.

Las inyecciones deben realizarse al menos 1 cm fuera de la órbita ósea, no medial a la línea vertical a través del canto lateral y no cerca del margen inferior del cigoma.

Líneas de la frente

BOTOX® debe inyectarse por vía intramuscular en cada uno de los 4 sitios de inyección en el músculo frontal. En general, se recomiendan de 2 a 6 U por lugar de inyección cada 1 a 2 cm a ambos lados del pliegue profundo de la frente, para una dosis total de 8 a 24 U.

Las inyecciones deben estar al menos 2-3 cm por encima de la ceja para reducir el riesgo de ptosis de la ceja

Técnica de dilución

Es una buena práctica realizar la reconstitución del vial y la preparación de la jeringa sobre toallas de papel forradas con plástico para atrapar cualquier derrame. Para reconstituir la inyección de BOTOX[®] secado al vacío, use solución salina normal estéril sin preservantes; El diluyente recomendado es la inyección de cloruro de sodio al 0,9 % p/v. Extraiga la cantidad adecuada de diluyente en la jeringa del tamaño adecuado. Dado que BOTOX[®] se desnaturaliza por burbujeo o agitación violenta similar, inyecte suavemente el diluyente en el vial. Deseche el vial si el vacío no introduce el diluyente en el vial. Registre la fecha y la hora de la reconstitución en el espacio de la etiqueta. BOTOX[®] debe administrarse dentro de las 24 horas posteriores a la reconstitución en el vial.

Durante este período de tiempo, BOTOX[®] reconstituido debe almacenarse en un refrigerador (entre 2°C y 8°C). El BOTOX[®] reconstituido debe ser transparente, de incoloro a ligeramente amarillo y libre de partículas. Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración y siempre que la solución y el envase lo permitan.

Tabla 6: Tabla de dilución para viales de 50 U, 100 U y 200 U

Diluyente agregado (inyección de cloruro de sodio al 0.9 %)	Vial de 50 U	Vial de 100 U	Vial de 200 U
	Dosis resultantes (U/0.1 ml)	Dosis resultantes (U/0.1 ml)	Dosis resultantes (U/0.1 ml)
0.5 ml	10	20	40
1 ml	5	10	20
2 ml	2.5	5	10
4 ml	1.25	2.5	5
5 ml	N/A	2	4
8 ml	N/A	1.25	2.5
10 ml	N/A	1	2

Nota: Estas diluciones 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 mayor o menor de 0,05 ml (50 % de disminución de la dosis) a 0,15 ml (50 % de aumento de la dosis).

Para conocer la técnica de reconstitución de las inyecciones intradetrusor para la hiperactividad neurogénica del detrusor, consulte la sección **4.2 Posología y forma de administración**; subsección **Hiperactividad Neurogénica del Detrusor**.

Falta de respuesta

En ausencia del efecto deseado después de la primera sesión de tratamiento, es decir, sin una mejoría clínica significativa desde el inicio un mes después de la inyección, se deben considerar las siguientes acciones:

- Análisis de posibles causas de falta de efecto, p. selección inadecuada de los músculos a inyectar; dosis insuficiente; mala técnica de inyección; músculos inaccesibles a la inyección; anomalías estructurales subyacentes, como contracturas musculares o trastornos óseos; debilidad relativa de los músculos antagonistas; cambio en el patrón de afectación muscular; percepción del beneficio del paciente en comparación con los resultados iniciales; almacenamiento o reconstitución inadecuados; y/o formación de anticuerpos neutralizantes de toxinas.
- Reevaluación de la adecuación del tratamiento con toxina botulínica tipo A.

Para la segunda sesión de tratamiento, en ausencia de efectos indeseables después de la primera sesión de tratamiento, el médico debe considerar lo siguiente:

- ajustar la dosis, teniendo en cuenta el análisis del fracaso del tratamiento anterior;
- uso de la guía EMG según corresponda; y
- mantener un intervalo de tres meses entre las dos sesiones de tratamiento.

En caso de fracaso del tratamiento o disminución del efecto después de inyecciones repetidas, se deben considerar métodos de tratamiento alternativos teniendo en cuenta los ajustes de dosis y el objetivo de las inyecciones.

Un anticuerpo neutralizante se define como un anticuerpo que inactiva la actividad biológica de la toxina. En general, la proporción de pacientes que pierden su respuesta a la terapia con toxina botulínica y tienen niveles demostrables de anticuerpos neutralizantes es inferior al 5 %, aunque en un estudio de parálisis cerebral juvenil a largo plazo, de 117 pacientes tratados con BOTOX[®], se detectaron anticuerpos en 33/117 (28%) a los 27 o 39 meses. Treinta y uno de estos 33 habían respondido, 19/31 (6%) continuaron respondiendo, con 7/31 (2%) convirtiéndose en no respondedores y no hay datos disponibles para 5/31.

En los estudios fundamentales, ninguno de los 615 pacientes con vejiga hiperactiva (OAB) con muestras analizadas desarrolló la presencia de anticuerpos neutralizantes contra BOTOX[®]. Según los dos estudios fundamentales y un estudio de extensión abierto, las muestras analizadas de pacientes mostraron que no se desarrollaron anticuerpos neutralizantes en ninguno de los 954 pacientes (0,0 %) que habían recibido dosis de BOTOX[®] 100 U. Solo 3 de 260 pacientes (1,2 %) desarrollaron anticuerpos neutralizantes después de recibir posteriormente al menos una dosis de BOTOX[®] 150 U (la dosis de BOTOX[®] de 150 U no es la dosis recomendada para la indicación de VH), de los cuales uno de estos tres pacientes continuó para experimentar un beneficio clínico (≥ 50 % de reducción desde el inicio del estudio en los episodios de incontinencia urinaria).

En los estudios pivotaes (300 U y 200 U), ninguno de los 475 pacientes con hiperactividad neurogénica del detrusor (NDO) con muestras analizadas desarrolló la presencia de anticuerpos neutralizantes. En pacientes con muestras analizadas en el programa de desarrollo de fármacos (incluido el estudio de extensión abierto), se desarrollaron anticuerpos neutralizantes en 3 de 300 pacientes (1,0 %) después de recibir solo dosis de BOTOX[®] 200 U y 5 de 258 pacientes (1,9 %) después de recibiendo al menos una dosis de 300 U (la dosis de BOTOX[®] de 300 U no es la dosis recomendada para la indicación NDO). Cuatro de estos ocho pacientes continuaron experimentando un beneficio clínico (~ 50% o más de reducción desde el inicio del estudio en los episodios de incontinencia urinaria).

Los factores críticos para neutralizar la producción de anticuerpos son la frecuencia y la dosis de inyección. Puede observarse tolerancia en algunos pacientes tratados con más frecuencia que cada tres meses. El potencial de formación de anticuerpos neutralizantes puede minimizarse inyectando la dosis efectiva más baja administrada en los intervalos más largos posibles entre inyecciones (los intervalos de inyección no deben ser más frecuentes que tres meses). La dosis máxima no debe excederse en ningún período de dos meses para pacientes adultos con espasticidad y pacientes con distonía cervical. En el tratamiento de pacientes pediátricos, la dosis acumulada máxima generalmente no debe exceder las 8 U/kg, hasta un máximo de 300 U, en un intervalo de 3 meses.

Debe ocurrir más de un curso de tratamiento ineficaz antes de clasificar a un paciente como no respondedor, porque hay pacientes que continúan respondiendo a la terapia a pesar de la presencia de anticuerpos neutralizantes.

4.3 CONTRAINDICACIONES

El complejo de neurotoxina purificada BOTOX[®] (toxina botulínica tipo A) está contraindicado en personas con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los ingredientes de la formulación.

BOTOX[®] está contraindicado en pacientes con miastenia grave o síndrome de Eaton Lambert.

BOTOX[®] está contraindicado en presencia de infección en los sitios de inyección propuestos.

Disfunción de la vejiga

La inyección intradetrusor de BOTOX® está contraindicada en pacientes que tienen una infección del tracto urinario y en pacientes con retención urinaria aguda que no son cateterizados de forma rutinaria.

Debido al riesgo de retención urinaria, la inyección intradetrusor de BOTOX® también está contraindicada en pacientes que no desean o no pueden iniciar el cateterismo posterior al tratamiento, si es necesario (ver **Ensayos clínicos**).

4.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Falta de intercambiabilidad entre los productos de toxina botulínica

DEBIDO A LA FALTA DE UNA UNIDAD INTERNACIONAL, BOTOX® NO ES TERAPÉUTICAMENTE EQUIVALENTE A NINGÚN OTRO PREPARADO DE TOXINA BOTULÍNICA TIPO A. LAS POTENCIAS DE BOTOX® Y OTRAS PREPARACIONES DE TOXINA BOTULÍNICA TIPO A SE BASAN EN DIFERENTES MÉTODOS DE ENSAYO. ANTE ESTA FALTA DE ARMONIZACIÓN DE LOS SISTEMAS DE UNIDADES PARA LA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A, SE REQUIERE EXTREMA PRECAUCIÓN EN CASO DE SER NECESARIO SUSTITUIR LA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A DE UNA COMPAÑÍA FARMACÉUTICA POR OTRA. SE DESCONOCE EL EFECTO DE ADMINISTRAR DIFERENTES SEROTIPOS DE NEUROTOXINA BOTULÍNICA AL MISMO TIEMPO O CON VARIOS MESES DE DIFERENCIA. LA DEBILIDAD NEUROMUSCULAR EXCESIVA PUEDE SER EXACERBADA POR LA ADMINISTRACIÓN DE OTRA TOXINA BOTULÍNICA ANTES DE LA RESOLUCIÓN DE LOS EFECTOS DE UNA TOXINA BOTULÍNICA ADMINISTRADA ANTERIORMENTE.

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 son consistentes con el mecanismo de acción de la toxina botulínica, se han notificado horas o semanas después de la inyección y pueden incluir debilidad muscular, ptosis, diplopía, visión borrosa, debilidad facial, trastornos del habla y la deglución, estreñimiento, neumonía por aspiración, dificultad para respirar, y depresión respiratoria. El riesgo de síntomas es probablemente mayor en niños tratados por espasticidad, pero estos síntomas también pueden ocurrir en pacientes que tienen afecciones subyacentes y comorbilidades que los predispondrían a estos síntomas, incluidos los adultos tratados por espasticidad y otras afecciones y que reciben tratamiento con dosis altas. Las dificultades para tragar y respirar pueden poner en peligro la vida y ha habido informes de muerte. Aconseje a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata si se presenta cualquiera de estos síntomas.

Trastornos neuromusculares preexistentes

Las personas con enfermedades neuropáticas motoras periféricas (p. ej., esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía motora) solo deben recibir BOTOX® con extrema precaución. Los pacientes con trastornos de la unión neuromuscular pueden tener un mayor riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos que incluyen disfagia grave y compromiso respiratorio debido a las dosis típicas de eficacia (ver Ensayos clínicos).

BOTOX®. La literatura médica publicada ha informado casos raros de administración de toxina botulínica a pacientes con trastornos de la unión neuromuscular conocidos o no reconocidos en los que los pacientes han mostrado una sensibilidad extrema a los efectos sistémicos de las dosis clínicas típicas. En algunos de estos casos, la disfagia ha durado varios meses y ha requerido la colocación de una sonda de alimentación gástrica. Cuando se exponen a dosis muy altas, los pacientes con trastornos neurológicos, p. la parálisis cerebral pediátrica o la espasticidad del adulto también pueden tener un mayor riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos.

Reacciones hipersensibles

Rara vez se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y/o inmediatas, como anafilaxia y enfermedad del suero, así como otras manifestaciones de hipersensibilidad, como urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones se han informado después del uso de BOTOX® solo o junto con otros productos asociados con reacciones similares. Si ocurre tal reacción, se debe interrumpir la inyección adicional e instituir inmediatamente la terapia médica apropiada. Se informó un caso fatal de anafilaxia en el que el paciente murió después de que se le inyectó BOTOX® inadecuadamente diluido con 5 ml de lidocaína al 1%. El papel causal de BOTOX®, lidocaína o ambos no se puede determinar de forma fiable.

No se deben exceder las dosis y frecuencias de administración recomendadas para BOTOX® (ver **4.2 Dosis y forma de administración**).

Inmunogenicidad

La formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina botulínica tipo A puede reducir la eficacia del tratamiento con BOTOX® al inactivar la actividad biológica de la toxina. Los factores críticos para la formación de anticuerpos neutralizantes no han sido bien caracterizados. El potencial de formación de anticuerpos puede minimizarse inyectando la dosis efectiva más baja administrada en los intervalos más largos posibles entre inyecciones.

Sistema cardiovascular

Ha habido informes de eventos adversos luego de la administración de BOTOX® que involucran el sistema cardiovascular, incluyendo arritmia e infarto de miocardio, algunos con desenlaces fatales. Algunos de estos pacientes tenían factores de riesgo, incluida la enfermedad cardiovascular preexistente. La relación exacta de estos eventos con BOTOX® no se ha establecido definitivamente y Allergan Australia Pty Ltd seguirá controlándola.

General

El uso seguro y eficaz de BOTOX® depende del almacenamiento adecuado del producto, la selección de la dosis correcta y las técnicas adecuadas de reconstitución y administración. Los médicos que administran BOTOX® deben estar familiarizados con la anatomía relevante del área involucrada y con cualquier alteración de la anatomía debido a procedimientos quirúrgicos previos. Se debe tener cuidado al inyectar cerca de estructuras anatómicas vulnerables y se debe evitar la inyección directa en estas estructuras.

Se informaron eventos adversos graves, incluidos desenlaces fatales, en pacientes que habían recibido BOTOX® inyectado directamente en las glándulas salivales, la región oro-lingual-faríngea, el esófago y el estómago. Algunos pacientes tenían disfagia preexistente o debilidad significativa. Se ha informado neumotórax asociado con el procedimiento de inyección después de la administración de BOTOX® cerca del tórax y, por lo tanto, se requiere extrema precaución al inyectar en esta área. Se recomienda precaución cuando se inyecta cerca del pulmón, particularmente en los vértices. Una comprensión de las técnicas electromiográficas estándar puede ser útil para el tratamiento del espasmo hemifacial, la distonía cervical (tortícolis espasmódica) y para el tratamiento de la deformidad del pie equino dinámico debido a la espasticidad en pacientes con parálisis cerebral juvenil.

Se debe tener precaución cuando se usa BOTOX[®] en presencia de inflamación en el(los) sitio(s) de inyección propuesto(s) o cuando hay debilidad excesiva o atrofia en los músculos objetivo.

Al igual que con cualquier inyección, se pueden producir lesiones relacionadas con el procedimiento. Una inyección puede provocar infección y dolor localizados, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema y/o sangrado/moretones. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han resultado en respuestas vasovagales, que incluyen hipotensión sintomática transitoria y síncope.

Convulsiones

Se han informado convulsiones de nueva aparición o recurrentes, típicamente en pacientes que están predispuestos a experimentar estos eventos. No se ha establecido la relación exacta de estos eventos con la inyección de BOTOX[®]. Los informes en niños fueron predominantemente de pacientes con parálisis cerebral tratados por espasticidad.

Albúmina humana

Este producto contiene albúmina sérica humana, un derivado de la sangre humana. Basado en procesos efectivos de detección de donantes y fabricación de productos, conlleva un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. Un riesgo teórico de transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) también se considera extremadamente remoto. Nunca se han identificado casos de transmisión de enfermedades virales o CJD para la albúmina.

Disfunción de la vejiga

La administración intradetrusor de BOTOX[®] solo debe ser realizada por un urólogo/uroginecólogo que haya sido entrenado en esta técnica altamente especializada o por un urólogo/uroginecólogo bajo la supervisión directa de un urólogo/uroginecólogo que haya sido entrenado.

Se debe tener la precaución médica adecuada al realizar una cistoscopia.

En pacientes que no están cateterizados, BOTOX[®] puede disminuir su capacidad para vaciar completamente la vejiga debido al modo de acción farmacológico sobre las contracciones del detrusor. Por lo tanto, el volumen de orina residual posterior a la micción debe evaluarse dentro de las 2 semanas posteriores al tratamiento y periódicamente según sea médicamente apropiado hasta 12 semanas en estos pacientes. Se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico si experimentan dificultades para orinar, ya que puede ser necesario un cateterismo. Los pacientes que desarrollan un aumento en la orina residual posmiccional y/o los pacientes que comienzan a cateterizarse pueden tener un mayor riesgo de desarrollar infecciones del tracto urinario. Los pacientes que no están cateterizando deben ser conscientes de esto antes de tratamiento.

Los pacientes que no son cateterizados y que posteriormente desarrollan un aumento clínicamente relevante en la orina residual posmiccional, pueden necesitar comenzar a cateterizarse para lograr la eficacia deseada (ver **Ensayos clínicos**).

Vejiga hiperactiva

Retención urinaria

En ensayos doble ciego controlados con placebo en pacientes con vejiga hiperactiva (OAB), la proporción de sujetos que iniciaron un cateterismo intermitente limpio (CIC) por retención urinaria después del tratamiento con BOTOX[®] o placebo se muestra en la Tabla 7 a continuación. También se muestra la duración del cateterismo posterior a la inyección para aquellos que desarrollaron retención urinaria.

Tabla 7: Proporción de pacientes cateterizados por retención urinaria y duración del cateterismo después de una inyección en ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo en OAB

<i>Timepoint</i>	BOTOX® 100 U (n = 552)	Placebo (n = 542)
Proporción de pacientes que se someten a cateterización para la retención urinaria		
En cualquier momento durante el ciclo completo de tratamiento	6.5% (n=36)	0.4% (n=2)
Duración de la cateterización para la retención urinaria (días)		
Mediana	63	11
Mín., Máx.	1, 214	3, 18

Los pacientes con diabetes mellitus tratados con BOTOX® tenían más probabilidades de desarrollar retención urinaria que aquellos sin diabetes, como se muestra en la Tabla 8 a continuación.

Tabla 8: proporción de pacientes que experimentaron retención urinaria después de una inyección en ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo en OAB según antecedentes de diabetes mellitus

	Pacientes con diabetes		Pacientes sin diabetes	
	BOTOX® 100 U (n = 81)	Placebo (n = 69)	BOTOX® 100 U (n = 526)	Placebo (n = 516)
Retención urinaria	12.3% (n=10)	0	6.3% (n=33)	0.6% (n=3)

Infeción del tracto urinario

BOTOX® aumenta la incidencia de infección del tracto urinario (ITU) (ver **4.8 Efectos adversos (Efectos indeseables)**). Los ensayos clínicos para la vejiga hiperactiva excluyeron a los pacientes con más de 2 ITU en los últimos 6 meses y a los que tomaban antibióticos de forma crónica debido a ITU recurrentes. El uso de BOTOX® para el tratamiento de la vejiga hiperactiva en tales pacientes y en pacientes con múltiples infecciones urinarias recurrentes durante el tratamiento solo debe considerarse cuando es probable que el beneficio supere el riesgo potencial.

Uso en hombres

Los estudios pivotaes en vejiga hiperactiva no fueron potenciados para un análisis de subgrupos basado en el género, sin embargo, se demostró una interacción de tratamiento por género estadísticamente significativa. No se demostró ningún beneficio estadísticamente significativo en los hombres para la frecuencia de la incontinencia o en la Escala de beneficios del tratamiento (ver **Ensayos clínicos**). En los hombres, el 12,2 % de la población general del estudio, la incontinencia media se redujo en 0,42 episodios por día (por diferencia de medias de MC) en relación con el placebo (p=0,612) desde un valor inicial de 5,6 episodios por día, mientras que en las mujeres se redujo en 2,0 episodios (p<0,001). La proporción de hombres que sintieron que el tratamiento había llevado a una mejoría en la Escala de beneficios del tratamiento fue ~40 % (p = 0,060), siendo la proporción atribuible del 15 % (después de restar la respuesta al placebo del 25 %). Aproximadamente el 60% de los hombres que recibieron BOTOX® para la vejiga hiperactiva sintieron que su condición no cambió o empeoró después del tratamiento. Los hombres que estén considerando BOTOX® para la vejiga hiperactiva deben ser conscientes de los resultados específicos de género, incluido el riesgo potencial de infecciones del tracto urinario (BOTOX® 9,5 % frente a placebo 2,6 %) y retención urinaria (BOTOX® 7,9 % frente a placebo 1,3 %).

Los hombres con vejiga hiperactiva y signos o síntomas de obstrucción urinaria no deben recibir tratamiento con BOTOX®.

Consulte la sección **4.8 Efectos adversos (Efectos indeseables)**; subsección General para debilidad local o debilidad de los músculos adyacentes.

Hiperactividad del detrusor neurogénico

En estos pacientes, podría ocurrir disreflexia autonómica asociada con el procedimiento, lo que puede requerir tratamiento médico inmediato.

Los datos de seguridad y eficacia controlados con placebo se limitan a un ciclo.

En pacientes que no son cateterizados, BOTOX® puede disminuir su capacidad para vaciar completamente la vejiga, por lo tanto, el volumen de orina residual posterior a la micción debe evaluarse dentro de las 2 semanas posteriores al tratamiento y periódicamente, según corresponda desde el punto de vista médico, hasta 12 semanas en estos pacientes. Los pacientes que no están cateterizando y que posteriormente desarrollan un aumento clínicamente relevante en la orina residual posmiccional, pueden necesitar comenzar a cateterizarse. Dichos pacientes también pueden tener un mayor riesgo de desarrollar infecciones del tracto urinario. Los pacientes que no están cateterizando deben ser conscientes de esto antes del tratamiento.

Blefaroespasma

La reducción del parpadeo después de la inyección de BOTOX® en el músculo orbicular puede provocar exposición de la córnea, defecto epitelial persistente y ulceración de la córnea, especialmente en pacientes con trastornos del VII par craneal. Debido a este efecto, se produjo un caso de perforación corneal en un ojo afáquico que requirió un injerto corneal. Se debe realizar una prueba cuidadosa de la sensibilidad corneal en ojos previamente operados, evitar la inyección en el área del párpado medio inferior para evitar el ectropión y un tratamiento vigoroso de cualquier defecto epitelial. Esto puede requerir gotas protectoras, ungüentos, lentes de contacto blandos terapéuticos o el cierre del ojo con parches u otros medios.

Como resultado de la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica, se debe tener precaución al tratar a pacientes con riesgo de glaucoma de ángulo cerrado, incluidos pacientes con ángulos anatómicamente estrechos. Muy raramente se ha notificado glaucoma agudo de ángulo cerrado después de inyecciones periorbitales de toxina botulínica.

Estrabismo

BOTOX® es ineficaz en el estrabismo paralítico crónico excepto para reducir la contractura del antagonista junto con la reparación quirúrgica. La eficacia del tratamiento con BOTOX® en desviaciones superiores a 50 dioptrías prismáticas, en el estrabismo restrictivo, en el síndrome de Duane con debilidad del recto lateral y en el estrabismo secundario causado por una sobre recesión quirúrgica previa del antagonista es dudosa. Para mejorar la eficacia, pueden ser necesarias múltiples inyecciones a lo largo del tiempo.

Durante la administración de BOTOX® para el tratamiento del estrabismo, se han producido hemorragias retrobulbares suficientes para comprometer la circulación retiniana debido a la penetración de la aguja en la órbita. Se recomienda que los instrumentos apropiados para examinar y descomprimir la órbita estén accesibles. También se han producido penetraciones oculares (globo) por agujas. Debe estar disponible un oftalmoscopio para diagnosticar esta condición. Inducir la parálisis en uno o más músculos extraoculares puede producir desorientación espacial, visión doble o apuntar al pasado. Cubrir el ojo afectado puede aliviar estos síntomas.

Espasticidad

BOTOX® es un tratamiento de la espasticidad focal que solo se ha estudiado en asociación con los regímenes estándar habituales de atención y no pretende reemplazar estas modalidades de tratamiento. No es probable que el tratamiento con BOTOX® sea efectivo para mejorar el rango de movimiento en una articulación afectada por una contractura fija conocida.

Es necesaria la identificación de los objetivos del tratamiento y el examen clínico para identificar los músculos específicos que causan la espasticidad, y el uso de electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica puede facilitar la precisión de las inyecciones de BOTOX®.

Ha habido informes espontáneos raros de muerte a veces asociada con neumonía por aspiración en niños con parálisis cerebral grave después del tratamiento con toxina botulínica. Se debe tener precaución al tratar a pacientes pediátricos que tienen una debilidad neurológica significativa, disfagia o antecedentes recientes de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

BOTOX[®] no debe usarse para el tratamiento de la espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes adultos después de un accidente cerebrovascular si no se espera que la reducción del tono muscular resulte en una mejor función (p. ej., mejora en la marcha) o una mejora de los síntomas (p. ej., reducción del dolor) o para facilitar la atención.

Se debe tener precaución al tratar a pacientes adultos con espasticidad posterior a un accidente cerebrovascular que pueden tener un mayor riesgo de caída.

BOTOX[®] debe usarse con precaución para el tratamiento de la espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes de edad avanzada después de un accidente cerebrovascular con comorbilidad significativa y el tratamiento solo debe iniciarse si se considera que el beneficio del tratamiento supera el riesgo potencial.

Distonía cervical (tortícolis espasmódica)

Disfagia y dificultades para respirar

El tratamiento con BOTOX[®] y otros productos de 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 están involucrados en la respiración o la deglución. Cuando ocurren efectos a distancia, pueden estar involucrados músculos respiratorios adicionales. Se han notificado muertes como complicación de la disfagia grave después del tratamiento con toxina botulínica. La disfagia puede persistir durante varios meses y requiere el uso de una sonda de alimentación para mantener una nutrición e hidratación adecuadas. La aspiración puede resultar de una disfagia severa y es un riesgo particular cuando se trata a pacientes en quienes la deglución o la función respiratoria ya están comprometidas.

El tratamiento de la distonía cervical con toxinas botulínicas puede debilitar los músculos del cuello que sirven como músculos accesorios de la ventilación. Esto puede resultar en una pérdida crítica de la capacidad respiratoria en pacientes con trastornos respiratorios que pueden haberse vuelto dependientes de estos músculos accesorios. Ha habido informes posteriores a la comercialización de dificultades respiratorias graves, incluida insuficiencia respiratoria, en pacientes con distonía cervical. Se ha informado que los pacientes con una masa muscular del cuello más pequeña y los pacientes que requieren inyecciones bilaterales en el músculo esternocleidomastoideo tienen un mayor riesgo de disfagia. Limitar la dosis inyectada en el músculo esternocleidomastoideo puede reducir la aparición de disfagia. Las inyecciones en el elevador de la escápula pueden estar asociadas con un mayor riesgo de infección de las vías respiratorias superiores y disfagia.

Los pacientes tratados con toxina botulínica pueden requerir atención médica inmediata si desarrollan problemas para tragar, hablar o trastornos respiratorios. Estas reacciones pueden ocurrir horas o semanas después de la inyección de toxina botulínica.

Hiperhidrosis primaria de las axilas

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

Disfonía espasmódica

El diagnóstico de disfonía espasmódica también debe establecerse mediante un enfoque multidisciplinario que incluya una evaluación neurológica, otorrinolaringológica y de patología del habla. La laringoscopia (preferiblemente con un endoscopio) es obligatoria durante la evaluación diagnóstica para excluir otros trastornos estructurales de la laringe que causen cualquier forma de disfonía y para observar la naturaleza de los movimientos hiperaductivos o hiperabductivos.

En general, el tratamiento de la disfonía espasmódica con inyecciones de BOTOX[®] no debe administrarse en mujeres embarazadas o lactantes. Debe evitarse en pacientes que van a someterse a una cirugía electiva que requiera anestesia general, ya que BOTOX[®] relaja las cuerdas vocales, lo que puede aumentar el riesgo de aspiración perioperatoria, etc. Se recomienda que este procedimiento lo realicen médicos debidamente capacitados en las instalaciones. preparado para manejar el estridor reflejo en caso de que ocurra en asociación con el procedimiento.

Arrugas faciales superiores (líneas de la frente, patas de gallo y líneas glabellares)

La reducción del parpadeo de la inyección de BOTOX[®] del músculo orbicular de los párpados puede conducir a la exposición de la córnea, defectos epiteliales persistentes y ulceración de la córnea, especialmente en pacientes con trastornos del nervio craneal VII. Se debe tener precaución cuando se usa el tratamiento con BOTOX[®] en pacientes que tienen una inflamación en el lugar de la inyección, marcada asimetría facial, ptosis, dermatocalasia excesiva, cicatrices dérmicas profundas, piel sebácea gruesa o la incapacidad de disminuir sustancialmente las líneas glabellares separándolas físicamente.

Migraña crónica

Debido a las dificultades para establecer un diagnóstico de migraña crónica, los pacientes que se consideren para la profilaxis de dolores de cabeza con BOTOX[®] deben ser evaluados por un neurólogo o especialista en manejo del dolor antes de recibir tratamiento con BOTOX[®]. Se ha evaluado el uso de BOTOX[®] para la profilaxis de dolores de cabeza en adultos con migraña crónica durante 3 ciclos durante 32 semanas. No se dispone de datos de seguridad o eficacia a largo plazo para esta indicación. Los pacientes que no tengan una respuesta adecuada después de 2 ciclos de tratamiento no deben continuar con el tratamiento. Los pacientes no deben recibir más de 3 ciclos de tratamiento antes de una evaluación de la necesidad de un tratamiento adicional.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de BOTOX[®] para la profilaxis de dolores de cabeza en adultos con migraña episódica (14 días de dolor de cabeza o menos por mes) o dolor de cabeza tensional.

Uso en ancianos

La experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los ancianos y los pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, generalmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación.

Vejiga hiperactiva

De 1242 pacientes en estudios clínicos controlados con placebo de BOTOX[®], el 41,4 % (n=514) tenía 65 años o más y el 14,7 % (n=182) tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en el perfil de seguridad después del tratamiento con BOTOX[®] entre pacientes de 65 años o más en comparación con pacientes más jóvenes en estos estudios, con la excepción de la infección del tracto urinario. En el grupo de placebo, la incidencia de infección del tracto urinario fue mayor en pacientes de 65 años o más en comparación con pacientes más jóvenes (15,2 % frente a 6,6 %, respectivamente). La incidencia también fue mayor en pacientes de 65 años o más que recibieron BOTOX[®] en comparación con pacientes más jóvenes (33,1 % frente a 21,2 %, respectivamente). No se observaron diferencias generales en la eficacia entre estos grupos de edad en estudios clínicos pivotaes controlados con placebo.

Tabla 9: Incidencia de infección del tracto urinario y retención urinaria según grupo de edad durante el primer tratamiento controlado con placebo, ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes con OAB

	< 65 años		65 a 74 años		≥ 75 años	
Reacciones adversas	BOTOX® 100 U (n = 344)	Placebo (n = 348)	BOTOX® 100 U (n = 169)	Placebo (n = 151)	BOTOX® 100 U (n = 94)	Placebo (n = 86)
Infección de las vías urinarias	73 (21%)	23 (7%)	51 (30%)	20 (13%)	36 (38%)	16 (19%)
Retención urinaria	21 (6%)	2 (0.6%)	14 (8%)	0 (0%)	8 (9%)	1 (1%)

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de BOTOX® en indicaciones distintas a las descritas para la población pediátrica en la sección 4.1. No se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología para indicaciones distintas a la espasticidad focal asociada con parálisis cerebral pediátrica. Los datos de seguridad disponibles actualmente por indicación se describen en las secciones 4.4 y 4.8 como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 10: Datos de seguridad actualmente disponibles por indicación

Estrabismo	12 años (consulte la sección 4.4 y 4.8)
Blefaroespasmos / espasmo hemifacial	12 años (consulte la sección 4.4 y 4.8)
Distonía cervical	16 años (consulte la sección 4.4 y 4.8)
Disfonía espasmódica	12 años (consulte la sección 4.4 y 4.8)
Espasticidad focal	2 años (consulte la sección 4.2, 4.4 y 4.8)
Hiperhidrosis primaria de la axila severa	12 años (consulte la sección 4.4 y 4.8)

Ha habido informes espontáneos raros de muerte, a veces asociada con neumonía por aspiración en niños con parálisis cerebral grave después del tratamiento con toxina botulínica, incluido el uso no indicado en la etiqueta (p. ej., en el área del cuello). Algunos de estos pacientes tenían factores de riesgo que incluyen debilidad neuromuscular significativa, disfagia, neumonía por aspiración, convulsiones y enfermedad cardiovascular. Muy raramente se han informado informes posteriores a la comercialización de posibles efectos a distancia desde el lugar de la inyección en pacientes pediátricos con comorbilidades, predominantemente con parálisis cerebral que recibieron >8 U/kg. Se debe tener extrema precaución al tratar a pacientes pediátricos que tienen una debilidad neurológica significativa, disfagia o antecedentes recientes de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

También se han informado convulsiones de nueva aparición o recurrentes, típicamente en niños que están predispuestos a experimentar estos eventos. No se ha establecido la relación exacta de estos eventos con la inyección de BOTOX®.

Efectos en las pruebas de laboratorio

No hubo diferencias significativas en las variables de laboratorio de rutina entre los grupos de placebo y BOTOX® en pacientes que recibieron dosis de hasta 360 U, para el tratamiento de la distonía cervical.

Información para pacientes

Se debe informar a los pacientes que el prospecto de información sobre medicamentos para el consumidor de BOTOX® está disponible y debe ser proporcionado por los prescriptores.

Si se usa BOTOX® durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe tratamiento con BOTOX®, se debe informar a la paciente sobre los riesgos potenciales, incluido el aborto, observados en estudios con animales.

Se debe informar a los pacientes con distonía cervical (tortícolis espasmódica) de la posibilidad de experimentar disfagia, que puede ser muy leve pero también grave. Como consecuencia de la disfagia, existe la posibilidad de aspiración y/o disnea. En casos raros, se han informado casos de alimentación por sonda, neumonía por aspiración y muerte. La disfagia puede persistir durante dos o tres semanas después de la inyección, pero se ha informado que dura hasta cinco meses después de la inyección. Se debe advertir a los pacientes o cuidadores que busquen una consulta médica inmediata si surgen trastornos de la deglución, del habla o respiratorios.

Después de las inyecciones vesicales para la incontinencia urinaria, se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico si experimentan dificultades para orinar, ya que puede ser necesario un cateterismo.

Se debe recomendar a los pacientes que no se hayan cateterizado antes de las inyecciones vesicales de BOTOX[®] que asistan a una visita clínica aproximadamente 2 semanas después del procedimiento para medir su volumen residual posmiccional.

Los pacientes que no son cateterizados y que posteriormente desarrollan un aumento clínicamente relevante en la orina residual posterior a la micción, pueden necesitar comenzar a cateterizarse para lograr la eficacia deseada (consulte **Ensayos clínicos**).

4.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES

El efecto de la toxina botulínica puede verse potenciado por antibióticos aminoglucósidos o espectinomicina o cualquier otro fármaco que interfiera con la transmisión neuromuscular (p. ej., relajantes musculares tipo tubocurarina). Se debe tener precaución cuando se usa BOTOX[®] con aminoglucósidos (p. ej., estreptomina, tobramicina, neomicina, gentamicina, netilmicina, kanamicina, amikacina), espectinomicina, polimixinas, tetraciclinas, lincomicina o cualquier otro fármaco que interfiera con la transmisión neuromuscular.

No se han realizado pruebas específicas para establecer la posibilidad de interacción clínica con medicamentos. No se han informado interacciones medicamentosas de importancia clínica.

Se desconoce el efecto de administrar diferentes serotipos de neurotoxina botulínica al mismo tiempo o con varios meses de diferencia. La debilidad excesiva puede verse exacerbada por la administración de otra toxina botulínica antes de la resolución de los efectos de una toxina botulínica administrada previamente.

4.6 FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Efectos sobre la fertilidad

Las dosis intramusculares de BOTOX[®] de 4 U/kg (machos) y 8 U/kg (hembras) no afectaron la fertilidad de las ratas. Se produjo una disminución de la fertilidad con dosis más altas, lo que también dio lugar a signos de toxicidad. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para la fertilidad humana.

Uso en el embarazo: Embarazo Categoría B3

No existen datos adecuados sobre el uso de la toxina botulínica tipo A en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial para los humanos. BOTOX[®] no debe usarse durante el embarazo a menos que los beneficios superen claramente los riesgos potenciales. Si se determina que el uso de BOTOX[®] está justificado durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe tratamiento con BOTOX[®], se debe informar a la paciente de los riesgos potenciales.

No hubo evidencia de teratogenicidad en estudios con animales. La administración intramuscular de BOTOX[®] a ratones y ratas durante el período de organogénesis redujo el aumento de peso de la madre y la osificación fetal (4 U/kg); las dosis más altas (8 o 16 U/kg) se asociaron con reducciones en el peso corporal fetal y/o retraso en la osificación. La administración intramuscular a conejos dos veces durante el período de organogénesis resultó en abortos (2 U/kg) y muertes maternas (4 y 6 U/kg), mientras que la administración intramuscular diaria durante la organogénesis resultó en pesos fetales reducidos (0,25 y 0,5 U/kg) y reabsorciones aumentadas (0,5 U/kg); la dosis sin efecto fue de 0,125 U/kg, aunque todas las dosis fueron maternotóxicas. El tratamiento intramuscular de ratas con una dosis maternotóxica de BOTOX[®] (16 U/kg) dos veces durante la gestación y una vez durante la lactancia dio como resultado una mayor pérdida post-implantación y una reducción del peso de las crías, pero el desarrollo de las crías después del destete no se vio afectado. La importancia de los hallazgos adversos en animales para el riesgo clínico es incierta.

Uso en lactancia

No hay información sobre si BOTOX[®] se excreta en la leche humana. No se recomienda el uso de BOTOX[®] durante la lactancia.

4.7 EFECTOS SOBRE LA HABILIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Se han notificado casos de astenia, debilidad muscular, mareos y alteraciones de la visión después del tratamiento con BOTOX[®], que pueden hacer que la conducción o el uso de máquinas sea peligroso.

4.8 EFECTOS ADVERSOS (EFECTOS INDESEABLES)

General

En general, los eventos adversos ocurren dentro de los primeros días posteriores a la inyección de BOTOX[®] y, aunque generalmente son transitorios, pueden tener una duración de varios meses o, en casos raros, más. Como es de esperar para cualquier procedimiento de inyección, se han asociado con la inyección dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o hematomas. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han resultado en respuestas vasovagales, que incluyen hipotensión sintomática transitoria y síncope.

La debilidad local representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica en el tejido muscular. Sin embargo, se ha informado debilidad de los músculos adyacentes y/o músculos alejados del lugar de la inyección.

Vejiga hiperactiva

La Tabla 11 presenta las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en estudios pivotaes de fase 3, doble ciego, controlados con placebo, dentro de las 12 semanas posteriores a la inyección para la vejiga hiperactiva.

Tabla 11: Reacciones adversas informadas por $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con BOTOX[®] y más frecuentes que en los pacientes tratados con placebo dentro de las primeras 12 semanas, en ensayos clínicos pivotaes de fase 3, doble ciego, controlados con placebo

Reacciones adversas por categoría de órgano, aparato o sistema	BOTOX [®] 100 U (n = 552)	Placebo (n = 542)
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías urinarias	17.9%	5.5%
Bacteriuria	4.3%	2.0%
Trastornos renales y urinarios		
Disuria	9.1%	6.6%
Retención urinaria	5.6%	0.4%
Investigaciones		
Volumen de orina residual*	3.1%	0.2%

*RVP elevada que no requiere cateterismo

Durante el ciclo completo de tratamiento, se informaron las siguientes reacciones adversas con BOTOX® 100 U: infecciones del tracto urinario (25,5 %), disuria (10,9 %), bacteriuria (8,0 %), retención urinaria (5,8 %), volumen de orina residual (3,4 %) y polaquiuria (2,0%).

La siguiente tabla presenta los pacientes tratados con BOTOX® y los pacientes tratados con placebo que iniciaron CIC en la semana 12 y en cualquier momento durante el ciclo de tratamiento 1.

Tabla 12: Tasas de cateterismo en la semana 12 y en cualquier momento durante el ciclo de tratamiento 1

	BOTOX® 100 U		Placebo	
En la semana 12	4.0%	(22/547)	0.0%	(0/535)
En cualquier momento durante el ciclo 1 del tratamiento	6.5%	(36/552)	0.4%	(2/542)

Las infecciones del tracto urinario aumentaron en pacientes que iniciaron AIC y en aquellos que tenían volúmenes residuales posmiccionales ≥200 ml. La siguiente tabla presenta un resumen de las tasas de ITU por estado de CIC y volumen de orina residual posmiccional durante las primeras 12 semanas.

Tabla 13: Tasas de infección del tracto urinario por estado de CIC y volumen de orina residual posmiccional durante las primeras 12 semanas del ciclo de tratamiento 1

	BOTOX® 100 U	Placebo
CIC iniciado	39.6% (19/48)	12.5% (1/8)
CIC no iniciado	15.9% (80/504)	5.4% (29/534)
Orina PVR ≥ 200 ml	34.5% (20/58)	0.0% (0/4)
Orina PVR < 200 ml	16.0% (79/494)	5.6% (30/538)

CIC = cateterismo intermitente limpio; PVR = residuo posmiccional

Se observó una mayor incidencia de infección del tracto urinario en pacientes con diabetes mellitus tratados con BOTOX® 100 U y placebo que en pacientes sin diabetes, como se muestra en la Tabla 14 a continuación.

Tabla 14: Proporción de pacientes que experimentan infección del tracto urinario después de una inyección en ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo en OAB según antecedentes de diabetes mellitus

	Pacientes con diabetes		Pacientes sin diabetes	
	BOTOX® 100 U (n = 81)	Placebo (n = 69)	BOTOX® 100 U (n = 526)	Placebo (n = 516)
Infección de las vías urinarias (UTI)	25 (31%)	8 (12%)	135 (26%)	51 (10%)

Los eventos que el investigador consideró relacionados con el procedimiento informados en cualquier momento después de la inyección inicial fueron disuria (5,8 %) y hematuria (2,2 %).

Según un estudio de extensión abierto en curso, no se observaron cambios en el perfil de seguridad general con la administración repetida.

Hiperactividad del detrusor neurogénico

La Tabla 15 presenta las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos doble ciego controlados con placebo dentro de las 12 semanas posteriores a la inyección para la hiperactividad neurogénica del detrusor.

Tabla 15: Reacciones adversas informadas por $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con BOTOX® y más frecuentes que en los pacientes tratados con placebo dentro de las primeras 12 semanas, en ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo

Reacciones adversas por categoría de órgano, aparato o sistema	BOTOX® 200 U (n = 262)	Placebo (n = 272)
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías urinarias	24.4%	17.3%
Trastornos renales y urinarios		
Retención urinaria	17.2%	2.9%
Trastornos generales y afecciones en el punto de administración		
Fatiga	3.8%	1.1%
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	1.5%	0%

Se informaron las siguientes tasas con BOTOX® 200 U durante el ciclo de tratamiento completo (duración media de 44 semanas de exposición): infecciones del tracto urinario (49,2 %), retención urinaria (17,2 %), fatiga (6,1 %) e insomnio (3,1 %).

En estos pacientes neurogénicos, se informaron las siguientes reacciones adversas adicionales durante el ciclo completo de tratamiento: estreñimiento (4,2 %), debilidad muscular (3,8 %), caída (3,1 %), alteración de la marcha (2,7 %), espasmo muscular (2,3 %) y divertículo vesical (1,1%). Los eventos relacionados con el procedimiento en el grupo de 200 U de BOTOX® incluyeron: hematuria (3,8 %), disuria (2,3 %) y disreflexia autonómica (1,5 %).

No se observaron cambios en el perfil de seguridad general con la repetición de la dosis.

En los pacientes con esclerosis múltiple (EM) inscritos en los estudios pivotaes agrupados, la tasa anualizada de exacerbaciones de la EM (es decir, la cantidad de eventos de exacerbación de la EM por paciente-año) fue de 0,23 para BOTOX® y de 0,20 para el placebo. Las tasas anualizadas de exacerbación de la EM informadas en los estudios individuales mostraron tendencias diferentes entre los dos estudios fundamentales: 0,14 para BOTOX® y 0,22 para placebo para el estudio 191622-515 y 0,36 para BOTOX® y 0,19 para placebo para el estudio 191622-516

Entre los pacientes que no estaban cateterizándose al inicio del estudio antes del tratamiento, el cateterismo se inició en el 38,9 % después del tratamiento con BOTOX® 200 U frente al 17,3 % con placebo.

En los estudios pivotaes de hiperactividad neurogénica del detrusor, en el subgrupo que no utilizó cateterismo al inicio del estudio, solo el 10,1 % de las que recibieron placebo habían comenzado el cateterismo en la Semana 12, en comparación con el 25,5 % del grupo de 200 U. Las infecciones del tracto urinario aumentaron en pacientes que desarrollaron volúmenes residuales elevados, incluso si no comenzaron el cateterismo.

La siguiente tabla presenta un resumen de las tasas de ITU por estado de CIL antes y después del tratamiento y el volumen de orina residual después de la micción durante las primeras 12 semanas.

Tabla 16: Resumen de las tasas de ITU por estado de CIL antes y después del tratamiento y volumen de orina residual después de la micción durante las primeras 12 semanas

Estado del CIL		BOTOX® 200 U	Placebo
Antes del tratamiento	Después del tratamiento		
Con CIL	Con CIL ^a	22.0% (29/132)	20.7% (29/140)
	Con CIL	40.4% (19/47)	11.9% (5/42)

Sin CIL	Sin CIL	21.3% (13/61)	16.4% (10/61)
	Sin CIL y orina PVR \geq 200 ml	32.0% (8/25)	0.0% (0/5)
	Sin CIL y orina PVR $<$ 200 ml	13.9% (5/36)	17.9% (10/56)

CIL = cateterismo intermitente limpio; VRP = Volúmen residual post-vaciado a Los pacientes que usaban AIC antes del tratamiento continuaron usándolo después del tratamiento

Migraña crónica

Los datos de seguridad se compilaron a partir de dos estudios controlados con placebo, doble ciego y de migraña crónica en los que participaron 687 pacientes tratados con BOTOX®. Se informaron las siguientes reacciones adversas.

Tabla 17: Reacciones adversas informadas por \geq 1 % de los pacientes tratados con BOTOX® y más frecuentes que en los pacientes tratados con placebo en dos ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo para la migraña crónica

Reacciones adversas	BOTOX® n = 687	Placebo N=692
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	32 (4.7%)	22 (3.2%)
Migraña	26 (3.8%)	18 (2.6%)
Paresia facial	15 (2.2%)	0 (0.0%)
Trastornos oculares		
Ptosis palpebral	25 (3.6%)	2 (0.3%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de cuello	60 (8.7%)	19 (2.7%)
Rigidez musculoesquelética	25 (3.6%)	6 (0.9%)
Debilidad muscular	24 (3.5%)	2 (0.3%)
Mialgia	21 (3.1%)	6 (0.9%)
Dolor musculoesquelético	18 (2.6%)	10 (1.4%)
Espasmos musculares	13 (1.9%)	6 (0.9%)
Tensión muscular	9 (1.3%)	3 (0.4%)
Trastornos generales y afecciones en el punto de administración		
Dolor en la zona de la inyección	23 (3.3%)	14 (2.0%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Prurito	7 (1.0%)	2 (0.3%)
Exantema	7 (1.0%)	6 (0.9%)

La migraña, incluido el empeoramiento de la migraña, se informó en el 3,8 % de los pacientes con BOTOX® y en el 2,6 % de los pacientes que recibieron placebo (solución salina), lo que generalmente ocurrió dentro del primer mes después del tratamiento. Estas reacciones no volvieron a ocurrir de manera consistente con los ciclos de tratamiento posteriores, y la incidencia general disminuyó con los tratamientos repetidos.

Otras reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en el grupo de BOTOX® en comparación con el grupo de placebo con una frecuencia inferior al 1 % incluyen: disfagia, dolor en la mandíbula y dolor en la piel.

La tasa de interrupción debido a eventos adversos en estos ensayos de fase 3 fue del 3,8 % para BOTOX® frente al 1,2 % para el placebo (solución salina).

Blefaroespasmos

En estudios clínicos de 1684 pacientes que recibieron 4258 tratamientos (con inyecciones múltiples) para el blefaroespasmos, las tasas de incidencia de reacciones adversas por ojo tratado se enumeran a continuación:

Tabla 18. Tasas de incidencia incurridas durante el tratamiento del blefaroespasmos

ptosis	11.0%
Irritación / lagrimeo (incluidos ojos secos, lagofthalmos y fotofobia)	10.0%
En raras ocasiones, se han notificado casos de ectropión, queratitis, diplopía y entropión	<1.0%

La equimosis ocurre fácilmente en los tejidos blandos del párpado. Esto se puede prevenir aplicando presión en el lugar de la inyección inmediatamente después de la inyección.

La erupción cutánea difusa y la hinchazón local de la piel del párpado que duraron varios días después de la inyección del párpado se informaron con poca frecuencia en los estudios clínicos.

En dos casos de trastorno del VII nervio (un caso de un ojo afáquico), la reducción del parpadeo de la inyección de BOTOX® en el músculo orbicular condujo a una exposición corneal grave, defecto epitelial persistente y ulceración corneal. La perforación que requirió un injerto de córnea ocurrió en un caso, un ojo afáquico. Evitar la inyección en el área del párpado inferior para evitar el ectropión puede reducir este riesgo. Debe emplearse un tratamiento vigoroso de cualquier defecto del epitelio corneal. Esto puede requerir gotas protectoras, ungüentos, lentes de contacto blandos terapéuticos o el cierre del ojo con parches u otros medios.

Dos pacientes previamente incapacitados por blefaroespasmos experimentaron un colapso cardíaco atribuido a un esfuerzo excesivo dentro de las tres semanas posteriores a la terapia con BOTOX®. Se debe advertir a los pacientes sedentarios que reanuden la actividad lentamente y con cuidado después de la administración de BOTOX®.

Muy raramente se ha notificado glaucoma agudo de ángulo cerrado después de inyecciones periorbitales de toxina botulínica (ver **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**).

Estrabismo

En una investigación clínica del uso de toxina botulínica en el estrabismo durante un período de 9 años, se informan las tasas de incidencia (% de inyecciones) de eventos adversos de 8300 inyecciones. No se informa el número total de pacientes que recibieron las inyecciones.

Efectos sobre los músculos adyacentes: la incidencia de ptosis parcial y desviación vertical fue del 16% y 17% respectivamente. La ptosis completa fue rara. En una serie, la ptosis residual leve (0,16 %) y la desviación vertical inducida de más de dos dioptrías prismáticas (2 %) persistieron durante 6 meses o más.

Se produjo hemorragia retrobulbar (0,2%) sin pérdida visual. En un caso, se realizó la descompresión de la órbita después de cinco minutos para restablecer la circulación retiniana.

Perforación escleral (0,11%): tendieron a ocurrir en ojos miopes y en un sitio quirúrgico previo. En un paciente se produjo una hemorragia vítrea que redujo la visión durante varios meses antes de desaparecer. En otro paciente, se notificó una reducción de la visión de 20/25 a 20/30.

Dilatación pupilar (0,06 %): al menos dos de ellos eran compatibles con daño del ganglio ciliar (pupila de Adie).

La desorientación espacial y la puntería en el pasado pueden resultar de la inducción de parálisis en uno o más músculos extraoculares. Cubrir el ojo afectado puede aliviar estos síntomas.

La diplopía es común después del tratamiento en pacientes con buena visión en ambos ojos. La diplopía en adultos se puede controlar con parches. En un caso, la diplopía parecía ser permanente debido a la pérdida de supresión.

No se ha observado ni sospechado ningún efecto paralizante sistémico en ningún paciente tratado con las dosis pequeñas utilizadas para el estrabismo.

La variación en las tasas de incidencia de los efectos observados con mayor frecuencia, ptosis y desviación vertical por paciente, también se han informado en otros estudios observacionales retrospectivos.

No hay una explicación obvia para la variación sustancial. En la literatura, 3 estudios diferentes que evaluaron BOTOX® para el tratamiento del estrabismo (n=266) indicaron que el porcentaje de incidencia de ptosis ocurrió en un rango de 30% a 37% de las inyecciones o 37% de los pacientes.

Se notificó desviación vertical en el 42 % de las inyecciones o entre el 10 % y el 34 % de los pacientes. Otros estudios han demostrado que los efectos secundarios, como las hemorragias subconjuntivales y conjuntivales, son bastante comunes. También ha habido informes poco frecuentes de dolor de cabeza, cicloplejía, vértigo ocular e irritación de la córnea. En un estudio, 5/45 (11,1 %) pacientes mostraron un aumento de la presión intraocular que fue reversible.

Trastornos del nervio VII (espasmo hemifacial)

Los efectos adversos informados después de la inyección de BOTOX® incluyen visión borrosa, caída facial, mareos y cansancio, además de los mencionados anteriormente.

Espasticidad focal en niños de dos años en adelante

Se evaluó la seguridad de BOTOX® utilizado para el tratamiento de la espasticidad focal a partir de estudios clínicos para el tratamiento de la deformidad del pie equino dinámico, la espasticidad de las extremidades superiores y la espasticidad de las extremidades inferiores. Como es de esperar para cualquier procedimiento de inyección intramuscular, dolor localizado, molestias, hematomas y edema se asociaron con la inyección en estos pacientes. Todos los eventos adversos relacionados con el tratamiento fueron de gravedad leve a moderada y fueron autolimitados.

En los niños tratados por espasticidad de las extremidades superiores, los eventos adversos relacionados con el tratamiento informados con mayor frecuencia incluyeron debilidad local y general, dedo en gatillo, torpeza, hipocinesia, caídas y aumento de la frecuencia de la micción, dislocación de las articulaciones y espasmos musculares. El porcentaje de pacientes que experimentaron estos eventos al menos una vez durante el estudio se resumen a continuación:

Tabla 19: Eventos adversos informados en niños tratados por espasticidad de miembros superiores

	BOTOX® (n = 74)
Debilidad muscular, local	5.4%
Debilidad muscular, general	2.7%
Dedo en resorte	2.7%
Torpeza	1.4%
Caídas	1.4%
Hipocinesia	1.4%
Aumento en la frecuencia de las micciones	1.4%
Dislocación articular	1.4%
Espasmos musculares	1.4%

Otros eventos adversos informados con frecuencia o con mucha frecuencia en estos estudios fueron convulsiones, nasofaringitis, influenza, neumonía, vómitos, dislocación articular, contusión, molestias en el lugar de la inyección, hematomas en el lugar de la inyección y dolor en el lugar de la inyección.

En niños tratados por deformidad del pie equino dinámico debido a la espasticidad en la parálisis cerebral juvenil, los eventos adversos informados con mayor frecuencia estaban relacionados con el tratamiento, como caídas, dolor en las piernas, debilidad (local) en las piernas y debilidad general. El porcentaje de pacientes que experimentaron estos eventos al menos una vez durante el estudio se resumen a continuación:

Tabla 20: Eventos adversos informados con mayor frecuencia en niños tratados por deformidad del pie equino dinámico.

	BOTOX® (n = 215)
Caídas	9.3%
Dolor de piernas	2.3%
Debilidad, local	2.3%
Debilidad, general	2.3%

La caída puede atribuirse a un cambio en la posición del tobillo y al patrón de marcha y/o debilidad local. La debilidad local representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica.

Otras reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en el 1 % de los pacientes fueron: calambres en las piernas, fiebre, dolor de rodilla, dolor de tobillo, dolor en el lugar de la inyección posterior al tratamiento y letargo. También se ha informado de incontinencia urinaria.

Se han notificado con mucha frecuencia infecciones virales e infecciones del oído y sarpullido, somnolencia, trastornos de la marcha, parestesia, mialgia y malestar general en niños tratados por espasticidad focal con inyección de BOTOX®.

En los niños tratados por espasticidad de los músculos aductores de la cadera, no se informaron eventos adversos en los estudios evaluados.

Espasticidad focal en adultos

La seguridad de BOTOX® se evaluó en 339 pacientes únicos que recibieron tratamiento para la espasticidad de las extremidades superiores asociada con un accidente cerebrovascular en estudios doble ciego y abiertos. En general, la mayoría de los eventos adversos informados fueron de gravedad leve a moderada y, por lo general, fueron autolimitados.

Los siguientes eventos se informaron como relacionados con el tratamiento en el 1-4% de los pacientes: dolor en el brazo e hipertonía.

Los siguientes eventos se informaron comúnmente como relacionados con el tratamiento en los pacientes y se enumeran en orden decreciente de incidencia: dolor en las extremidades, dolor en el lugar de la inyección, debilidad muscular, pirexia, enfermedad de tipo gripal y equimosis.

También se informaron fiebre y síndrome gripal en aproximadamente el 1% de los pacientes. Los siguientes eventos se informaron como relacionados con el tratamiento en menos del 1% de los pacientes y se enumeran en orden decreciente de incidencia: hiperestesia, artralgia, astenia, bursitis, dermatitis, dolor de cabeza, hipersensibilidad en el lugar de la inyección, malestar general, náuseas, parestesia, hipotensión postural, y prurito.

También se informaron erupción cutánea y dolor.

La seguridad de BOTOX® se evaluó en 82 pacientes que recibieron un tratamiento único para la espasticidad de las extremidades inferiores asociada con un accidente cerebrovascular en un estudio doble ciego o abierto. Se informaron los siguientes eventos adversos relacionados con el tratamiento: lesión accidental (1,2 %), falta de coordinación (1,2 %) y parestesia (1,2 %). Los eventos adversos informados fueron de gravedad leve a moderada.

De los 56 pacientes que recibieron BOTOX® en la fase doble ciego del estudio, 44 recibieron una segunda inyección en el estudio abierto. Otras reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas fueron: hipertensión (4,5 %), astenia (2,3 %), dolor de cabeza (2,3 %) e hiperreflexia (2,3%).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia identificadas en estudios adicionales para la espasticidad de las extremidades inferiores en adultos, incluido el estudio 191622-116, notificadas por >1 % de los pacientes tratados con BOTOX y más frecuentes que en los pacientes tratados con placebo en la espasticidad de las extremidades inferiores en adultos a doble ciego, Los ensayos clínicos controlados con placebo se muestran a continuación:

Tabla 21: Eventos adversos identificados en estudios adicionales para el tratamiento de la espasticidad de miembros inferiores en adultos

Reacciones adversas por categoría de órgano, aparato o sistema	Todos BOTOX® (n = 538)	Placebo (n = 422)
Trastornos generales y afecciones en el punto de administración		
- Edema periférico	13 (2.4%)	5 (1.2%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
- Artralgia	19 (3.5%)	5 (1.2%)

Distonía cervical (tortícolis espasmódica)

Se informaron los siguientes eventos adversos luego del tratamiento con BOTOX® para la distonía cervical. Los pacientes recibieron una dosis promedio de 155 U (rango 100-300 U).

Tabla 22: Eventos adversos informados después del tratamiento con BOTOX® para la distonía cervical

Evento adverso	BOTOX® (n = 131)
El cuerpo en su totalidad	
- dolor de cuello	5.3%
- astenia	3.1%
- cefalea	1.5%
- dolor en el punto de la inyección	1.5%
Sistema digestivo	
- disfagia	12.2%
Sistema muscular	
• Debilidad muscular	0.8%

La disfagia fue el evento adverso informado con mayor frecuencia después del tratamiento con BOTOX®. La disfagia y la debilidad general sintomática pueden atribuirse a una extensión de la farmacología de BOTOX® como resultado de la propagación de la toxina fuera de los músculos inyectados. La disfagia generalmente se informa como de gravedad leve a moderada en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, en algún paciente ocasional puede estar asociado a problemas más severos. Limitar la dosis inyectada en el músculo esternocleidomastoideo a menos de 100 U puede disminuir la aparición de disfagia (ver **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**).

El dolor de cuello debido a la inyección de BOTOX® puede deberse a un cambio en el tono de reposo de los músculos contralaterales o de otros músculos que no estaban afectados previamente por la distonía. En raras ocasiones, el dolor de cuello ha sido intenso. También se ha informado disfonía en la literatura para pacientes que han sido tratados por distonía cervical. También se ha informado rinitis.

Los eventos adversos comunes informados en otros ensayos clínicos realizados para el tratamiento de la distonía cervical incluyen: infección del tracto respiratorio superior, mareos, hipertensión, hipoestesia, somnolencia, dolor de cabeza, sequedad de boca, náuseas, rigidez musculoesquelética, astenia, malestar general y enfermedad de tipo gripal.

Los eventos adversos poco comunes informados en otros ensayos clínicos realizados para el tratamiento de la distonía cervical incluyen: diplopía, ptosis palpebral, disnea y pirexia.

Hiperhidrosis primaria de las axilas

La seguridad de BOTOX[®] se evaluó en 287 pacientes que recibieron al menos 1 exposición al tratamiento de hiperhidrosis primaria de las axilas en estudios doble ciego y abiertos. Los eventos adversos informados como relacionados con el tratamiento en más del 1 % de los pacientes tratados con BOTOX[®] se enumeran en orden decreciente de incidencia: aumento percibido en la sudoración no axilar (4,5 %), dolor en el lugar de la inyección (1,7 %), dolor (1,4 %) y vasodilatación (sofocos) (1,0%). Dos de 207 sujetos (1,0 %) que recibieron inyecciones repetidas de BOTOX[®] desarrollaron debilidad transitoria en el brazo. También se ha informado sobre el olor corporal.

Los eventos adversos comunes informados en otros ensayos clínicos realizados para el tratamiento de la hiperhidrosis primaria de las axilas incluyen: dolor de cabeza, parestesia, náuseas, prurito, nódulo subcutáneo, alopecia, dolor en las extremidades, edema en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la inyección, hipersensibilidad en el lugar de la inyección, irritación del sitio y astenia.

Disfonía espasmódica

En la serie más grande informada del tratamiento con BOTOX[®] para este trastorno, los eventos adversos comunes después del tratamiento con BOTOX[®] fueron disfonía entrecortada (47,6 % de todas las sesiones de tratamiento), disfagia (14,9 %) y aspiración (5,9 %) para disfonía espasmódica aductora y disfagia (11,2%) y estridor (6,9%) por disfonía abductora.

En otro ensayo grande de 169 pacientes con disfonía espasmódica, se registraron los siguientes eventos adversos en ≥ 1 de 1093 tratamientos con BOTOX[®]. Disfonía parálitica (disfonía respiratoria) en 338/1093 (31%) tratamientos (leve 139, moderada 114, severa 73, muy severa 12), falla técnica en 90/1093 (8%) tratamientos, disfagia en 38/1093 (3%) tratamientos (leve 17, moderado 15, severo 4, muy severo 2), dolor en 13/1093 (1%) tratamientos (leve 5, moderado 6, severo 2), náuseas en 6/1093 (0.5%) tratamientos (leve 3, moderado 3), diplofonía en 3/1093 tratamientos, síntomas gripales en 2/1093 tratamientos de gravedad moderada y tos persistente en 2/1093 tratamientos.

Líneas glabellares

La seguridad de BOTOX[®] para el tratamiento de las líneas glabellares se evaluó en dos estudios multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos (n=535; 405 en el grupo tratado con BOTOX[®] y 130 en el grupo tratado con placebo). La mayoría de los eventos adversos informados fueron de gravedad leve a moderada y todos fueron transitorios. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento informados con mayor frecuencia fueron dolor de cabeza (9,4 % en el grupo de BOTOX[®] y 12,3 % en el grupo de placebo) y blefaroptosis (3,2 % en el grupo de BOTOX[®] y 0 % en el grupo de placebo). La blefaroptosis es compatible con la acción farmacológica de BOTOX[®] y puede estar relacionada con la técnica de inyección.

Los eventos adversos informados como relacionados con el tratamiento en el 1-3 % de los pacientes tratados con BOTOX[®], enumerados en orden decreciente de incidencia fueron: dolor/ardor/escozor en el lugar de la inyección (2,5 %), dolor facial (2,2 %), eritema (1,7 %), debilidad muscular local (1,7 %), edema en el lugar de la inyección (1,5 %), equimosis (1,0 %), tirantez de la piel (1,0 %), parestesia (1,0 %) y náuseas (1,0%).

Patas de gallo

La seguridad de BOTOX® para el tratamiento de las patas de gallo se evaluó en dos estudios multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos (246 en los grupos tratados con BOTOX® (6 U a 18 U/lado) y 80 en el grupo tratado con placebo). La mayoría de los eventos adversos informados fueron de gravedad leve a moderada y todos fueron transitorios. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento informados con mayor frecuencia fueron hemorragia en el lugar de la inyección, es decir, hematomas en el lugar de la inyección (8,1 % en los grupos de BOTOX® de 6 U a 18 U/lado y 10,0 % en el grupo de placebo) y dolor de cabeza (3,7 % en los grupos de BOTOX®. 6 U a 18 U/grupos laterales y 2,5% en el grupo placebo). Se notificó síndrome gripal en el 1,6 % de los pacientes tratados con BOTOX® (6 U a 18 U/lado) y en ninguno de los pacientes tratados con placebo. Todos los demás eventos adversos informados como relacionados con el tratamiento en los grupos de BOTOX® se informaron en menos del 1 % de los pacientes.

Otros estudios han informado que la incidencia de hematomas en el lugar de la inyección está entre el 4% y el 25% de los pacientes tratados con BOTOX®, con tasas similares observadas para el placebo. Otros eventos adversos relacionados con el tratamiento con BOTOX® incluyeron la caída temporal de la porción lateral del párpado inferior (5 %), lo cual es consistente con la acción farmacológica de BOTOX® y puede estar relacionado con la técnica de inyección.

Líneas de la frente

En un estudio clínico en el que se administró BOTOX® a 59 pacientes con líneas horizontales en la frente (8 U a 24 U en el frontal), se informaron los siguientes eventos adversos relacionados con el tratamiento: dolor de cabeza (22,0 %), hematomas (10,2 %), ptosis de las cejas (10,2 %), hinchazón de párpados (20,3 %), dolor/picazón en la frente (5,1 %), náuseas (3,4 %), sensación de tensión (1,7 %), síntomas gripales/resfriado (1,7 %) y otros (6,8 %) . Todos los eventos adversos fueron de gravedad leve o moderada y no se informaron eventos adversos graves.

Experiencia posterior a la comercialización

Ha habido informes espontáneos raros de muerte, a veces asociados con disfagia, neumonía y/u otra debilidad significativa, después del tratamiento con BOTOX®.

Rara vez se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y/o inmediatas, como anafilaxia y enfermedad del suero, así como otras manifestaciones de hipersensibilidad, como erupción cutánea, urticaria, edema de tejidos blandos y disnea (ver **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**).

También ha habido informes de eventos adversos relacionados con el sistema cardiovascular, que incluyen arritmia e infarto de miocardio, algunos con desenlaces fatales luego del tratamiento con BOTOX®. Algunos de estos pacientes tenían factores de riesgo, incluida la enfermedad cardiovascular.

También se informaron convulsiones de nueva aparición o recurrentes después del tratamiento con BOTOX®, generalmente en pacientes que están predispuestos a experimentar estos eventos.

Muy raramente se ha informado glaucoma de ángulo cerrado después del tratamiento con BOTOX® para el blefaroespasmio.

Se ha informado lagofthalmos después de la inyección de BOTOX® en las líneas glabellares o las patas de gallo.

Se ha notificado edema palpebral después de la inyección periocular de BOTOX®.

Se ha reportado el signo de Mefisto para las indicaciones de migraña crónica y líneas glabellares después de la inyección de Botox® en o cerca del musculo frontal.

La siguiente lista incluye reacciones adversas al medicamento u otros eventos adversos médicamente relevantes que se han notificado desde que se comercializó el medicamento, independientemente de la indicación, y pueden ser adicionales a los citados en las secciones **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** y **4.8 Efectos adversos (reacciones adversas)**. **efecto):** denervación/atrofia muscular; depresión respiratoria y/o insuficiencia respiratoria; disnea; neumonía por aspiración; disartria; disfonía, boca seca; estrabismo; neuropatía periférica, dolor abdominal; Diarrea; náuseas; vómitos; pirexia; anorexia; visión borrosa; alteración visual, hipoacusia; tinnitus; vértigo; parálisis facial, paresia facial; plexopatía braquial; radiculopatía; síncope; hipoestesia; malestar; mialgia; Miastenia gravis; parestesia; sarpullido; eritema multiforme; prurito; dermatitis psoriasisiforme; hiperhidrosis; alopecia incluyendo madarosis, ojo seco y espasmos musculares localizados/contracciones musculares involuntarias.

Notificación de sospechas de efectos adversos

Es importante informar de las sospechas de reacciones adversas después del registro del medicamento. Permite el seguimiento continuado del balance beneficio-riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico ó farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este inserto. Puede comunicarlos directamente a través del correo electrónico: farmacovigilancias@farmaciasperuanas.pe y también al correo pvregionnorte@abbvie.com .

4.9 SOBREDOSIS

La sobredosis de BOTOX[®] es un término relativo y depende de la dosis, el lugar de la inyección y las propiedades del tejido subyacente. Es probable que los signos y síntomas de sobredosis no se manifiesten inmediatamente después de la inyección. Dosis excesivas pueden producir parálisis neuromuscular profunda, generalizada, local o distancia. La debilidad local suele tolerarse bien y se resuelve espontáneamente sin intervención. Sin embargo, la disfagia puede provocar la pérdida de la protección de las vías respiratorias y neumonía por aspiración.

Todo el contenido de un vial está por debajo de la dosis estimada (a partir de estudios con primates) para la toxicidad en seres humanos que pesan 6 kg o más.

Si los síntomas (debilidad muscular, ptosis, diplopía, visión borrosa, debilidad facial, trastornos de la deglución y del habla, estreñimiento, neumonía por aspiración, dificultad para respirar o depresión respiratoria) ocurren después de la inyección o la ingestión oral, la persona debe ser monitoreada médicamente durante varias semanas. Se debe considerar a estos pacientes para una evaluación médica adicional y se debe instituir inmediatamente el tratamiento médico adecuado, que puede incluir la hospitalización. Aconseje a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata si se presenta alguno de estos síntomas. La antitoxina específica para la toxina botulínica solo es probable que sea efectiva si se administra dentro de los treinta minutos posteriores a la inyección de toxina botulínica.

Para obtener información sobre el manejo de la sobredosis, comuníquese con el Centro de información sobre venenos al 13 11 26 (Australia).

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Clase terapéutica: Agente bloqueante neuromuscular.

Mecanismo de acción

La neurotoxina de *Clostridium botulinum* tipo A bloquea la liberación periférica de acetilcolina en las terminaciones nerviosas colinérgicas presinápticas al dividir SNAP-25, una proteína integral para el acoplamiento y la liberación de acetilcolina de las vesículas ubicadas dentro de las terminales nerviosas.

Después de la inyección, hay una unión inicial de alta afinidad de la toxina a receptores específicos de la superficie celular en las terminales nerviosas colinérgicas. Luego, la toxina unida se internaliza por endocitosis y la cadena ligera catalítica se transloca a través de la membrana vesicular hacia el citosol, donde escinde SNAP-25. Sigue la inhibición progresiva de la liberación de acetilcolina y los signos clínicos generalmente se manifiestan dentro de 2 a 3 días. En las neuronas sensoriales, BOTOX® inhibe la liberación de neurotransmisores sensoriales (p. ej., Sustancia P, CGRP) e inhibe la entrega de receptores, como TRPV1, a la superficie celular. BOTOX® también puede prevenir y/o revertir la sensibilización en algunas neuronas sensoriales nociceptivas.

La recuperación después de la inyección intramuscular tiene lugar normalmente en 12 semanas. Los estudios preclínicos han demostrado que los nuevos brotes de los axones preterminales originales permiten una reconexión temporal de la neurona con las placas terminales. Estos brotes son solo parcialmente efectivos y luego retroceden mientras que la terminal nerviosa original en la unión neuromuscular primaria vuelve a ser funcional. Queda por establecer la relevancia de estas observaciones preclínicas para la condición clínica.

Disfunción vesical (vejiga hiperactiva e hiperactividad neurogénica del detrusor)

Debido a su mecanismo de acción farmacológico, se espera que BOTOX® afecte las vías eferentes de la actividad del detrusor principalmente a través de la inhibición de la liberación de acetilcolina.

Migraña crónica

Los datos preclínicos limitados sugieren que BOTOX® puede reducir los procesos de sensibilización, pero se desconoce el mecanismo de acción real para la profilaxis del dolor de cabeza.

Blefaroespasmos

El efecto relajante sobre los músculos inyectados con BOTOX® es útil para reducir las contracciones excesivas y anormales asociadas con el blefaroespasmos. Después de la inyección periocular de BOTOX®, los músculos distantes muestran cambios electrofisiológicos pero no debilidad clínica u otro cambio clínico durante un período de varias semanas o meses, paralelo a la duración de la parálisis clínica local.

Por lo general, los pacientes con blefaroespasmos muestran una mejoría que dura un promedio de 12,5 semanas antes de la necesidad de un nuevo tratamiento.

Estrabismo

Cuando se utiliza para el tratamiento del estrabismo, se postula que la administración de BOTOX® afecta los pares de músculos al inducir un alargamiento atrófico del músculo inyectado y un correspondiente acortamiento del antagonista del músculo.

Espasticidad focal en adultos y niños a partir de los dos años

El tratamiento con BOTOX® reduce tanto los signos objetivos como los síntomas subjetivos de la espasticidad. Las mejoras incluyen reducción del tono muscular, aumento del rango de movimiento, reducción del dolor y reducción de la discapacidad funcional relacionada con la espasticidad.

Distonía cervical (tortícolis espasmódica)

Cuando se inyecta en los músculos del cuello, BOTOX[®] reduce tanto los signos objetivos como los síntomas subjetivos de la distonía cervical (tortícolis espasmódica). Estas mejoras pueden incluir reducción del dolor/malestar, reducción de la rotación de la cabeza, reducción de la elevación del hombro, reducción del tamaño y la fuerza de los músculos hipertróficos y mejora de la discapacidad funcional. Según los resultados de las primeras publicaciones en pacientes sin tratamiento previo, del 40 al 58 % de los pacientes con distonía cervical responden con una mejoría significativa de sus síntomas después del tratamiento inicial con BOTOX[®]. Entre los pacientes que se han beneficiado previamente de la inyección de BOTOX[®] para la distonía cervical, aproximadamente el 91 % puede esperar una mejoría durante cualquier período de tratamiento dado, según los datos de retiro de los pacientes en un ensayo reciente.

Hiperhidrosis primaria de las axilas

El mecanismo de acción propuesto de BOTOX[®] en la hiperhidrosis es la inhibición de la sudoración excesiva de origen colinérgico, mediante el bloqueo local de las fibras nerviosas colinérgicas simpáticas autonómicas que inervan las glándulas sudoríparas. Esto se logra inyectando la toxina en las proximidades de las glándulas sudoríparas, que se encuentran dentro de la dermis de la piel. Por lo tanto, las inyecciones para esta indicación deben administrarse por vía intradérmica. La hiperhidrosis generalmente se trata con múltiples inyecciones intradérmicas administradas en forma de cuadrícula sobre el área afectada. El objetivo del tratamiento es reducir la sudoración a un nivel fisiológicamente normal que los pacientes encuentren tolerable. La anhidrosis no es el objetivo.

Cuando se inyecta por vía intradérmica, BOTOX[®] produce una denervación química temporal de la glándula sudorípara, lo que resulta en una reducción local de la sudoración.

Disfonía espasmódica

La disfonía espasmódica es una distonía laríngea focal con espasmos específicos de tareas de las cuerdas vocales que interfieren seriamente con la comunicación. Aproximadamente el 90% de los pacientes tienen disfonía espasmódica aductora con espasmos de los músculos aductores, incluidos Músculos tiroaritenoides, cricoaritenoides lateral e interaritenoides. Alrededor del 10% de los pacientes tienen disfonía espasmódica abductora con espasmos de los abductores de las cuerdas vocales, en particular los músculos cricoaritenoides posteriores. Muchos estudios han demostrado que al menos el 90% de los pacientes con disfonía espasmódica de los aductores obtienen un resultado satisfactorio o mejor con las inyecciones de BOTOX[®]. El tratamiento de la disfonía espasmódica abductora es técnicamente más difícil y los resultados son menos satisfactorios, pero con un enfoque personalizado, la mayoría de los pacientes obtienen una mejoría satisfactoria con las inyecciones de BOTOX[®].

Líneas glabellares

Las líneas glabellares son secundarias a la hiperactividad relativa (o hiperfuncionamiento) de los músculos asociados con el ceño fruncido. Cuando se inyecta en los músculos corrugador y/o procerus, BOTOX[®] debilita la contracción muscular subyacente hiperactiva, disminuyendo la gravedad de las líneas glabellares y mejorando la apariencia. En ensayos clínicos controlados, el inicio de la acción fue rápido (el efecto de BOTOX[®] fue evidente en el primer punto de tiempo de evaluación de 7 días) y duró al menos 4 meses para muchos sujetos.

Patatas de gallo

Las patatas de gallo son surcos bien establecidos, profundos, radiales, horizontales y oblicuos en la cara temporal de cada ojo y son el resultado directo de la contracción de las fibras laterales de los músculos orbicularis oculi. En ensayos clínicos controlados, las inyecciones de BOTOX[®] en el área orbital lateral dieron como resultado un inicio de acción rápido (el efecto de BOTOX[®] fue evidente en el primer punto de tiempo de evaluación de 7 días) y redujo la gravedad de las arrugas en esta área hasta por 17 semanas.

Líneas de la frente

Las líneas horizontales de la frente están asociadas con la actividad funcional crónica del músculo frontal. Dos semanas después de la inyección, los investigadores consideraron que el 84-95 % de los pacientes tratados con BOTOX® respondían al tratamiento; El 75-80% de los pacientes sintieron que habían mejorado (16 o 24 U en cuatro sitios en el músculo frontal). Las dosis más altas de BOTOX® dieron como resultado una mayor eficacia y duración del efecto. Las inyecciones de BOTOX® redujeron la gravedad de las líneas horizontales de la frente hasta por 24 semanas, según lo determinó un observador capacitado.

Ensayos Clínicos - Indicaciones Terapéuticas

Vejiga hiperactiva

Se realizaron dos estudios clínicos de fase 3, doble ciego, controlados con placebo, aleatorizados, multicéntricos, de 24 semanas de duración en pacientes con vejiga hiperactiva con síntomas de incontinencia urinaria, urgencia y polaquiuria. Un total de 1105 pacientes, cuyos síntomas no habían sido manejados adecuadamente con terapia anticolinérgica (respuesta inadecuada o efectos secundarios intolerables), fueron aleatorizados para recibir 100 U de BOTOX® (n=557) o placebo (n=548). Los pacientes debían tener al menos 3 episodios de incontinencia urinaria de urgencia y al menos 24 micciones en 3 días, una tira reactiva de orina negativa en la aleatorización y estar dispuestas a utilizar el cateterismo intermitente limpio (CIC) si el investigador lo consideraba necesario. Los pacientes fueron excluidos si tenían otras condiciones urológicas que pudieran confundir los estudios tales como: VH secundaria a cualquier razón neurológica conocida, predominio de incontinencia de esfuerzo, tratamiento anticolinérgico o cualquier otra terapia para la VH dentro de los 7 días previos al inicio, ya usando CIC o un catéter permanente, tratamiento previo con toxina botulínica dentro de las 12 semanas anteriores o inmunización para cualquier serotipo de toxina botulínica, anomalías pélvicas o urológicas significativas distintas de OAB o volumen de orina residual posmiccional (PVR) > 100 ml en la selección, entre otras.

Las características iniciales fueron similares entre los grupos de tratamiento en ambos estudios: edad media agrupada de 60 años, 87,8 % mujeres, 90,9 % caucásicos, 13,7 % pacientes diabéticos, una media de 5,4 episodios diarios de incontinencia urinaria, una media de 11,7 episodios diarios de micción y una media de 8,6 de media diaria episodios de urgencia.

En ambos estudios, se observaron mejoras significativas en comparación con el placebo en el cambio desde el inicio en la frecuencia diaria de episodios de incontinencia urinaria para BOTOX® (100 U) en el punto de tiempo principal de la semana 12, incluida la proporción de pacientes secos. Usando la escala de beneficios del tratamiento, la proporción de pacientes que reportaron una respuesta positiva al tratamiento (su condición ha "mejorado mucho" o "mejorado") fue significativamente mayor en el grupo de BOTOX® en comparación con el grupo de placebo en ambos estudios. También se observaron mejoras significativas en comparación con el placebo en la frecuencia diaria de los episodios de micción, urgencia y nicturia. El volumen evacuado por micción también fue significativamente mayor. Se observaron mejoras significativas en todos los síntomas de OAB desde la semana 2.

El tratamiento con BOTOX® se asoció con mejoras significativas en comparación con el placebo en la calidad de vida relacionada con la salud, según lo medido por el cuestionario Incontinence Quality of Life (I-QOL) (que incluye comportamiento de evitación y limitación, impacto psicosocial y vergüenza social) y el Cuestionario de salud del Rey (KHQ) (incluido el impacto de la incontinencia, las limitaciones de roles, las limitaciones sociales, las limitaciones físicas, las relaciones personales, las emociones, el sueño/energía y la gravedad/medidas de afrontamiento).

Los resultados de los estudios fundamentales se presentan en la Tabla 23 a continuación:

Tabla 23: Variables de eficacia primaria y secundaria al inicio y cambio desde el inicio en el Estudio 1 (191622-095) y el Estudio 2 (191622-520)

	Estudio 1-191622-095			Estudio 2-191622-520		
<i>Endpoint</i> <i>Timepoint</i>	BOTOX® 100 U (n = 280)	Placebo (n = 277)	Valor de p; diferencia absoluta con respecto a placebo (IC del 95 %)	BOTOX® 100 U (n = 277)	Placebo (n = 271)	Valor de p; diferencia absoluta con respecto a placebo (IC del 95 %)
Frecuencia diaria de orina Episodios de incontinencia*						
Media del valor basal	5.47	5.09		5.52	5.70	
Media del cambio a la semana 2	-2.85	-1.09		-2.85	-1.34	
Cambio medio a la Semana 6	-3.05	-1.07		-3.18	-1.37	
Media del cambio** a la Semana 12^a	-2.65	-0.87	< 0.001; -1.65 (-2.13, -1.17)	-2.95	-1.03	< 0.001; -1.91 (-2.43, -1.39)
Proporción de la respuesta positiva del tratamiento mediante la escala de beneficio del tratamiento (%)						
Semana 2	64.5	32.6		64.2	36.8	
Semana 6	66.9	34.7		69.3	30.9	
Semana 12***a	60.8	29.2	< 0.001; 31.8 (23.9, 39.7)	62.8	26.8	< 0.001; 36.0 (28.2, 43.8)
Frecuencia diaria de micciones Episodios						
Media del valor basal	11.98	11.20		12.01	11.77	
Media del cambio a la semana 2	-1.58	-0.79		-1.48	-0.77	
Media del cambio a la semana 6	-1.96	-0.98		-2.40	-0.97	
Media del cambio† a la semana 12^b	-2.15	-0.91	< 0.001 -1.04 (-1.48, -0.59)	-2.56	-0.83	< 0.001; -1.72 (-2.19, -1.26)
Frecuencia diaria de la urgencia Episodios						
Media del valor basal	8.54	7.85		9.11	8.78	
Media del cambio a la semana 2	-2.83	-1.34		-2.95	-1.36	
Media del cambio a la semana 6	-3.21	-1.45		-3.91	-1.35	
Media del cambio† a la semana 12^b	-2.93	-1.21	< 0.001; -1.51 (-2.15, -0.87)	-3.67	-1.24	< 0.001; -2.44 (-3.09, -1.79)
Total de la calidad de vida con incontinencia Puntuación						
Media del valor basal	36.5	37.3		31.7	32.1	
Media del cambio† a la semana 12^{bc}	+21.9	+6.8	< 0.001; 14.9 (11.1, 18.7)	+23.1	+6.3	< 0.001; 16.9 (13.2, 20.6)
Cuestionario de salud de King: limitación de funciones						
Media del valor basal	61.2	56.2		69.6	66.4	
Media del cambio† a la semana 12^{bc}	-24.3	-2.4	< 0.001; -20.6 (-25.6, -15.7)	-26.5	-5.0	< 0.001; -19.8 (-24.8, -14.7)
Cuestionario de salud de King:						

limitación social						
Media del valor basal	40.5	39.4		49.1	45.4	
Media del cambio† a la semana 12^{bc}	-17.3	-3.8	< 0.001 -13.9 (-18.1, -9.7)	-16.2	-1.3	< 0.001; -13.2 (-17.8, -8.6)

* El porcentaje de pacientes secas (sin incontinencia) en la semana 12 fue del 22,9 % para el grupo de BOTOX® y del 6,5 % para el grupo de placebo en el Estudio 1 y del 31,4 % para el grupo de BOTOX® y del 10,3 % para el grupo de placebo en el Estudio 2. Las proporciones que alcanzaron al menos una reducción del 75 % y el 50 % desde el inicio en los episodios de incontinencia urinaria fueron del 44,6 % y el 57,5 % en el grupo de BOTOX® en comparación con el 15,2 % y el 28,9 % en el grupo de placebo en el Estudio 1 y el 47,3 % y el 63,5 % en el grupo de BOTOX®. grupo de BOTOX® en comparación con el 20,3 % y el 33,2 % en el grupo de placebo en el Estudio 2.

** valor de p, diferencia absoluta en la media de mínimos cuadrados (media de mínimos cuadrados) y su IC del 95 % para la frecuencia diaria de orina, los episodios de incontinencia en la semana 12 se basan en un modelo ANCOVA que usa un método LOCF con valor inicial como covariable y grupo de tratamiento y sitio como factores.

*** El valor de p, la diferencia absoluta con respecto al placebo y su IC del 95 % para la proporción de respuesta positiva al tratamiento mediante TBS en la semana 12 se basan en la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) mediante un método LOCF con incontinencia de urgencia urinaria ≤ 9 o > 9 episodios al inicio del estudio como factor de estratificación.

† valores de p, diferencias absolutas con respecto al placebo en la media de MC y su IC del 95 % para los criterios de valoración de eficacia secundarios se basan en un modelo ANCOVA con valor inicial como covariable y factor de estratificación, grupo de tratamiento y sitio como factores.

^a Criterios de valoración coprimarios

^b Criterios de valoración secundarios

^c El cambio mínimamente importante predefinido desde el inicio fue +10 puntos para I-QOL y -5 puntos para KHQ

Un total de 839 pacientes fueron evaluados en un estudio de extensión a largo plazo. Para todos los criterios de valoración de la eficacia, los pacientes experimentaron una respuesta consistente con los retratamientos. En el subconjunto de 829 pacientes, que habían llegado a la semana 12 del ciclo de tratamiento 6, las reducciones medias en la frecuencia diaria de incontinencia urinaria fueron -3,26 (n=829), -3,64 (n=608), -3,82 (n=388), -3,48 (n=273), -3,34 (n=185) y -3,05 (n=139) episodios en la semana 12 después del primer al sexto tratamiento con BOTOX® 100 U, respectivamente. Las proporciones correspondientes de pacientes con una respuesta positiva al tratamiento en la Escala de beneficios del tratamiento (TBS) fueron 74,0 %, 81,3 %, 82,1 %, 78,3 %, 83,2 % y 80,9 %, respectivamente.

Solo se estudió un número limitado de hombres (n=135, 12,2 %) en los dos estudios clínicos de fase 3 y los resultados no fueron estadísticamente significativos para los pacientes a los que se administró BOTOX® en comparación con el placebo. Los resultados de los criterios de valoración coprimarios en hombres se presentan a continuación y se encuentran más detalles en la sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo; subsección Vejiga hiperactiva; Uso en hombres:**

Tabla 24: Criterios de valoración coprimarios de eficacia al inicio y cambio desde el inicio en pacientes masculinos (estudios pivotaes agrupados, población ITT controlada con placebo)

	BOTOX[®] 100 U (n = 61)	Placebo (n = 74)	Valor de p	Diferencia absoluta con respecto a placebo (IC del 95 %)
Frecuencia diaria de los episodios de incontinencia urinaria				
Media del valor basal	5.61	4.33	0.612	-0.42
Media del cambio a la semana 12	-1.86	-1.23		(-2.08, 1.23)
Proporción con respuesta positiva al tratamiento utilizando la escala de beneficio del tratamiento (%) Semana 12	40.7	25.4	0.060	15.2 (-0.8, 31.3)

La mediana de la duración de la respuesta después del tratamiento con BOTOX[®], según la solicitud del paciente de repetir el tratamiento, fue de 166 días (~24 semanas). Para calificar para el retratamiento, deben haber pasado al menos 12 semanas desde el tratamiento anterior, el volumen de orina residual posterior a la micción debe haber sido inferior a 200 ml y los pacientes deben haber informado al menos 2 episodios de incontinencia urinaria durante 3 días.

Hiperactividad del detrusor neurogénico

Se realizaron dos estudios clínicos de fase 3, multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo, doble ciego, en pacientes con incontinencia urinaria debida a hiperactividad del detrusor neurogénico que orinaban espontáneamente o utilizaban sonda (no se permitían las sondas permanentes). Se incluyeron un total de 691 pacientes con lesión de la médula espinal (lesión en T1 o inferior) o esclerosis múltiple (EDSS de 6,5 o inferior), que no se trataron adecuadamente con al menos un agente anticolinérgico. Estos pacientes fueron aleatorizados para recibir 200 U de BOTOX[®] (n=227), 300 U de BOTOX[®] (n=223) o placebo (n=241). Ambos ensayos fundamentales (191622-515 y 191622-516) fueron estudios de superioridad en comparación con el placebo. El criterio principal de valoración fue el número de episodios de incontinencia urinaria registrados en el diario vesical del paciente. Se utilizó el análisis de covarianza para evaluar las diferencias en la eficacia entre BOTOX[®] y el placebo, con el valor inicial como covariable y el brazo de tratamiento, la etiología (EM o SCI), el uso/no uso simultáneo de anticolinérgicos y el centro del investigador como factores. Los datos demográficos iniciales de la población agrupada del ensayo fundamental se muestran en la Tabla 25 a continuación:

Tabla 25: Datos demográficos iniciales por etiología en estudios de fase 3

	MS	SCI
N (%)	381 (55.1%)	310 (44.9%)
Edad, mediana de años (rango)	50.0 (22-77)	41.5 (18-77)
Género masculino, N (%)	70 (18.4%)	221 (71.3%)
Con CIC, N (%)	112 (29.4%)	263 (84.8%)
Vaciado espontáneo, N (%)	265 (69.6%)	42 (13.5%)

En ambos estudios de fase 3, se observaron mejoras significativas en comparación con el placebo en la variable principal de eficacia del cambio desde el inicio en la frecuencia semanal de los episodios de incontinencia a favor de BOTOX[®] (200 U y 300 U) en el punto temporal de eficacia principal en la Semana 6, incluido el porcentaje de pacientes secos. Se observaron mejoras significativas en algunos parámetros urodinámicos, incluidas disminuciones en la presión máxima del detrusor durante la primera contracción involuntaria del detrusor. Se observaron aumentos en la capacidad cistométrica máxima, pero en pacientes que orinaban espontáneamente, estos se vieron contrarrestados por aumentos casi equivalentes en el volumen residual posterior a la micción (consulte la última fila de la Tabla 26 a continuación).

También se observaron mejoras significativas en las puntuaciones de la calidad de vida relacionada con la salud específicas de la incontinencia notificadas por los pacientes, medidas mediante el Cuestionario de calidad de vida de la incontinencia (I-QOL) (incluido el comportamiento limitante de evitación, el impacto psicosocial y la vergüenza social). No se demostró ningún beneficio adicional de BOTOX® 300 U sobre 200 U.

Los resultados de los estudios fundamentales se presentan a continuación:

Tabla 26: Variables de eficacia primarias y secundarias al inicio y cambio desde el inicio en estudios de fase 3 (ensayos pivotaes)

	Estudio 1 (191622-515)			Estudio 2 (191622-516)		
	BOTOX® 200 UD (N=135)	Placebo (N=149)	p-valores	BOTOX® 200 UD (N=92)	Placebo (N=92)	p-valores
Frecuencia semanal de orina Incontinencia*						
Valor inicial medio	32.3	28.3		32.5	36.7	
Cambio medio en la semana 2	-16.9	-8.6	p=0.008	-18.8	-9.7	p<0.001
Cambio medio en la semana 6^a	-21.0	-8.8	p<0.001	-21.8	-13.2	p=0.002
Cambio medio en la semana 12	-20.8	-8.3	p<0.001	-20.5	-12.2	p=0.002
Cistométrica Máxima Capacidad (ml)						
Valor inicial medio	252.3	256.0		247.3	249.4	
Cambio medio en la semana 6^b	+151.2	+15.5	p<0.001	+157.0	+6.5	p<0.001
Presión Máxima del Detrusor durante el 1^{er} Involuntario Contracción del detrusor (cmH20)						
Valor inicial medio	51.3	50.9		51.7	41.5	
Cambio medio en la semana 6^b	-35.1	-2.4	p<0.001	-28.5	+6.4	p<0.001
Incontinencia Calidad de Vida Puntuación total^{c,d}						
Valor inicial medio	33.95	35.06		37.46	35.72	
Cambio medio en la semana 6^b	+26.90	+10.81	p<0.001	+24.43	+11.71	p<0.001
Cambio medio en la semana 12	+31.42	+9.05	p<0.001	+25.08	+8.56	p<0.001
Cistométrica Máxima Capacidad menos Post Vacío residual^e						
norte	50	46		40	37	
Valor inicial medio	195.1	170.1		151.2	160.0	
Cambio medio en la semana 6	+35.8	-36.9	-	+20.8	+16.8	-

Los valores de p son con base en el análisis LOCF que utiliza un modelo ANCOVA con un *endpoint* semanal de referencia como covariable y grupo de tratamiento, las etiologías a la entrada del estudio (lesión de la médula espinal o esclerosis múltiple), la terapia anticolinérgica concurrente en la selección y el investigador como factores.

*El porcentaje de pacientes secos (sin incontinencia) durante la semana 6 fue del 36.3 % (grupo de BOTOX® 200 U) y del 10.1 % (placebo) en el estudio 1 y del 38.0 % (grupo de BOTOX® 200 U) y del 7.6 % (placebo) en el estudio 2

^aEndpoint primario

^bEndpoints secundarios

^cLa escala de la puntuación total en el I-QOL oscila entre 0 (problema máximo) y 100 (sin ningún problema).

^dEn los estudios de fase 3, la diferencia preespecificada mínimamente importante (MID) para la puntuación total de I-QOL fue de 8 puntos con base en las estimaciones de MID de 4-11 puntos, notificadas en los pacientes con hiperactividad neurogénica del detrusor.

Es posible que la capacidad cistométrica máxima (MCC) y la residual posterior a la micción (PVR) no se hayan medido en el mismo día, pero se midieron dentro de la misma ventana de visita. Solo se analizaron los pacientes que tuvieron los datos de MCC y PVR en las visitas tanto basal como de la semana 6 y sin CIC en la visita basal.

La mediana de la duración de la respuesta en los dos estudios de fase 3, con base en la solicitud del paciente de volver a realizar el tratamiento fue de 256-295 días (36-42 semanas) para el grupo de dosis de 200 U, en comparación con 92 días (13 semanas) para el placebo.

Los receptores de placebo pasaron a la terapia activa para los ciclos de tratamiento posteriores, por lo que no hay datos controlados con placebo más allá del primer ciclo de tratamiento. Para todos los criterios de valoración de la eficacia, los pacientes experimentaron una respuesta consistente con el retratamiento.

Migraña crónica

BOTOX® se evaluó en dos estudios multinacionales y multicéntricos de 56 semanas que incluyeron una fase doble ciego de 24 semanas, ciclo de 2 inyecciones, que comparó BOTOX® con placebo (solución salina), seguida de un ciclo de 3 inyecciones de 32 semanas, abierto. fase. Un total de 1.384 adultos con migraña crónica que nunca habían recibido o no usaban ninguna profilaxis simultánea para el dolor de cabeza durante un período de referencia de 28 días, tenían 15 días de dolor de cabeza, siendo el 50% migraña/migraña probable y Se estudiaron 74 episodios de dolor de cabeza en dos ensayos clínicos de fase 3. Estos pacientes tuvieron una duración media de migraña crónica de 19,2 ± 12,56 años y durante los 28 días de referencia 906 (65,5 %) pacientes y 478 (34,5%) pacientes no abusaron de medicamentos para el dolor de cabeza agudo. Estos pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo (solución salina) o 155 U - 195 U de inyecciones de BOTOX® cada 12 semanas; máximo 5 ciclos de inyección. Durante el ensayo, a los pacientes se les permitió usar tratamientos para el dolor de cabeza agudo. El tratamiento con BOTOX® demostró mejoras estadísticamente significativas ($p < 0,001$) y clínicamente significativas desde el inicio en comparación con el placebo (solución salina) para una reducción del 50% en los días con dolor de cabeza, la frecuencia media de días con dolor de cabeza moderado/grave y el total acumulado de horas de dolor de cabeza en los días con dolor de cabeza. Los resultados de la prueba de impacto del dolor de cabeza (HIT-6) y los cuestionarios de calidad de vida específica para la migraña (MSQ) indicaron que BOTOX® tuvo una duración sostenida de acción y mejoró el funcionamiento, la vitalidad, la angustia psicológica y la calidad de vida en general (consulte las Tablas 27, 28, 29 y 30)

Tabla 27: Variables importantes de eficacia en la semana 24 (timepoint primario) para los estudios de fase 3 agrupados

Eficacia por 28 días	Estudios agrupados 191622-079 y 191622-080		
	BOTOX® (n = 688)	Placebo (solución salina) (n =	Valor de p
Media del cambio con respecto al valor basal en la frecuencia de los días con cefalea ^a	-8.4	-6.6	<0.001
Media del cambio con respecto al valor basal en la frecuencia de los días con migraña / probable migraña ^a	-8.2	-6.2	<0.001
Media del cambio con respecto al valor basal en la cantidad de días con cefalea moderada / severa ^a	-7.7	-5.8	<0.001
Media del cambio con respecto al valor basal en el total de horas acumuladas con cefalea en los días con cefalea ^a	-119.73	-80.49	<0.001
Media del cambio con respecto al valor basal en la frecuencia de los episodios de cefalea ^a	-5.2	-4.9	0.009
Disminución con respecto al valor basal en el 50 % o más de los días con cefalea ^a	47.1%	35.1%	<0.001

Proporción de pacientes con puntuaciones de categoría HIT-6 severas ^b	67.6%	78.2%	<0.001
Puntuaciones totales de HIT-6 ^b	-4.8	-2.4	<0.001
Media del cambio con respecto al valor basal en las puntuaciones de MSQ ^b			
Función de rol - restrictiva	-17.0	-8.6	<0.001
Función de rol - preventiva	-13.1	-6.4	<0.001
Función de rol - función emocional	-17.9	-9.5	<0.001

^a Evaluado durante un período de referencia previo a la aleatorización de 28 días y un período de 28 días previo a la semana 24

^b Administrado una vez al inicio y una vez en la semana 24 y diseñado para recopilar datos basados en el recuerdo de un mes del paciente

Tabla 28: Semana 24 (punto de tiempo principal) variables clave de eficacia para estudios de fase 3 agrupados en el subgrupo de uso excesivo de medicamentos

Eficacia por 28 días	Estudios agrupados 191622-079 v 191622-080		
	BOTOX [®] (n = 445)	Placebo (solución salina) (n =	Valor de p
Media del cambio con respecto al valor basal en la frecuencia de los días con cefalea ^a	-8.2	-6.2	<0.001
Media del cambio con respecto al valor basal en la frecuencia de los días con migraña / probable migraña ^a	-8.1	-6.0	<0.001
Media del cambio con respecto al valor basal en la cantidad de días con cefalea moderada / severa ^a	-7.7	-5.7	<0.001
Media del cambio con respecto al valor basal en el total de horas acumuladas con cefalea en los días con cefalea ^a	-111.91	-73.26	<0.001
Media del cambio con respecto al valor basal en la frecuencia de los episodios de cefalea ^a	-5.6	-4.9	0.028
Proporción de pacientes con puntuaciones de categoría HIT-6 ^b severas	71.0%	81.9%	<0.001
Puntuaciones totales de HIT-6 ^b	-4.7	-2.2	<0.001
Media del cambio con respecto al valor basal en las puntuaciones de MSQ ^b			
Función de rol - restrictiva	-16.9	-7.6	<0.001
Función de rol - preventiva	-13.9	-5.8	<0.001
Función de rol - función emocional	-18.3	-8.7	<0.001

^a Evaluado durante un período de referencia previo a la aleatorización de 28 días y un período de 28 días previo a la semana 24

^b Administrado una vez al inicio y una vez en la semana 24 y diseñado para recopilar datos basados en el recuerdo de un mes del paciente

Tabla 29: Variables clave de eficacia en la semana 24 (punto de tiempo principal) para los estudios de fase 3 agrupados en el subgrupo sin uso excesivo de medicación

Eficacia por 28 días	Estudios agrupados 191622-079 v 191622-080		
	BOTOX [®] (n = 445)	Placebo (solución salina) (n =	Valor de p
Media del cambio con respecto al valor basal en la frecuencia de los días con cefalea ^a	-8.8	-7.3	0.013
Media del cambio con respecto al valor basal en la frecuencia de los días con migraña / probable migraña ^a	-8.4	-6.6	0.004
Media del cambio con respecto al valor basal en la cantidad de días con cefalea moderada / severa ^a	-7.7	-6.1	0.005

Media del cambio con respecto al valor basal en el total de horas acumuladas con cefalea en los días con cefalea ^a	-128.75	-99.73	0.023
Media del cambio con respecto al valor basal en la frecuencia de los episodios de cefalea ^a	-5.1	-4.5	0.146
Proporción de pacientes con puntuaciones de categoría HIT-6 ^b severas	61.3%	70.9%	0.027
Puntuaciones totales de HIT-6 ^b	-5.1	-2.7	<0.001
Media del cambio con respecto al valor basal en las puntuaciones de MSQ ^b			
Función de rol - restrictiva	-17.2	-10.6	0.001
Función de rol - preventiva	-11.7	-7.7	0.032
Función de rol - función emocional	-17.4	-11.0	0.017

^a Evaluado durante un período de referencia previo a la aleatorización de 28 días y un período de 28 días previo a la semana 24

^b Administrado una vez al inicio y una vez en la semana 24 y diseñado para recopilar datos basados en el recuerdo de un mes del paciente

Tabla 30: Semana 24 (punto de tiempo principal) variables clave de eficacia para estudios de fase 3

Eficacia por 28 días	Estudio 191622-079			Estudio 191622-080		
	BOTOX® (n=341)	Placebo (solución salina) (n = 338)	Valor de p	BOTOX® (n = 347)	Placebo (solución salina) (n = 358)	Valor de p
Media del cambio con respecto al valor basal en la frecuencia de los días con cefalea ^a	-7.8	-6.4	0.006	-9.0	-6.7	<0.001
Media del cambio con respecto al valor basal en la frecuencia de los días con migraña / probable migraña ^a	-7.6	-6.1	0.002	-8.7	-6.3	<0.001
Media del cambio con respecto al valor basal en la cantidad de días con cefalea moderada / severa ^a	-7.2	-5.8	0.004	-8.3	-5.8	<0.001
Media del cambio con respecto al valor basal en el total de horas acumuladas con cefalea en los días con cefalea ^a	-106.70	-70.40	0.003	-132.41	-90.01	<0.001
Media del cambio con respecto al valor basal en la frecuencia de los episodios de cefalea ^a	-5.2	-5.3	0.344	-5.3	-4.6	0.003
Proporción de pacientes con puntuaciones de categoría HIT-6 severas ^b	68.9%	79.9%	0.001	66.3%	76.5%	0.003
Puntuaciones totales de HIT-6 ^b	-4.7	-2.4	<0.001	-4.9	-2.4	<0.001
Media del cambio con respecto al valor basal en los puntuaciones de MSQ ^b						
Función de rol - restrictiva	-16.8	-8.8	<0.001	-17.2	-8.4	<0.001
Función de rol - preventiva	-12.6	-7.6	0.005	-13.5	-5.4	<0.001
Función de rol - función emocional	-16.9	-10.0	0.001	-19.0	-9.1	<0.001

^a Evaluado durante un período de referencia previo a la aleatorización de 28 días y un período de 28 días previo a la semana 24

^b Administrado una vez al inicio y una vez en la semana 24 y diseñado para recopilar datos basados en el recuerdo de un mes del paciente

Blefaroespasmos

En un estudio, se evaluó la toxina botulínica en 27 pacientes con blefaroespasmio esencial. Veintiséis de los pacientes habían recibido previamente tratamiento farmacológico con mesilato de benzotropina, clonazepam y/o baclofeno sin resultados clínicos adecuados. Tres de estos pacientes luego se sometieron a una cirugía de extracción muscular aún sin un resultado adecuado. Un paciente de los 27 no había sido tratado previamente. Al usar la toxina botulínica, 25 de los 27 pacientes informaron mejoría dentro de las 48 horas. Uno de los otros pacientes fue controlado más tarde con una dosis más alta. El paciente restante informó solo una mejora leve, pero permaneció funcionalmente deteriorado.

En otro estudio, 12 pacientes con blefaroespasmio fueron evaluados en un estudio doble ciego controlado con placebo. Todos los pacientes que recibieron toxina botulínica (n=8) mejoraron en comparación con ninguna mejora en el grupo de placebo (n=4). La puntuación media de distonía mejoró en un 72 %, la calificación de la puntuación de autoevaluación mejoró en un 61 % y la calificación de evaluación de una cinta de video mejoró en un 39 %. Los efectos del tratamiento duraron una media de 12,5 semanas.

En un estudio separado, los pacientes con blefaroespasmio recibieron una dosis promedio por ojo de 33 U de BOTOX® inyectado en 3 a 15 sitios. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento informados con mayor frecuencia fueron ptosis (20,8 %), queratitis punteada superficial y sequedad ocular (6,3 % cada uno).

Estrabismo

Seiscientos setenta y siete pacientes adultos con estrabismo tratados con una o más inyecciones de BOTOX® fueron evaluados en una gran revisión retrospectiva de casos. El cincuenta y cinco por ciento de estos pacientes mejoraron a una alineación de 10 dioptrías prismáticas o menos cuando se evaluaron seis meses o más después de la inyección. Los ángulos de estrabismo grandes tendían a volver a la posición previa a la inyección y requerían reinyección con más frecuencia que los ángulos más pequeños. Treinta y cinco por ciento de los adultos con estrabismo horizontal fueron corregidos con una inyección dentro de las 10 dioptrías prismáticas de la ortoposición.

Espasticidad focal en niños de 2 años y mayores

Espasticidad de miembro superior

Dos estudios aleatorizados ciegos para el evaluador compararon BOTOX® más la atención estándar con la atención estándar sola en un total de 72 niños con parálisis cerebral hemipléjica y espasticidad de las extremidades superiores. En estos estudios, los músculos del brazo y la mano que se inyectaron incluyeron el bíceps braquial, braquial, braquiorradial, flexor carpi ulnaris y radialis, pronator teres, pronator quadratus, flexor digitorum profundus y sublimis, flexor pollicis longus y brevis, thumb aductor, Flexor corto del pulgar e interóseos.

En el estudio de 6 meses (n=42; 2 a 8 años), la espasticidad medida por la Escala de Ashworth Modificada (MAS) se redujo significativamente en niños tratados con BOTOX® (1-2 U/kg/músculo, dosis máxima 240 U, promedio de 137 U) en los meses 1 y 3, pero volvió a los valores iniciales en el mes 6. La calidad del movimiento de las extremidades superiores medida por la Prueba de calidad de las habilidades de las extremidades superiores (QUEST) mejoró significativamente desde el inicio en ambos grupos, pero en mayor medida en Niños tratados con BOTOX® en los meses 1 (61 % frente a 19 %, p=0,004) y 3 (71 % frente a 33 %, p=0,03), pero no en el mes 6 (p=1,0). Los niños tratados con BOTOX® tuvieron una mejoría significativamente mayor en la función según lo medido por la escala de logro de objetivos (GAS). Los niños tratados con BOTOX® mejoraron más rápidamente que aquellos tratados solo con atención estándar. No se informaron efectos adversos relacionados con el tratamiento

En el estudio de tres meses (n=30, 5-15 años), la función de las extremidades superiores se midió utilizando la Evaluación de Melbourne de la función unilateral de las extremidades superiores. Los niños del grupo de BOTOX® (0,5 a 2,0 U/kg/músculo) tuvieron una mejora del 14 % en la función en comparación con ningún cambio en los niños del grupo de control en el mes 3 (p=0,002). En este estudio, no hubo diferencia entre los grupos de tratamiento en el GAS. Se informaron tres efectos adversos relacionados con el tratamiento, 2 debilidad localizada y un aumento de la frecuencia de la micción.

Espasticidad de las extremidades inferiores - equino

Se realizó un estudio paralelo de tres meses, doble ciego, controlado con placebo en niños con parálisis cerebral de 2 a 16 años de edad con posición de tobillo en equino. Setenta y dos recibieron 4 U/kg de peso corporal de BOTOX® en las cabezas medial y lateral del gastrocnemio al inicio (2 U/kg/músculo), para pacientes hemipléjicos y 1 U/kg/músculo para pacientes dipléjicos) y nuevamente al 4 semanas. La dosis acumulativa de BOTOX® durante 4 semanas fue de 2-4 U/kg/músculo y en general de 8 U/kg de peso corporal hasta un máximo de 200 U durante un período de 30 días. BOTOX® fue significativamente más eficaz que el placebo (según lo evaluado por la mejora de 3 o más grados en la puntuación compuesta de la escala de calificación (PRS) de la marcha dinámica (patrón de marcha, posición del tobillo, posición del retropié durante la pisada, posición de la rodilla durante la marcha, grado 53%, 50%, 60% y 54% de los pacientes con BOTOX® frente al 25%, 27%, 25% y 32% de los pacientes con placebo en las semanas 2, 4, 8 y 12, respectivamente. De las evaluaciones individuales incluidas en la PRS, un número significativamente mayor de pacientes con BOTOX® versus pacientes con placebo tuvieron mejoras en el patrón de marcha (semanas 2, 8 y 12) y la posición del tobillo (semanas 2, 6 y 12).

En el seguimiento abierto a largo plazo de 39 meses de estos pacientes, se inyectó una dosis de 2 U/kg/músculo en los músculos gastrocnemio medial y lateral con una dosis total máxima de 200 U de BOTOX® en el músculo gastrocnemio medial y lateral. y cabezas laterales del gastrocnemio y luego según sea necesario a partir de entonces. De los 207 pacientes evaluados; 115 pacientes fueron seguidos durante 12 meses, 100 durante 18 meses, 45 durante 2 años y 6 hasta 3 años. El porcentaje de pacientes que mostró una mejoría según la PRS osciló entre el 41 % y el 67 % durante el período de 3 años. De las evaluaciones individuales que se incluyeron en la PRS, se observaron mejoras significativas en cada visita durante el período de 3 años.

Espasticidad de miembros inferiores - Aductor de cadera

Los estudios publicados demostraron que BOTOX® es efectivo para reducir el dolor y la espasticidad y mejorar la función. Un estudio doble ciego controlado con placebo (n=16) en niños de 2 a 10 años de edad encontró que 4 U/kg de peso corporal en cada grupo de músculos aductores (dosis total de 8 U/kg de peso corporal total) administrada 5-10 días antes la cirugía de aductores aislada programada redujo significativamente las puntuaciones medias de dolor (reducción del 74 %, p=0,003), los requisitos de analgésicos (reducción del 50 %, p=0,005) y la duración de la estancia hospitalaria (reducción del 33 %, p=0,003) en comparación con el placebo.

Un segundo estudio (n = 43, edad media 8,2 ± 2,5 años) comparó la eficacia de BOTOX® (300 U inyectadas en los músculos aductor y tendón de la corva medial) con una férula de presión contra la espasticidad del músculo aductor de la cadera. Ambos grupos mejoraron durante el período de estudio; sin embargo, en la visita de los 3 meses, BOTOX® fue significativamente más eficaz que las férulas de presión para la espasticidad y el rendimiento motor medido por el MAS (p=0,002) y la distancia de la rodilla (p=0,02).

En estos estudios no se informaron eventos adversos.

Espasticidad focal en adultos

Tres estudios doble ciego controlados con placebo en los que participaron 256 pacientes con espasticidad en las extremidades superiores después de un accidente cerebrovascular mostraron mejoras clínica y estadísticamente significativas en el tono de los músculos flexores de la muñeca, el codo y los dedos. Se utilizó la escala de Ashworth para medir los cambios clínicamente significativos en el tono muscular, que se evaluó desde una puntuación de cero (sin aumento del tono muscular) a 4 (extremidad rígida en flexión o extensión).

En un estudio, 126 pacientes fueron tratados con 200 U a 240 U de BOTOX[®] en los músculos flexores de la muñeca, los dedos y el pulgar. Se observó una reducción significativamente mayor desde el punto de vista clínico y estadístico en el tono muscular en los pacientes tratados con BOTOX[®] en comparación con el placebo, según lo medido en la escala de Ashworth ($p < 0,001$) a las 1, 4, 6, 8 y 12 semanas después del tratamiento. La Evaluación global del médico también mostró mejoras estadísticamente significativas en todas las visitas posteriores al tratamiento para estos pacientes ($p < 0,001$). Además, los pacientes tratados con BOTOX[®] tuvieron una mejora significativa en un ítem de discapacidad específico y predeterminado asociado con la espasticidad de las extremidades superiores a las 4, 6, 8 y 12 semanas después del tratamiento ($p \leq 0,05$).

En dos estudios, los pacientes tratados con una dosis total de 300 U o 360 U de BOTOX[®] tuvieron una reducción significativamente mayor en el tono flexor de la muñeca y el codo en comparación con el placebo. Además, la Evaluación global del médico también mostró un beneficio significativo de BOTOX[®] en dosis de 75, 180 y 360 U.

En un estudio doble ciego controlado con placebo de 85 pacientes con espasticidad de moderada a grave en las extremidades inferiores, las inyecciones de hasta 300 U de BOTOX[®] en el sóleo, el tibial posterior y los músculos gastrocnemio o flexor largo de los dedos dieron como resultado una reducción del espasmo frecuencia, una reducción del dolor, una mejora en la espasticidad según la calificación del médico y un aumento en el rango de movimiento del tobillo según lo medido por goniometría. Todos estos cambios fueron clínica y estadísticamente significativos. Además, el tratamiento con BOTOX[®] en pacientes con espasticidad severa (puntaje de Ashworth de 3) resultó en una reducción clínica y estadísticamente significativa en el tono muscular. En un seguimiento abierto de este estudio, una segunda inyección de BOTOX[®] redujo clínica y estadísticamente significativamente el tono muscular en pacientes moderados y graves a las 4, 8 y 12 semanas después de la segunda inyección.

La eficacia y seguridad de BOTOX[®] para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores también se evaluó en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo (estudio 191622-116). Este estudio incluyó a 468 pacientes después de un accidente cerebrovascular (233 con BOTOX[®] y 235 con placebo) con espasticidad en el tobillo (puntuación de tobillo en la escala de Ashworth modificada [MAS] de al menos 3) que tenían al menos 3 meses después del accidente cerebrovascular. Se inyectó una dosis total de 300 U de BOTOX[®] o placebo por vía intramuscular y se dividió entre el gastrocnemio, el sóleo y el tibial posterior, con una inyección opcional de hasta 100 U adicionales divididas entre el flexor largo del dedo gordo, el flexor largo de los dedos y el flexor corto de los dedos, extensor hallucis y rectus femoris (dosis total de 400 U). Se empleó electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica para ayudar en la localización adecuada del músculo. Los pacientes fueron seguidos durante 12 semanas.

El criterio principal de valoración fue el cambio promedio desde el inicio de la puntuación de tobillo MAS de las semanas 4 y 6 y un criterio secundario de valoración clave fue la CGI (Evaluación global de la respuesta del médico) promedio en las semanas 4 y 6. El MAS utiliza un sistema de puntuación similar al de la escala de Ashworth. El CGI evaluó la respuesta al tratamiento en términos de cómo le estaba yendo al paciente en su vida utilizando una escala de 9 puntos desde -4 = empeoramiento muy marcado hasta +4 = mejoría muy marcada.

Se demostraron diferencias estadística y clínicamente significativas entre los grupos para BOTOX® sobre el placebo para las medidas primarias de eficacia de MAS y la medida secundaria clave de CGI y se presentan en la Tabla 31.

Tabla 31: Punto final de eficacia primario y secundario clave

	BOTOX® 300 a 400 U (ITT) (n = 233)	Placebo (n = 235)
Media del cambio con respecto al valor basal de la puntuación de MAS de los flexores plantares del tobillo		
Promedio de las semanas 4 y 6	-0.8*	-0.6
Media de la puntuación de la impresión clínica global por parte del investigador		
Promedio de las semanas 4 y 6	0.9*	0.7

*Estadísticamente significativamente diferente del placebo (p<0,05)

En comparación con el placebo, se observaron mejoras estadísticamente significativas en el cambio de MAS desde el inicio (Figura 4) y CGI por el médico (Figura 5) en las semanas 2, 4 y 6, en comparación con el placebo para los pacientes tratados con BOTOX®.

Figura 4: puntuación del tobillo en la escala de Ashworth modificada para el estudio 191622-116: cambio medio desde el inicio por visita

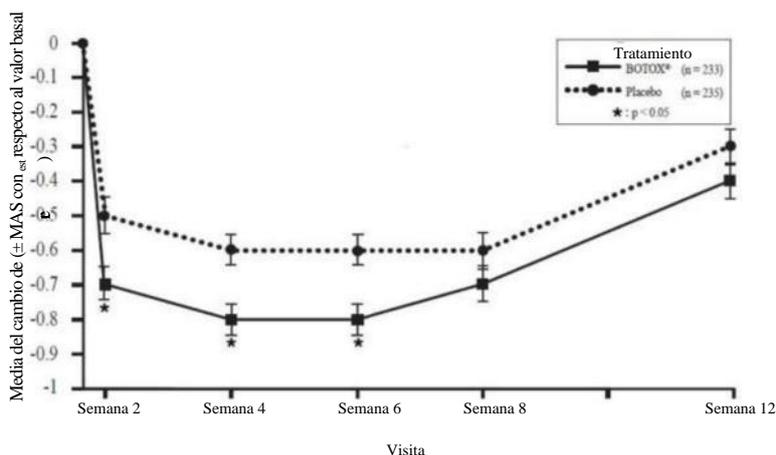
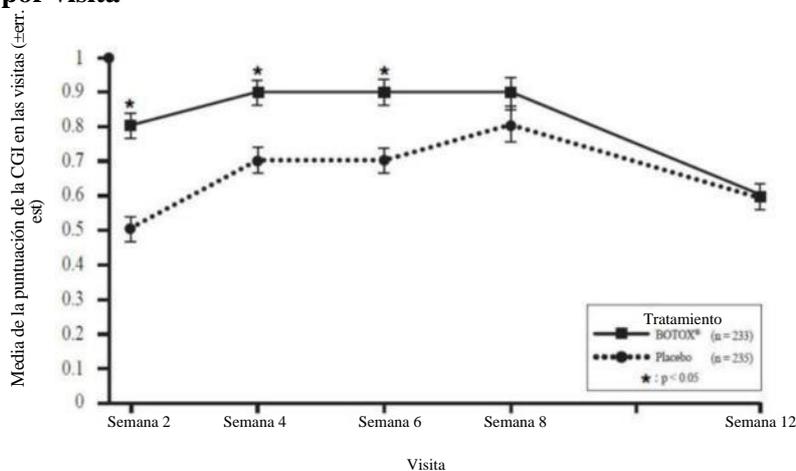


Figura 5: impresión clínica global por médico para el estudio 191622-116: puntuaciones medias por visita



Distonía cervical (tortícolis espasmódica)

En un estudio multicéntrico, 170 pacientes con distonía cervical que habían respondido a un período de preinclusión abierto (de 214 pacientes) se aleatorizaron para recibir BOTOX® (n=88) o placebo (n=82) en un estudio doble ciego, evaluación de grupos paralelos durante 10 semanas. Los médicos determinaron los músculos y las dosis inyectadas para cada paciente y utilizaron una dosis corporal total media de BOTOX® de 236 U (Rango: 95 a 360 U). BOTOX® fue significativamente mejor en comparación con el placebo según las medidas de mejora en la escala de gravedad de la distonía cervical (calificación de la posición de la cabeza), la evaluación global del médico, la evaluación global del paciente, la frecuencia y la intensidad del dolor y la discapacidad funcional en la semana 6 con un beneficio sostenido de hasta 10 semanas. La mejora, medida por la evaluación global del médico, fue del 50,6 % para el grupo de BOTOX® y del 31,1 % para el grupo de placebo, una diferencia del 19,5 % (p=0,009), que fue esencialmente igual al valor predefinido del 20 % establecido para una diferencia clínicamente significativa.

En un estudio multicéntrico separado, se trató a un total de 135 pacientes. Los pacientes recibieron una sola inyección de 100-300 U de una formulación seguida de la otra, 8-16 semanas después. Los médicos determinaron los músculos y las dosis a inyectar para cada paciente y usaron una dosis corporal total promedio de BOTOX® de aproximadamente 155 U para todos los períodos de tratamiento. La mejoría clínica máxima se observó a las 6 semanas, con más del 80 % de los pacientes logrando un éxito del tratamiento en la semana 6. En relación con el tiempo de retratamiento, en la semana 6 (42 días) después de la inyección, el 67 % del grupo de BOTOX® aún no había empeorado desde el inicio en comparación con el 45% del grupo de placebo. En la semana 10 (70 días) después de la inyección, el 60 % del grupo de BOTOX® siguió mejorando en comparación con el 30 % en el grupo de placebo. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas (p=0,0002).

Hiperhidrosis primaria de las axilas

En un estudio multicéntrico, doble ciego, de grupos paralelos, 320 pacientes con hiperhidrosis primaria axilar bilateral fueron aleatorizados para recibir BOTOX® (n=242) o placebo (n=78). Los sujetos eran elegibles para la inscripción en el estudio si su nivel axilar espontáneo inicial, medido mediante evaluación gravimétrica durante 5 minutos a temperatura ambiente y en reposo, era ≥ 50 mg. La producción de sudor axilar inicial fue similar en los dos grupos de tratamiento (216 mg en el grupo de BOTOX® y 236 mg en el grupo de placebo). Los respondedores al tratamiento se definieron como sujetos que mostraban al menos una reducción del 50 % desde el inicio en la sudoración axilar medida por evaluación gravimétrica.

La incidencia de respondedores entre los pacientes tratados con BOTOX® fue significativamente mayor (p<0,001) que los pacientes tratados con placebo en todos los puntos temporales posteriores al tratamiento durante un máximo de 16 semanas. La incidencia de respondedores entre los pacientes tratados con BOTOX® varió del 95 % en la semana 1 al 82 % en la semana 16 en comparación con el 32 % en la semana 1 al 21 % en la semana 16 para los pacientes tratados con placebo. La reducción porcentual media en el grupo tratado con BOTOX® varió del 83 % en la semana 1 al 69 % en la semana 16 en comparación con el 22 % en la semana 1 y el 4 % en la semana 16 en el grupo tratado con placebo. Las cantidades medias correspondientes de producción de sudor en estos momentos fueron de 29 mg y 54 mg en los pacientes tratados con BOTOX® en comparación con 166 mg y 190 mg en los pacientes tratados con placebo.

La evaluación global del sujeto de la satisfacción con el tratamiento fue significativamente mayor (p<0,001) en los pacientes tratados con BOTOX® que en los pacientes tratados con placebo en todos los puntos de tiempo posteriores al tratamiento.

Disfonía espasmódica

En la serie más grande informada, 639 pacientes con disfonía espasmódica abductora y 108 pacientes con disfonía espasmódica abductora recibieron una dosis media de $3,1 \pm 3,1$ U y $2,16 \pm 1,07$ U de BOTOX[®], respectivamente. Los pacientes registraron las respuestas en un diario, incluido su porcentaje de funcionamiento normal, en una escala analógica visual global en la que el 100 % era una voz normal y el 0 % era incapacidad para sonar. Para la disfonía espasmódica de los aductores, el inicio medio del efecto fue de $2,4 \pm 4,3$ días con un efecto máximo medio de $9 \pm 12,7$ días. La duración media del beneficio fue de $15,1 \pm 12,3$ semanas, el porcentaje de funcionamiento normal aumentó del $52,4 \% \pm 22 \%$ al $89,71 \% \pm 13 \%$. Para la disfonía espasmódica abductora, el inicio medio del efecto fue de $4,1 \pm 5,5$ días con un efecto máximo medio de $10 \pm 12,5$ días. La duración media del beneficio fue de $10,5 \pm 12,2$ semanas. El porcentaje de funcionamiento normal pasó del $54,8\% \pm 21,9\%$ al $66,7\% \pm 23,4\%$ respectivamente.

En otra gran serie de 169 pacientes (disfonía espasmódica aductora 88,8 %, disfonía espasmódica abductora 1,8 % y disfonía espasmódica mixta 4,1 %), la mediana de la puntuación del resultado del tratamiento fue excelente en el 63,9 % de los pacientes, muy buena en el 18 %, satisfactoria en el 14,5 % y insatisfactorio en el 3,5%, a juzgar por una escala de autoevaluación subjetiva que los pacientes registraron en un diario. La velocidad del habla aumentó después de la terapia con BOTOX[®] en aproximadamente 12 sílabas por minuto. La nasendoscopia, antes y después del tratamiento en muchos pacientes, confirmó el debilitamiento de las cuerdas vocales y la abolición de los espasmos.

Ensayos Clínicos - Indicaciones Cosméticas

Líneas glabellares

En dos estudios multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos de diseño idéntico, los pacientes con líneas glabellares de moderadas a severas evaluadas con el ceño fruncido máximo fueron aleatorizados para recibir BOTOX[®] (n=405) o placebo (n=132). En estos estudios, la gravedad de las líneas glabellares se redujo significativamente durante un máximo de 120 días en el grupo de BOTOX[®] en comparación con el grupo de placebo, según lo medido por la calificación del investigador de la gravedad de las líneas glabellares en el ceño fruncido máximo y en reposo y por la evaluación global de los sujetos del cambio en aparición de líneas glabellares. Treinta días después de la inyección, los investigadores consideraron que el 80 % de los pacientes tratados con BOTOX[®] respondieron al tratamiento (puntaje de severidad de la línea glabellar de leve o ninguno), y el 89 % de los pacientes sintieron que tuvieron una mejoría moderada o mejor, en comparación con el 3,0 % y el 6,8 % de pacientes tratados con placebo respectivamente.

También se realizó un tercer estudio abierto para respaldar la eficacia continua de las inyecciones repetidas de BOTOX[®]. Al finalizar los estudios doble ciego, los pacientes pudieron ingresar a esta fase abierta con tratamientos repetidos administrados en intervalos de 120 días. El efecto terapéutico se mantuvo durante los tres ciclos de inyección evaluados y los resultados mostraron una mayor eficacia después de múltiples sesiones de inyección.

Patas de gallo

Se realizaron dos estudios multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo y de grupos paralelos para examinar la seguridad y eficacia de BOTOX[®] para el tratamiento de las patas de gallo. En un estudio, los pacientes con patas de gallo bilateralmente simétricas, moderadas o severas en máxima sonrisa fueron aleatorizados para recibir BOTOX[®] (n=130) [rango de edad de 27 a 64 años (media = 47 años)], inyectado bilateralmente en tres sitios por lado, para una dosis de 3 U, 6 U, 12 U o 18 U por lado o placebo (n=32). El tratamiento con BOTOX[®] mostró una respuesta relacionada con la dosis hasta 12 U; aunque la respuesta fue similar en los dos grupos de dosis más altas, 12 U y 18 U. La duración de la respuesta estuvo relacionada con la dosis, con reducciones medias significativas desde el inicio en la gravedad de las patas de gallo hasta el día 180 para el grupo de 12 U ($p \leq 0,032$) y grupos de 18 U ($p \leq 0.003$), día 150 para el grupo de 6 U ($p \leq 0.017$) y día 120 para el grupo de 3 U ($p \leq 0.006$). No se observaron cambios significativos en el grupo de placebo en ningún momento posterior al tratamiento. Las tasas máximas de respuesta se observaron en el día 30 para todos los grupos de tratamiento. El perfil de seguridad en los grupos de tratamiento activo fue similar al del placebo.

El segundo estudio examinó la seguridad y eficacia del tratamiento de las patas de gallo con 1 de 3 dosis de BOTOX[®] (n=148) o placebo (n=49) [rango de edad de 27 a 65 años (media = 47 años)] y el efecto sobre la severidad de las líneas de la frente y las líneas glabellares. En este estudio, los pacientes con patas de gallo bilateralmente simétricas, moderadas o severas en máxima sonrisa; La severidad de la línea de la frente de leve, moderada o severa en la elevación máxima de la ceja y la severidad de la línea del entrecejo de leve, moderada o severa en el ceño máximo fueron tratados con BOTOX[®], inyectado bilateralmente en tres sitios por lado, en una dosis de 6 U, 12 U o 18 U por lado o placebo. Aunque se observaron mejoras significativas en las patas de gallo con todas las dosis de BOTOX[®] en comparación con el placebo, el tratamiento de las patas de gallo no afectó la gravedad de las líneas horizontales de la frente ni las líneas glabellares. Por tanto, parece que el tratamiento de las patas de gallo a las dosis de 18 U, 12 U y 6 U no afecta a las zonas adyacentes, por lo que no se considera necesario modificar la dosis. No se observaron problemas de seguridad en ninguna dosis del tratamiento con BOTOX[®].

La seguridad y eficacia de BOTOX[®] para el tratamiento de las patas de gallo se ha descrito en estudios clínicos publicados. En un estudio, 60 pacientes fueron tratados con 6 U, 12 U o 18 U de BOTOX[®] en el músculo orbicular de los párpados en un lado de la cara y placebo en el contralateral. A las 16 semanas después de la inyección, los pacientes fueron tratados con 12 U o 18 U de BOTOX[®] bilateralmente. BOTOX[®] se asoció con tasas de éxito significativamente más altas que el placebo en todos los niveles de dosis, según lo determinado tanto por observadores capacitados como por pacientes. A las 4 semanas después de la inyección, los investigadores consideraron que el 89-95% de los pacientes del lado tratado con BOTOX[®] respondieron al tratamiento y el 60-80% de los pacientes sintieron que el tratamiento había tenido éxito, en comparación con aproximadamente el 5-15% y el 15- 45%, respectivamente en el lado tratado con placebo. No se observó una relación dosis-respuesta clara. Los beneficios de la segunda inyección duraron más que la primera, con tasas de éxito para la segunda inyección que alcanzaron el 100 % para los grupos de 12 U y 18 U en la semana 4. BOTOX[®] fue bien tolerado. No se informaron eventos adversos graves o severos.

Líneas de la frente

La seguridad y eficacia de BOTOX[®] para el tratamiento de las líneas horizontales de la frente se ha descrito en estudios clínicos publicados. En un estudio, se administró BOTOX[®] a 59 pacientes con líneas horizontales en la frente con una puntuación de 2 (moderada) o 3 (grave) en la escala de arrugas faciales (FWS). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir 8 U, 16 U y 24 U de BOTOX[®] inyectados en el músculo frontal con inyecciones adicionales de depresor de cejas. Aproximadamente el 90 % de los sujetos respondieron al tratamiento según la calificación de los investigadores y hasta el 75-80 % según la autoevaluación en la cuarta semana. Hubo una reducción en la severidad de las arrugas horizontales en los tres grupos de tratamiento con BOTOX[®] tanto en la contracción como en el reposo. Hubo una tendencia dosis-respuesta significativa ($p \leq 0,019$) para la duración sostenida de la mejoría: 53 % en el grupo de 24 U versus 15 % en el grupo de 8 U a las 16 semanas ($p \leq 0,023$ para la diferencia entre grupos), por un observador capacitado. Hubo una tendencia dosis-respuesta significativa ($p \leq 0,011$) para la tasa de recaída al valor inicial: 35 % en el grupo de 24 U versus 75 % en el grupo de 8 U a las 16 semanas ($p \leq 0,038$ para la diferencia entre grupos), por expertos capacitados. BOTOX[®] fue bien tolerado. No hubo eventos graves reportados.

5.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

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

Distribución

Se estudió la distribución en ratas después de la inyección del complejo 125I-neurotoxina botulínica A en el músculo gastrocnemio. La radiactividad asociada con el complejo de toxina se retuvo principalmente en el lugar de la inyección y disminuyó con una vida media de aproximadamente 10 horas. La radiactividad detectada en otros lugares (plasma, músculo, tiroides, piel) se asoció principalmente con probables productos de descomposición, lo que indica una exposición sistémica mínima a la toxina.

Metabolismo

La toxina es probablemente metabolizada por proteasas y los componentes moleculares circulan a través de vías metabólicas normales.

Excreción

Dentro de las 24 horas posteriores a la dosificación, el 60 % de la radiactividad se excretó en la orina.

5.3 DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

Genotoxicidad

BOTOX[®] fue inactivo en pruebas *in vitro* para mutación genética y en pruebas *in vitro* e *in vivo* para clastogenicidad.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la inyección de BOTOX[®]. BOTOX[®] no está relacionado estructuralmente con ningún carcinógeno conocido.

6 DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Albúmina humana: 0,25 mg para 50 U, 0,5 mg para 100 U o 1,0 mg para 200 U
Cloruro de sodio: 0,45 mg para 50U, 0,9 mg para 100 U o 1,8 mg para 200 U

6.2 INCOMPATIBILIDADES

Los estudios de incompatibilidad no se evaluaron como parte del registro de BOTOX®. Por lo tanto, BOTOX® no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 VIDA ÚTIL

36 meses

6.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar el producto secado al vacío en el refrigerador entre 2°C y 8°C.

Administre BOTOX® dentro de las 24 horas posteriores a la extracción del vial del refrigerador y la reconstitución. Durante estas veinticuatro horas, BOTOX® reconstituido debe almacenarse en un refrigerador (2°C a 8°C). Si BOTOX® reconstituido se diluye más en una jeringa para inyecciones intradetrusoras, debe usarse inmediatamente. BOTOX® reconstituido debe ser transparente, incoloro o ligeramente amarillo y libre de partículas.

El producto reconstituido no contiene preservantes. Debe usarse para un solo paciente y desechar cualquier residuo.

6.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

El complejo de neurotoxina purificada BOTOX® (toxina botulínica tipo A) es una preparación estéril y secada al vacío. Se presenta en un vial de vidrio transparente con tapón de goma y precinto de aluminio a prueba de manipulaciones, que contiene un polvo blanco para reconstitución. BOTOX® está disponible en 50U, 100 U y 200 U de toxina *Clostridium botulinum*, tipo A, secada al vacío.

6.6 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN

Todos los viales, incluidos los vencidos, o el equipo utilizado con el medicamento deben desecharse con cuidado, como se hace con todos los desechos médicos. Los viales no utilizados deben reconstituirse con una pequeña cantidad de agua y luego esterilizarse en autoclave. Cualquier vial o equipo no utilizado (como jeringas) debe esterilizarse en autoclave (120 °C durante 30 minutos) o el BOTOX® residual debe inactivarse con una solución de hipoclorito diluido (0,5 % o 1 %) durante cinco minutos y luego desecharse como desecho médico.

6.7 PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS

Estructura química

El complejo de neurotoxina BOTOX® (toxina botulínica tipo A) se produce a partir de la fermentación de *Clostridium botulinum* tipo A (cepa Hall) y se purifica a partir de la solución de cultivo como un complejo de peso molecular de aproximadamente 900 kD que consiste en la neurotoxina y varias proteínas accesorias. El complejo se disuelve en solución estéril de cloruro de sodio que contiene albúmina de suero humano y se filtra de forma estéril (0,2 micrones) antes del llenado y secado al vacío.



Una unidad (U) de BOTOX[®] corresponde a la dosis letal intraperitoneal mediana calculada (LD₅₀) en ratones, realizada en un ensayo de potencia en ratones. Este método de ensayo es específico para el producto de Allergan, BOTOX[®]. Debido a los detalles específicos del método, como el vehículo, el esquema de dilución y los protocolos de laboratorio para los diversos ensayos de LD₅₀ en ratones, las unidades de actividad biológica de BOTOX[®] no se pueden comparar ni convertir en unidades de ninguna otra actividad de toxina botulínica.

CONDICIÓN DE VENTA DEL MEDICAMENTO

Venta bajo prescripción médica

Basado en la Ficha Técnica de Australia v18.0 CCDS v22.0

Fecha de revisión: Noviembre 2023.

Fabricado por: Allergan Pharmaceuticals Ireland, Irlanda

