

BOTOX® (onabotulinumtoxinA) para inyección, para uso intramuscular, intradetrusor o intradérmico

Solo con receta

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar BOTOX® de manera segura y efectiva. Consulte la información de prescripción completa para BOTOX.

BOTOX® (onabotulinumtoxinA) para inyección, para uso intramuscular, intradetrusor o intradérmico

Aprobación inicial en los EE. UU.: 1989

ADVERTENCIA: DISEMINACIÓN A DISTANCIA DEL EFECTO DE LA TOXINA

Consulte la información de prescripción completa para ver todo el recuadro de advertencia.

Los efectos de BOTOX y todos los productos de toxina botulínica pueden diseminarse desde el área de la inyección y producir síntomas compatibles con los efectos de la toxina botulínica. Estos síntomas se han notificado de horas a semanas después de la inyección. Las dificultades para tragar y respirar pueden ser potencialmente mortales y ha habido informes de muerte. El riesgo de presentar síntomas es probablemente mayor en niños tratados por espasticidad, pero los síntomas también pueden producirse en adultos, especialmente en aquellos pacientes que tienen una afección subyacente que los predisponga a estos síntomas. (5.1)

INDICACIONES Y USO

BOTOX es un inhibidor de la liberación de acetilcolina y un agente bloqueante neuromuscular indicado para lo siguiente:

- Tratamiento de vejiga hiperactiva (VH) con síntomas de incontinencia urinaria con urgencia, urgencia para orinar y micción frecuente en adultos que tienen una respuesta inadecuada o son intolerantes a un medicamento anticolinérgico (1.1)
- Tratamiento de la incontinencia urinaria debido a hiperactividad del detrusor asociada a una afección neurológica [p. ej., lesión de la médula espinal (LME), esclerosis múltiple (EM)] en adultos que tienen una respuesta inadecuada o son intolerantes a un medicamento anticolinérgico (1.1)
- Tratamiento de la hiperactividad neurogénica del detrusor (HND) en pacientes pediátricos de 5 años de edad o más que tienen una respuesta inadecuada o son intolerantes a los medicamentos anticolinérgicos. (1.2)
- Profilaxis de los dolores de cabeza en pacientes adultos con migraña crónica (≥ 15 días al mes con dolor de cabeza que dura 4 horas al día o más) (1.3)
- Tratamiento de la espasticidad en pacientes de 2 años de edad o más (1.4)
- Tratamiento de la distonía cervical en pacientes adultos, para reducir la gravedad de la posición anómala de la cabeza y el dolor de cuello (1.5)
- Tratamiento de la hiperhidrosis axilar grave que no se maneja adecuadamente con agentes tópicos en pacientes adultos (1.6)
- Tratamiento del blefaroespasma asociado a distonía en pacientes de 12 años de edad o más (1.7)
- Tratamiento del estrabismo en pacientes de 12 años de edad o más (1.7)

Limitaciones de uso

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de BOTOX para lo siguiente:

- Profilaxis de la migraña episódica (14 días con dolor de cabeza o menos al mes) (1.3)
- Tratamiento de la hiperhidrosis en zonas corporales distintas de las axilas (1.6)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Siga las recomendaciones de dosificación y administración específicas de la indicación. En un intervalo de 3 meses, no supere una dosis total de:
 - Adultos: 400 Unidades
 - Sujetos pediátricos: la menor de 10 Unidades/kg o 340 Unidades (2.1)
- Consulte la técnica de preparación y dilución para obtener instrucciones sobre la reconstitución, el almacenamiento y la preparación de BOTOX antes de la inyección (2.2)
- Vejiga hiperactiva: dosis total recomendada de 100 Unidades, como inyecciones de 0.5 ml (5 Unidades) en 20 lugares en el detrusor (2.3)
- Hiperactividad del detrusor en adultos asociada a una afección neurológica: dosis total recomendada de 200 Unidades, como inyecciones de 1 ml (~6.7 Unidades) en 30 lugares en el detrusor (2.3)
- Hiperactividad del detrusor pediátrica asociada a una afección neurológica: inyecciones de 0.5 ml en 20 lugares en el detrusor (2.4)
- Mayor o igual a 34 kg: la dosis total recomendada es de 200 Unidades
- Menos de 34 kg: la dosis total recomendada es de 6 Unidades/kg

- Migraña crónica: dosis total recomendada de 155 Unidades, como inyecciones de 0.1 ml (5 Unidades) por cada lugar divididas en 7 músculos de cabeza/cuello (2.5)
- Espasticidad de las extremidades superiores en adultos: dosis total recomendada de hasta 400 Unidades dividida entre los músculos afectados (2.6)
- Espasticidad de las extremidades inferiores en adultos: dosis total recomendada de 300 Unidades a 400 Unidades divididas entre los músculos del tobillo y de los dedos de los pies (2.6)
- Espasticidad pediátrica de las extremidades superiores: dosis total recomendada de 3 Unidades/kg a 6 Unidades/kg (máximo 200 Unidades) divididas entre los músculos afectados (2.7)
- Espasticidad pediátrica de las extremidades inferiores: dosis total recomendada de 4 Unidades/kg a 8 Unidades/kg (máximo 300 Unidades) divididas entre los músculos afectados (2.7)
- Distonía cervical: la administración de dosis se basa en la posición de la cabeza y el cuello del paciente, la localización del dolor, la hipertrofia muscular, la respuesta del paciente y los antecedentes de eventos adversos; se debe usar una dosis inicial inferior en pacientes sin tratamiento previo con toxina botulínica (2.8)
- Hiperhidrosis axilar: 50 Unidades por axila (2.9)
- Blefaroespasma: de 1.25 Unidades a 2.5 Unidades en cada uno de los 3 lugares por ojo afectado (2.10)
- Estrabismo: la dosis se basa en la corrección de dioptrías de prisma o en la respuesta previa al tratamiento con BOTOX (2.11)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES DE LA DOSIS

Para inyección: 100 Unidades o 200 Unidades de polvo secado al vacío en un vial de dosis única (3)

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Diseminación de los efectos de las toxinas; las dificultades para tragar y respirar pueden provocar la muerte. Buscar atención médica inmediata si se producen dificultades para respirar, hablar o tragar (5.1, 5.6)
- Las Unidades de potencia de BOTOX no son intercambiables con otras preparaciones de productos de toxina botulínica (5.2, 11)
- Posibles reacciones adversas graves después de las inyecciones de BOTOX para usos no aprobados (5.3)
- El trastorno neuromuscular concomitante puede exacerbar los efectos clínicos del tratamiento (5.5).
- Usar con precaución en pacientes con función respiratoria comprometida (5.6, 5.7, 5.10)
- Pueden producirse exposición y ulceración corneales debido a una reducción del parpadeo con el tratamiento con BOTOX del blefaroespasma (5.8)
- Pueden producirse hemorragias retrobulbares y compromiso de la circulación retiniana con el tratamiento del estrabismo con BOTOX (5.9)
- Bronquitis e infecciones de las vías respiratorias altas en pacientes tratados por espasticidad (5.10)
- Infecciones de las vías urinarias en pacientes tratados por VH (5.12)
- Retención urinaria: el volumen de orina residual posmiccional debe controlarse en pacientes tratados por VH o hiperactividad del detrusor en adultos asociada a una afección neurológica que no cateterizan de forma habitual, especialmente en pacientes con esclerosis múltiple o diabetes mellitus (5.13)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$ y $>$ placebo, si procede) son las siguientes (6.1):

- VH: infección de las vías urinarias, disuria, retención urinaria
- Hiperactividad del detrusor en adultos asociada a una afección neurológica: infección de las vías urinarias, retención urinaria
- Hiperactividad del detrusor pediátrica asociada a una afección neurológica: infección de las vías urinarias, leucocituria, bacteriuria
- Migraña crónica: dolor de cuello, dolor de cabeza
- Espasticidad en adultos: dolor en las extremidades
- Espasticidad pediátrica: infección de las vías respiratorias altas
- Distonía cervical: disfagia, infección de las vías respiratorias altas, dolor de cuello, dolor de cabeza, aumento de la tos, síndrome gripal, dolor de espalda, rinitis
- Hiperhidrosis axilar: dolor y hemorragia en el lugar de inyección, sudoración no axilar, faringitis, síndrome gripal

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

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los pacientes que reciban tratamiento concomitante de BOTOX y aminoglucósidos u otros agentes que interfieran con la transmisión neuromuscular (p. ej., agentes similares a curare) o relajantes musculares, deben ser observados atentamente porque el efecto de BOTOX puede verse potenciado (7.1, 7.4)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo: de acuerdo con los datos obtenidos en animales, puede causar daño fetal (8.1)

Consulte la Sección 17 para obtener la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES y la Guía del medicamento.

Revisado: 11/2023

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

ADVERTENCIA: DISEMINACIÓN A DISTANCIA DEL EFECTO DE LA TOXINA

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Disfunción de la vejiga en adultos
- 1.2 Hiperactividad del detrusor pediátrica asociada a una afección neurológica
- 1.3 Migraña crónica
- 1.4 Espasticidad
- 1.5 Distrofia cervical
- 1.6 Hiperhidrosis axilar primaria
- 1.7 Blefaroespasma y estrabismo

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Instrucciones de uso seguro
- 2.2 Técnica de preparación y dilución
- 2.3 Disfunción de la vejiga en adultos
- 2.4 Hiperactividad del detrusor pediátrica asociada a una afección neurológica
- 2.5 Migraña crónica
- 2.6 Espasticidad en adultos
- 2.7 Espasticidad pediátrica
- 2.8 Distrofia cervical
- 2.9 Hiperhidrosis axilar primaria
- 2.10 Blefaroespasma
- 2.11 Estrabismo

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Diseminación de los efectos de la toxina
- 5.2 Falta de intercambiabilidad entre los productos de toxina botulínica
- 5.3 Reacciones adversas graves con el uso no aprobado
- 5.4 Reacciones de hipersensibilidad
- 5.5 Aumento del riesgo de presentar efectos clínicamente significativos con trastornos neuromusculares preexistentes
- 5.6 Disfagia y dificultades respiratorias
- 5.7 Efectos pulmonares de BOTOX en pacientes con estado respiratorio comprometido tratados por espasticidad o por hiperactividad del detrusor asociada a una afección neurológica
- 5.8 Exposición y ulceración corneales en pacientes tratados con BOTOX para el blefaroespasma
- 5.9 Hemorragias retrobulbares en pacientes tratados con BOTOX para el estrabismo
- 5.10 Bronquitis e infecciones de las vías respiratorias altas en pacientes tratados por espasticidad
- 5.11 Disreflexia autonómica en pacientes tratados por hiperactividad del detrusor asociada a una afección neurológica
- 5.12 Infecciones de las vías urinarias en pacientes con vejiga hiperactiva
- 5.13 Retención urinaria en adultos tratados por disfunción de la vejiga
- 5.14 Albúmina humana y transmisión de enfermedades virales

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Inmunogenicidad
- 6.3 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Aminoglucósidos y otros agentes que interfieren en la transmisión neuromuscular
- 7.2 Fármacos anticolinérgicos
- 7.3 Otros productos de neurotoxinas botulínicas
- 7.4 Relajantes musculares

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogenia, mutagenia, deterioro de la fertilidad
- 13.2 Toxicología y/o farmacología animal

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Vejiga hiperactiva (VH)
- 14.2 Hiperactividad del detrusor en adultos asociada a una afección neurológica
- 14.3 Hiperactividad del detrusor pediátrica asociada a una afección neurológica
- 14.4 Migraña crónica
- 14.5 Espasticidad en adultos
- 14.6 Espasticidad pediátrica
- 14.7 Distrofia cervical
- 14.8 Hiperhidrosis axilar primaria
- 14.9 Blefaroespasma
- 14.10 Estrabismo

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

- 16.1 Presentación
- 16.2 Almacenamiento y manipulación

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

*No se indican las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: DISEMINACIÓN A DISTANCIA DEL EFECTO DE LA TOXINA

Los informes posteriores a la comercialización indican que los efectos de BOTOX y todos los productos de toxina botulínica pueden diseminarse desde el área de la inyección y producir síntomas compatibles con los efectos de la toxina botulínica. Estos pueden incluir astenia, debilidad muscular generalizada, diplopía, ptosis, disfagia, disfonía, disartria, incontinencia urinaria y dificultades respiratorias. Estos síntomas se han notificado de horas a semanas después de la inyección. Las dificultades para tragar y respirar pueden ser potencialmente mortales y ha habido informes de muerte. El riesgo de presentar síntomas es probablemente mayor en niños tratados por espasticidad, pero los síntomas también pueden producirse en adultos tratados por espasticidad y otras afecciones, especialmente en aquellos pacientes que tienen una afección subyacente que los predisponga a estos síntomas. En usos no aprobados y en indicaciones aprobadas, se han notificado casos de diseminación del efecto con dosis comparables a las utilizadas para tratar la distonía cervical y la espasticidad y con dosis más bajas [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Disfunción de la vejiga en adultos

Vejiga hiperactiva

BOTOX para inyección está indicado para el tratamiento de vejiga hiperactiva con síntomas de incontinencia urinaria con urgencia, urgencia para orinar y micción frecuente en adultos que tienen una respuesta inadecuada o son intolerantes a un medicamento anticolinérgico.

Hiperactividad del detrusor asociada a una afección neurológica

BOTOX está indicado para el tratamiento de la incontinencia urinaria debido a hiperactividad del detrusor asociada a una afección neurológica (p. ej., LME, EM) en adultos que tienen una respuesta inadecuada o son intolerantes a un medicamento anticolinérgico.

1.2 Hiperactividad del detrusor pediátrica asociada a una afección neurológica

BOTOX está indicado para el tratamiento de la hiperactividad neurogénica del detrusor (HND) en pacientes pediátricos de 5 años de edad o más que tienen una respuesta inadecuada o son intolerantes a los medicamentos anticolinérgicos.

1.3 Migraña crónica

BOTOX está indicado para la profilaxis de los dolores de cabeza en pacientes adultos con migraña crónica (≥15 días al mes con dolor de cabeza que dura 4 horas al día o más).

Limitaciones de uso

No se han establecido la seguridad ni la eficacia para la profilaxis de la migraña episódica (14 días de dolor de cabeza o menos al mes) en siete estudios controlados con placebo.

1.4 Espasticidad

BOTOX está indicado para el tratamiento de la espasticidad en pacientes de 2 años de edad o más.

Limitaciones de uso

No se ha demostrado que BOTOX mejore las capacidades funcionales de las extremidades superiores ni la amplitud de movimiento de una articulación afectada por una contractura fija.

1.5 Distonía cervical

BOTOX está indicado para el tratamiento de adultos con distonía cervical, con el fin de reducir la gravedad de la posición anómala de la cabeza y el dolor cervical asociados a la distonía cervical.

1.6 Hiperhidrosis axilar primaria

BOTOX está indicado para el tratamiento de la hiperhidrosis axilar primaria grave que no se maneja adecuadamente con agentes tópicos.

Limitaciones de uso

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de BOTOX para la hiperhidrosis en otras partes del cuerpo. Puede producirse debilidad de los músculos de las manos y blefaroptosis en pacientes que reciben BOTOX para la hiperhidrosis palmar y la hiperhidrosis facial, respectivamente. Se debe evaluar a los pacientes para detectar posibles causas de hiperhidrosis secundaria (p. ej., hipertiroidismo) para evitar el tratamiento sintomático de la hiperhidrosis sin el diagnóstico y/o tratamiento de la enfermedad subyacente.

No se han establecido la seguridad ni la efectividad de BOTOX para el tratamiento de la hiperhidrosis axilar en pacientes pediátricos menores de 18 años.

1.7 Blefaroespasmó y estrabismo

BOTOX está indicado para el tratamiento del estrabismo y el blefaroespasmó asociado a la distonía, incluido el blefaroespasmó esencial benigno o los trastornos del nervio VII en pacientes de 12 años de edad o más.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Instrucciones de uso seguro

Las Unidades de potencia de BOTOX (onabotulinumtoxinaA) para inyección son específicas del método de preparación y análisis utilizado. No son intercambiables con otras preparaciones de productos de toxina botulínica y, por lo tanto, las unidades de actividad biológica de BOTOX no se pueden comparar ni convertir en unidades de cualquier otro producto de toxina botulínica evaluado con cualquier otro método de análisis específico [consulte Advertencias y precauciones (5.2) y Descripción (11)].

Deben seguirse las recomendaciones de dosificación y administración específicas de la indicación. Al iniciar el tratamiento, debe utilizarse la dosis más baja recomendada. En el tratamiento de pacientes adultos para una o más indicaciones, la dosis acumulada máxima no debe superar las 400 Unidades, en un intervalo de 3 meses. En pacientes pediátricos, la dosis total no debe exceder el valor inferior a 10 Unidades/kg de peso corporal o 340 Unidades, en un intervalo de 3 meses [consulte Dosificación y administración (2.7)].

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. También se requiere una comprensión de las técnicas electromiográficas estándares para el tratamiento del estrabismo, la espasticidad de las extremidades superiores o inferiores, y puede ser útil para el tratamiento de la distonía cervical. Los médicos que administren BOTOX deben comprender la anatomía neuromuscular y estructural relevante de la zona implicada y cualquier alteración de la anatomía debida a procedimientos quirúrgicos previos y a la enfermedad, especialmente al inyectar cerca de los pulmones.

No utilice BOTOX y póngase en contacto con AbbVie (1-800-678-1605) si:

- los precintos de seguridad de la caja parecen estar rotos o se han visto comprometidos, o
- el número de licencia de EE. UU. 1889 no está presente en la etiqueta del vial ni en el etiquetado de la caja [consulte Presentación/almacenamiento y manipulación (16)].

2.2 Técnica de preparación y dilución

Antes de la inyección, reconstituya cada vial de BOTOX secado al vacío solo con una inyección estéril de cloruro sódico al 0.9 % sin conservantes, Farmacopea de los Estados Unidos (USP). Extraiga la cantidad adecuada de diluyente en la jeringa del tamaño adecuado (consulte la Tabla 1 o según las instrucciones específicas para la hiperactividad del detrusor asociada a una afección neurológica; consulte la Sección 2.3) e inyecte lentamente el diluyente en el vial. Deseche el vial si un aspirador no introduce el diluyente en el vial. Mezcle suavemente BOTOX con el diluyente girando el vial. Anote la fecha y la hora de reconstitución en el espacio de la etiqueta. BOTOX debe administrarse en las 24 horas siguientes a la reconstitución. Durante este período de tiempo, el BOTOX reconstituido sin usar debe conservarse en un frigorífico (entre 2 °C y 8 °C) durante un máximo de 24 horas hasta el momento de su uso. Los viales de BOTOX son solo para una dosis única. Deseche cualquier parte no utilizada.

Tabla 1: Instrucciones de dilución para viales de BOTOX (100 Unidades y 200 Unidades)**

Diluyente* agregado al vial de 100 Unidades	Unidades de dosis resultantes por 0.1 ml	Diluyente* agregado al vial de 200 Unidades	Unidades de dosis resultantes por 0.1 ml
1 ml	10 Unidades	1 ml	20 Unidades
2 ml	5 Unidades	2 ml	10 Unidades
4 ml	2.5 Unidades	4 ml	5 Unidades
8 ml	1.25 Unidades	8 ml	2.5 Unidades
10 ml	1 Unidad	10 ml	2 Unidades

*Inyección de cloruro de sodio al 0.9 % sin conservantes, USP solamente

**Para información sobre hiperactividad del detrusor asociada a una dilución para la afección neurológica, consulte la Sección 2.3

Nota: Estas diluciones se calculan para un volumen de inyección de 0.1 ml. También es posible una reducción o un aumento de la dosis de BOTOX mediante la administración de un volumen de inyección menor o mayor, desde 0.05 ml (reducción del 50 % en la dosis) a 0.15 ml (aumento del 50 % en la dosis).

Para preparar una inyección de BOTOX, se debe introducir en una jeringa estéril del tamaño adecuado una cantidad de toxina reconstituida debidamente, que sea ligeramente mayor que la dosis prevista. Se expulsan las burbujas de aire del cilindro de la jeringa y esta se acopla a una aguja de inyección adecuada. Debe confirmarse la permeabilidad de la aguja. Se debe utilizar una aguja y una jeringa estériles nuevas para introducir el vial en cada ocasión para la extracción de BOTOX.

El BOTOX reconstituido debe ser transparente, incoloro y libre de partículas. Los productos de fármacos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materia en partículas y cambio de coloración antes de su administración, y siempre que así lo permitan la solución y el envase.

2.3 Disfunción de la vejiga en adultos

Aspectos generales

Los pacientes no deben tener una infección de las vías urinarias (IVU) en el momento del tratamiento. Los antibióticos profilácticos, excepto los aminoglucósidos, [consulte Interacciones farmacológicas (7.1)] deben administrarse 1 a 3 días antes del tratamiento, el día del tratamiento y 1 a 3 días después del tratamiento para reducir la probabilidad de IVU relacionadas con el procedimiento.

Los pacientes deben interrumpir la terapia con antiagregantes plaquetarios al menos 3 días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes que reciben terapia anticoagulante deben ser tratados adecuadamente para reducir el riesgo de sangrado.

Se debe tener el cuidado que corresponda al realizar una cistoscopia.

Vejiga hiperactiva

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

La dosis recomendada es de 100 Unidades de BOTOX y es la dosis máxima recomendada. La dilución recomendada es de 100 Unidades/10 ml con inyección de cloruro sódico al 0.9 % sin conservantes, USP (consulte la Tabla 1). Deseche la solución salina no utilizada.

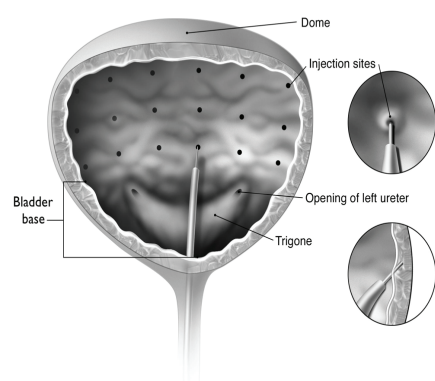
Se inyecta BOTOX reconstituido (100 Unidades/10 ml) en el músculo detrusor a través de un cistoscopio flexible o rígido, evitando el trigono. La vejiga debe instilarse con suficiente solución salina para lograr una visualización adecuada para las inyecciones, pero debe evitarse la distensión excesiva.

La aguja de inyección debe llenarse (cebarse) con aproximadamente 1 ml de BOTOX reconstituido antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar cualquier aire que tenga.

La aguja debe insertarse aproximadamente 2 mm en el detrusor, y las 20 inyecciones de 0.5 ml cada una (volumen total de 10 ml) deben separarse aproximadamente 1 cm (consulte la Figura 1). Para la inyección final, se debe inyectar aproximadamente 1 ml de solución salina estéril normal para que el BOTOX restante en la aguja se administre en la vejiga. Después de administrar las inyecciones, los pacientes deben demostrar su capacidad para evacuar antes de abandonar la clínica. Se debe observar al paciente durante al menos 30 minutos después de la inyección y hasta que se haya producido una micción espontánea.

Se debe considerar reinyectar a pacientes cuando el efecto clínico de la inyección anterior haya disminuido (la mediana del tiempo hasta que se reunieron los requisitos para el segundo tratamiento con BOTOX en estudios clínicos controlados con placebo y a doble ciego fue de 169 días [~24 semanas]), pero no antes de 12 semanas desde la inyección previa en la vejiga.

Figura 1: Patrón de inyección para inyecciones intradetrusor para el tratamiento de la vejiga hiperactiva y la hiperactividad del detrusor asociada a una afección neurológica



Hiperactividad del detrusor asociada a una afección neurológica

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

La dosis recomendada es de 200 Unidades de BOTOX por tratamiento y no debe excederse.

Vial de 200 Unidades de BOTOX

- Reconstituya un vial de 200 Unidades de BOTOX con 6 ml de inyección de cloruro sódico al 0.9 % sin conservantes, USP, y mezcle el vial suavemente.
- Extraiga 2 ml del vial en cada una de las tres jeringas de 10 ml.
- Complete la reconstitución añadiendo 8 ml de inyección de cloruro sódico al 0.9 % sin conservantes, USP, en cada una de las jeringas de 10 ml, y mezcle suavemente. Esto dará lugar a tres jeringas de 10 ml que contendrán 10 ml (~67 Unidades en cada una), lo que supone un total de 200 Unidades de BOTOX reconstituido.
- Utilícelo inmediatamente después de la reconstitución en la jeringa. Deseche la solución salina no utilizada.

Vial de 100 Unidades de BOTOX

- Reconstituya dos viales de 100 Unidades de BOTOX, cada uno con 6 ml de inyección de cloruro sódico al 0.9 % sin conservantes, USP, 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 hasta un total de 4 ml en cada jeringa.
- Complete la reconstitución añadiendo 6 ml de inyección de cloruro sódico al 0.9 % sin conservantes, USP, en cada una de las jeringas de 10 ml, y mezcle suavemente. Esto dará lugar a tres jeringas de 10 ml que contendrán 10 ml (~67 Unidades en cada una), lo que supone un total de 200 Unidades de BOTOX reconstituido.
- Utilícelo inmediatamente después de la reconstitución en la jeringa. Deseche la solución salina no utilizada.

Se inyecta BOTOX reconstituido (200 Unidades/30 ml) en el músculo detrusor a través de un cistoscopio flexible o rígido, evitando el trigono. La vejiga debe instilarse con suficiente solución salina para lograr una visualización adecuada para las inyecciones, pero debe evitarse la distensión excesiva.

La aguja de inyección debe llenarse (cebarse) con aproximadamente 1 ml de BOTOX reconstituido antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar cualquier aire que tenga.

La aguja debe insertarse aproximadamente 2 mm en el detrusor, y las 30 inyecciones de 1 ml (~6.7 Unidades) cada una (volumen total de 30 ml) deben separarse aproximadamente 1 cm (consulte la Figura 1). Para la inyección final, se debe inyectar aproximadamente 1 ml de solución salina estéril normal para que el BOTOX restante en la aguja se administre en la vejiga. Después de administrar las inyecciones, debe drenarse la solución salina utilizada para visualizar la pared vesical. Se debe observar al paciente durante al menos 30 minutos después de la inyección.

Se debe considerar reinyectar a pacientes cuando el efecto clínico de la inyección anterior haya disminuido (la mediana del tiempo hasta que se reunieron los requisitos para repetir el tratamiento en estudios clínicos controlados con placebo y a doble ciego fue de 295 a 337 días [42 a 48 semanas] para BOTOX 200 Unidades), pero no antes de 12 semanas desde la inyección previa en la vejiga.

2.4 Hiperactividad del detrusor pediátrica asociada a una afección neurológica

Los pacientes no deben tener una infección de las vías urinarias (IVU) en el momento del tratamiento. Los antibióticos profilácticos orales, excepto los aminogluco

[consulte *Interacciones farmacológicas (7.1)*] deben administrarse 1 a 3 días antes del tratamiento, el día del tratamiento y 1 a 3 días después del tratamiento para reducir la probabilidad de IVU relacionadas con el procedimiento. Como alternativa, para los pacientes que reciben anestesia general (o sedación consciente) para el tratamiento de la hiperactividad del detrusor asociada a una afección neurológica, se puede administrar una dosis de antibióticos profilácticos intravenosos (i.v.), excepto aminogluco

[consulte *Interacciones farmacológicas (7.1)*], antes de la administración del tratamiento el día del tratamiento.

Los pacientes deben interrumpir la terapia con antiagregantes plaquetarios al menos 3 días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes que reciben terapia anticoagulante deben ser tratados adecuadamente para reducir el riesgo de sangrado.

- Se debe tener el cuidado que corresponda al realizar una cistoscopia.
- En pacientes de 5 años a menos de 12 años de edad: considere la anestesia general (o sedación consciente) antes de la inyección, según la práctica local del centro.
 - En pacientes de 12 años de edad o más: considere una instilación intravesical de anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general, antes de la inyección, según la práctica local del centro.

Como mínimo, considere la posibilidad de realizar una instilación diluida de anestesia local para todos los grupos etarios. Si se realiza una instilación anestésica local, drenar e irrigar la vejiga con solución salina estéril antes de la inyección.

Si el peso corporal del paciente es superior o igual a 34 kg, la dosificación recomendada es de 200 Unidades de BOTOX por tratamiento administrado como inyección intradetrusor después de la dilución:

- Reconstituya BOTOX para obtener 20 Unidades de BOTOX/ml en el (los) vial(es):
 - Vial de 200 Unidades de BOTOX: añada 10 ml de inyección de cloruro sódico al 0.9 % sin conservantes, USP, y mezcle el vial suavemente.
 - Vial de 100 Unidades de BOTOX: añada 5 ml de inyección de cloruro sódico al 0.9 % sin conservantes, USP, a cada uno de dos viales de 100 Unidades de BOTOX y mezcle los viales suavemente.
- Extraiga 10 ml del (de los) vial(es) en una jeringa de administración de dosis de 10 ml.
- Utilícelo inmediatamente después de la reconstitución en la jeringa. Deseche la solución salina no utilizada.

Si el peso corporal del paciente es inferior a 34 kg, la dosificación recomendada es de 6 Unidades/kg de peso corporal administrados en forma de inyección en la vejiga después de la dilución (consulte la Tabla 2):

- Reconstituya BOTOX para obtener 20 Unidades de BOTOX/ml en el (los) vial(es):
 - Vial de 200 Unidades de BOTOX: añada 10 ml de inyección de cloruro sódico al 0.9 % sin conservantes, USP, y mezcle el vial suavemente.
 - Vial(es) de 100 Unidades de BOTOX: añada 5 ml de inyección de cloruro sódico al 0.9 % sin conservantes, USP, a un vial de 100 Unidades de BOTOX (si la dosis final es inferior o igual a 100 U) o a cada uno de los dos viales de 100 Unidades de BOTOX (si la dosis final es superior a 100 U) y mezcle el (los) vial(es) suavemente.
- Consulte en la Tabla 2 para ver las instrucciones de dilución (es decir, la cantidad de BOTOX reconstituido y el diluyente adicional que se debe introducir en una jeringa de administración de dosis de 10 ml).
- Utilice BOTOX inmediatamente después de la reconstitución en la jeringa. Deseche cualquier inyección de cloruro sódico al 0.9 % sin conservantes sin usar, USP.

Tabla 2: Instrucciones de dilución de BOTOX y administración de dosis final para pacientes con peso corporal <34 kg

Peso corporal (kg)	Volumen de BOTOX reconstituido y diluyente* (ml) para introducir en la jeringa de administración de dosis a fin de lograr un volumen final de 10 ml		Dosis final de BOTOX en la jeringa de administración de dosis
	BOTOX (ml)	Diluyente* (ml)	
12 a menos de 14	3.6	6.4	72 Unidades
14 a menos de 16	4.2	5.8	84 Unidades
16 a menos de 18	4.8	5.2	96 Unidades
18 a menos de 20	5.4	4.6	108 Unidades
20 a menos de 22	6	4	120 Unidades
22 a menos de 24	6.6	3.4	132 Unidades
24 a menos de 26	7.2	2.8	144 Unidades
26 a menos de 28	7.8	2.2	156 Unidades
28 a menos de 30	8.4	1.6	168 Unidades
30 a menos de 32	9	1	180 Unidades
32 a menos de 34	9.6	0.4	192 Unidades

*Inyección de cloruro de sodio al 0.9 % sin conservantes, USP solamente

Se inyecta BOTOX reconstituido en el músculo detrusor a través de un cistoscopio flexible o rígido, evitando el trigono. La vejiga debe instilarse con suficiente solución salina para lograr una visualización adecuada para las inyecciones, pero debe evitarse la distensión excesiva.

La aguja de inyección debe llenarse (cebarse) con aproximadamente 1 ml de BOTOX reconstituido antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar cualquier aire que tenga.

La aguja debe insertarse aproximadamente 2 mm en el detrusor, y las 20 inyecciones de 0.5 ml cada una (volumen total de 10 ml) deben separarse aproximadamente 1 cm (consulte la Figura 1). Para la inyección final, se debe inyectar aproximadamente 1 ml de solución salina estéril normal para que el BOTOX restante en la aguja se administre en la vejiga. Después de administrar las inyecciones, debe drenarse la solución salina utilizada para visualizar la pared vesical. Se debe observar al paciente durante al menos 30 minutos después de la inyección.

Se debe considerar reinyectar a pacientes cuando el efecto clínico de la inyección anterior haya disminuido (la mediana del tiempo hasta que se reunieron los requisitos para repetir el tratamiento en estudios clínicos de grupos paralelos y a doble ciego fue de 207 días [30 semanas] para BOTOX 200 Unidades), pero no antes de 12 semanas desde la inyección previa en la vejiga.

2.5 Migraña crónica

La dilución recomendada es de 200 Unidades/4 ml o 100 Unidades/2 ml, con una concentración final de 5 Unidades por 0.1 ml (consulte la Tabla 1). La dosis recomendada para el tratamiento de la migraña crónica es de 155 Unidades administradas por vía intramuscular utilizando una aguja estéril de calibre 30 y 0.5 pulgadas como inyecciones de 0.1 ml (5 Unidades) por cada lugar. Las inyecciones deben dividirse en 7 áreas musculares específicas de cabeza/cuello, tal como se especifica en los diagramas y en la Tabla 3 a continuación. Puede ser necesaria una aguja de una pulgada en la región del cuello para los pacientes con músculos gruesos del cuello. A excepción del músculo prócer, que debe inyectarse en un lugar (línea media), todos los músculos deben inyectarse bilateralmente con la mitad del número de lugares de inyección administrados a la izquierda y la otra mitad al lado derecho de la cabeza y el cuello. El cronograma recomendado de repetición del tratamiento es cada 12 semanas.

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

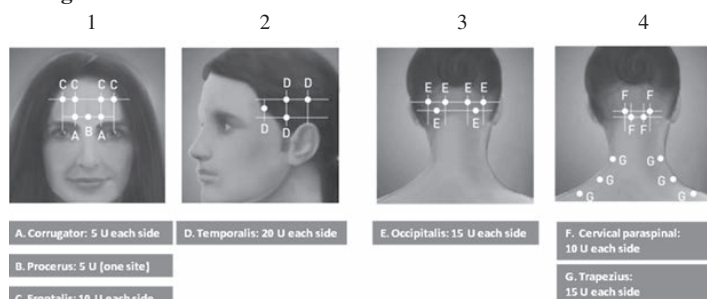


Tabla 3: Administración de dosis de BOTOX por músculo para la migraña crónica

Área de cabeza/cuello	Dosis recomendada (número de lugares ^a)
Frontal ^b	20 Unidades divididas en 4 lugares
Corrugador ^b	10 Unidades divididas en 2 lugares
Prócer	5 Unidades en 1 lugar
Occipital ^b	30 Unidades divididas en 6 lugares
Temporal ^b	40 Unidades divididas en 8 lugares
Trapezio ^b	30 Unidades divididas en 6 lugares
Grupo muscular paraespinal cervical	20 Unidades divididas en 4 lugares
Dosis total:	155 Unidades divididas en 31 lugares

^a Cada lugar de inyección intramuscular (i.m.) = 0.1 ml = 5 Unidades de BOTOX

^b Dosis distribuida bilateralmente

2.6 Espasticidad en adultos

Aspectos generales

La administración de dosis en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial debe adaptarse a la persona en función del tamaño, el número y la ubicación de los músculos implicados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente al tratamiento previo o los antecedentes de eventos adversos con BOTOX.

La dilución recomendada es de 200 Unidades/4 ml o 100 Unidades/2 ml con inyección de cloruro sódico al 0.9 % sin conservantes, USP (consulte la Tabla 1). Debe utilizarse la dosis inicial más baja recomendada y no se deben administrar más de 50 Unidades por lugar en general. Puede utilizarse una aguja de tamaño adecuado (p. ej., de calibre 25 a 30) para los músculos superficiales, y una aguja de calibre 22 más larga para la musculatura más profunda. Se recomienda la localización de los músculos afectados mediante técnicas como orientación electromiográfica con aguja, estimulación nerviosa o ecografía.

La repetición del tratamiento con BOTOX puede administrarse cuando el efecto de una inyección anterior haya disminuido, pero, por lo general, no antes de 12 semanas después de la inyección anterior. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de repetir la inyección pueden requerir alteraciones en la dosis de BOTOX y los músculos que se van a inyectar.

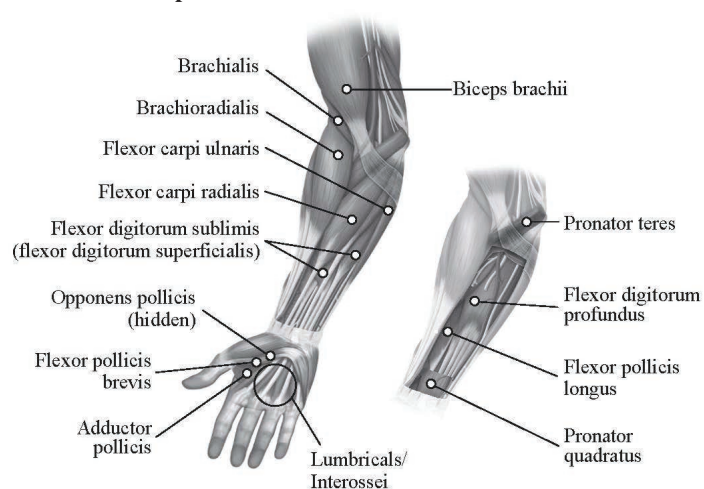
Espasticidad de las extremidades superiores en adultos

En los ensayos clínicos, las dosis que oscilaban entre 75 Unidades y 400 Unidades se dividieron entre los músculos seleccionados (consulte la Tabla 4 y la Figura 2) en una sesión de tratamiento determinada.

Tabla 4: Administración de dosis de BOTOX por músculo para la espasticidad de las extremidades superiores en adultos

Músculo	Dosis recomendada Dosificación total (número de lugares)
Bíceps braquial	60 Unidades a 200 Unidades divididas en 2 a 4 lugares
Braquiorradial	45 Unidades a 75 Unidades divididas en 1 a 2 lugares
Braquial	30 Unidades a 50 Unidades divididas en 1 a 2 lugares
Pronador redondo	15 Unidades a 25 Unidades en 1 lugar
Pronador cuadrado	10 Unidades a 50 Unidades en 1 lugar
Flexor radial del carpo	12.5 Unidades a 50 Unidades en 1 lugar
Flexor cubital del carpo	12.5 Unidades a 50 Unidades en 1 lugar
Flexor profundo de los dedos	30 Unidades a 50 Unidades en 1 lugar
Flexor superficial de los dedos	30 Unidades a 50 Unidades en 1 lugar
Lumbricales/interóseos	5 Unidades a 10 Unidades en 1 lugar
Aductor del pulgar	20 Unidades en 1 lugar
Flexor largo del pulgar	20 Unidades en 1 lugar
Flexor corto del pulgar/ músculo oponente del pulgar	5 Unidades a 25 Unidades en 1 lugar

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



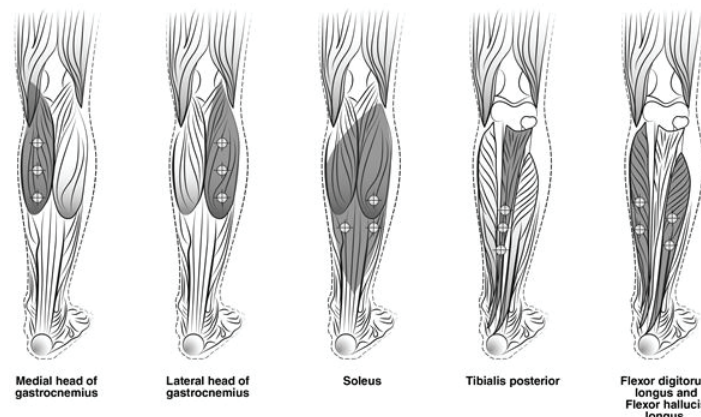
Espasticidad de las extremidades inferiores en adultos

La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores en adultos es de 300 a 400 Unidades divididas entre 5 músculos (gastrocnemio, sóleo, tibial posterior, flexor largo del dedo gordo y flexor largo de los dedos) (consulte la Tabla 5 y la Figura 3).

Tabla 5: Administración de dosis de BOTOX por músculo para la espasticidad de las extremidades inferiores en adultos

Músculo	Dosis recomendada Dosificación total (número de lugares)
Cabeza medial del gastrocnemio	75 Unidades divididas en 3 lugares
Cabeza lateral del gastrocnemio	75 Unidades divididas en 3 lugares
Sóleo	75 Unidades divididas en 3 lugares
Tibial posterior	75 Unidades divididas en 3 lugares
Flexor largo del dedo gordo	50 Unidades divididas en 2 lugares
Flexor largo de los dedos	50 Unidades divididas en 2 lugares

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



2.7 Espasticidad pediátrica

Aspectos generales

Se recomienda la localización de los músculos afectados mediante técnicas como orientación electromiográfica con aguja, estimulación nerviosa o ecografía. Al tratar las dos extremidades inferiores o las extremidades superiores e inferiores en combinación, la dosis total no debe superar el valor inferior de 10 Unidades/kg de peso corporal o 340 Unidades, en un intervalo de 3 meses [consulte el Recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones (5.1, 5.6)]. La información adicional general sobre la administración de dosis para la espasticidad en adultos también es aplicable a los pacientes pediátricos con espasticidad [consulte Dosificación y administración (2.6)].

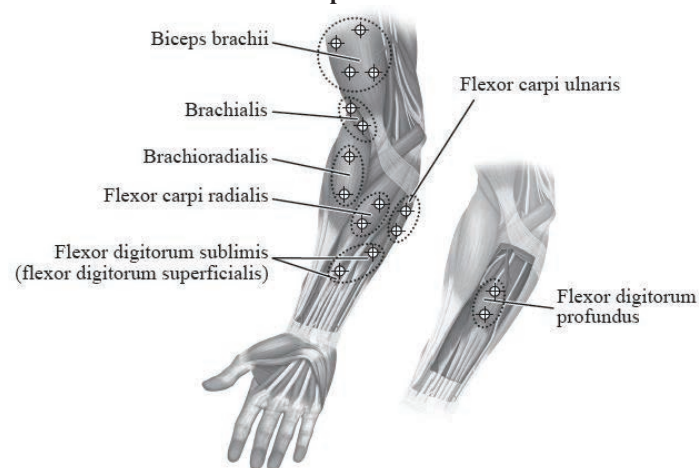
Espasticidad pediátrica de las extremidades superiores

La dosis recomendada para tratar la espasticidad pediátrica de las extremidades superiores es de 3 Unidades/kg a 6 Unidades/kg divididas entre los músculos afectados (consulte la Tabla 6 y la Figura 4). La dosis total de BOTOX administrada por sesión de tratamiento en la extremidad superior no debe superar las 6 Unidades/kg ni las 200 Unidades, lo que sea inferior.

Tabla 6: Administración de dosis de BOTOX por músculo para la espasticidad pediátrica de las extremidades superiores

Músculo	Dosis recomendada y número de lugares
Bíceps braquial	1.5 Unidades/kg a 3 Unidades/kg divididas en 4 lugares
Braquial	1 Unidad/kg a 2 Unidades/kg divididas en 2 lugares
Braquiorradial	0.5 Unidades/kg a 1 Unidad/kg divididas en 2 lugares
Flexor radial del carpo	1 Unidad/kg a 2 Unidades/kg divididas en 2 lugares
Flexor cubital del carpo	1 Unidad/kg a 2 Unidades/kg divididas en 2 lugares
Flexor profundo de los dedos	0.5 Unidades/kg a 1 Unidad/kg divididas en 2 lugares
Flexor superficial de los dedos	0.5 Unidades/kg a 1 Unidad/kg divididas en 2 lugares

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



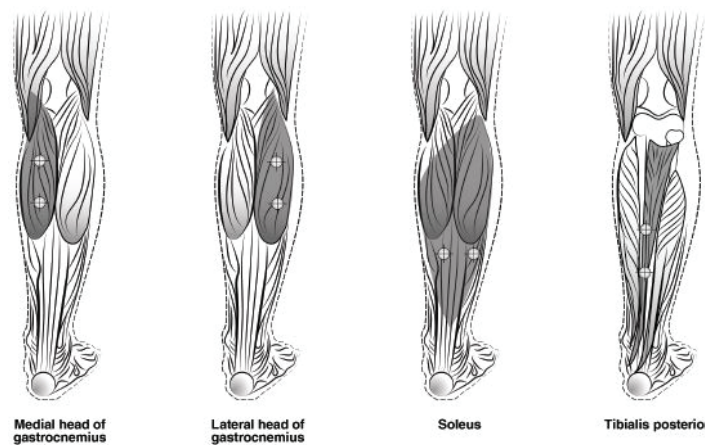
Espasticidad pediátrica de las extremidades inferiores

La dosis recomendada para tratar la espasticidad pediátrica de las extremidades inferiores es de 4 Unidades/kg a 8 Unidades/kg dividida entre los músculos afectados (consulte la Tabla 7 y la Figura 5). La dosis total de BOTOX administrada por sesión de tratamiento en la extremidad inferior no debe superar las 8 Unidades/kg ni las 300 Unidades, lo que sea inferior.

Tabla 7: Administración de dosis de BOTOX por músculo para la espasticidad pediátrica de las extremidades inferiores

Músculo	Dosis recomendada Dosificación total (número de lugares)
Cabeza medial del gastrocnemio	1 Unidad/kg a 2 Unidades/kg divididas en 2 lugares
Cabeza lateral del gastrocnemio	1 Unidad/kg a 2 Unidades/kg divididas en 2 lugares
Sóleo	1 Unidad/kg a 2 Unidades/kg divididas en 2 lugares
Tibial posterior	1 Unidad/kg a 2 Unidades/kg divididas en 2 lugares

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



2.8 Distonía cervical

En un estudio controlado con placebo y a doble ciego se inscribió a pacientes que tenían antecedentes prolongados de haber recibido y tolerado inyecciones de BOTOX, con un ajuste individualizado previo de la dosis. La dosis media de BOTOX administrada a los pacientes en este estudio fue de 236 Unidades (rango del percentil 25 a 75 de 198 Unidades a 300 Unidades). La dosis de BOTOX se dividió entre los músculos afectados [consulte Estudios clínicos (14.7)].

La administración de dosis en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial 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, la respuesta del paciente y los antecedentes de eventos adversos. La dosis inicial para un paciente sin uso previo de BOTOX debe ser una dosis más baja, con una administración

de dosis posterior ajustada en función de la respuesta individual. La limitación de la dosis total inyectada en el músculo esternocleidomastoideo a 100 Unidades o menos puede reducir la aparición de disfagia [consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.5, 5.6)].

La dilución recomendada es de 200 Unidades/2 ml, 200 Unidades/4 ml, 100 Unidades/1 ml o 100 Unidades/2 ml con inyección de cloruro de sodio al 0.9 % sin conservantes, USP, dependiendo del volumen y del número de lugares de inyección deseados para lograr los objetivos del tratamiento (consulte la Tabla 1). En general, no se deben administrar más de 50 Unidades por lugar utilizando una aguja estéril (p. ej., calibre 25 a 30) de una longitud adecuada. La localización de los músculos afectados con orientación electromiográfica puede ser útil.

La mejoría clínica generalmente comienza en las dos primeras semanas después de la inyección con el máximo beneficio clínico aproximadamente seis semanas después de la inyección. En el estudio controlado con placebo y a doble ciego se observó que la mayoría de los sujetos habían vuelto al estado previo al tratamiento 3 meses después del tratamiento.

2.9 Hiperhidrosis axilar primaria

La dosis recomendada es de 50 Unidades por axila. El área hiperhidrótica que se va a inyectar debe definirse utilizando técnicas de tinción estándar, p. ej., la prueba de Minor de yodo y almidón. La dilución recomendada es de 100 Unidades/4 ml con inyección de cloruro sódico al 0.9 % sin conservantes, USP (consulte la Tabla 1). Se utiliza una aguja estéril de calibre 30 para inyectar 50 Unidades de BOTOX (2 ml) por vía intradérmica en alícuotas de 0.1 a 0.2 ml en cada axila distribuidas uniformemente en múltiples lugares (10 a 15) con una separación de aproximadamente 1 a 2 cm.

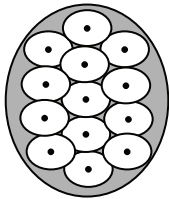
Las inyecciones repetidas para la hiperhidrosis deben administrarse cuando disminuya el efecto clínico de una inyección anterior.

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

Los pacientes deben afeitarse las axilas y abstenerse de usar desodorantes o antitranspirantes de venta libre durante 24 horas antes de la prueba. El paciente debe descansar cómodamente sin hacer ejercicio ni tomar bebidas calientes durante aproximadamente 30 minutos antes de la prueba. Seque la zona de la axila y, luego, aplique inmediatamente una solución de yodo. Deje que la zona se seque y, a continuación, espolvoree ligeramente la zona con polvo de almidón. Sople suavemente cualquier exceso de polvo de almidón. El área hiperhidrótica desarrollará un color azul-negro profundo a lo largo de aproximadamente 10 minutos.

Cada lugar de inyección tiene un anillo de efecto de hasta aproximadamente 2 cm de diámetro. Para minimizar la zona sin efecto, los lugares de inyección deben estar separados de forma uniforme, como se muestra en la Figura 6.

Figura 6: Patrón de inyecciones para la hiperhidrosis axilar primaria



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

2.10 Blefaroespasmio

Para el blefaroespasmio, el BOTOX reconstituido se inyecta utilizando una aguja estéril de calibre 27 a 30 sin orientación electromiográfica. La dosis inicial recomendada es de 1.25 Unidades a 2.5 Unidades (0.05 ml a 0.1 ml de volumen en cada lugar) inyectadas en el orbicular pretarsal medial y lateral del párpado superior y en el orbicular pretarsal lateral del párpado inferior. Es posible que se reduzca la complicación de la ptosis si se evita la inyección cerca del músculo elevador del párpado superior. Evitar las inyecciones en el párpado inferior medial y, por lo tanto, reducir la difusión en el oblicuo inferior, puede reducir la complicación de la diplopía. La equimosis se produce con facilidad en los tejidos blandos del párpado. Esto se puede evitar aplicando presión en el lugar de inyección inmediatamente después de la inyección.

La dilución recomendada para lograr 1.25 Unidades es de 100 Unidades/8 ml; para 2.5 Unidades es de 100 Unidades/4 ml (consulte la Tabla 1).

En general, el efecto inicial de las inyecciones se observa en un plazo de tres días y alcanza un pico entre una y dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente tres meses, tras los cuales se puede repetir el procedimiento. En las sesiones de tratamiento repetidas, la dosis puede aumentarse hasta dos veces si la respuesta del tratamiento inicial se considera insuficiente, normalmente definida como un efecto que no dura más de dos meses. Sin embargo, parece haber poco beneficio asequible al inyectar más de 5 Unidades por lugar. Se puede

encontrar cierta tolerancia cuando se utiliza BOTOX para tratar el blefaroespasmio si los tratamientos se administran con más frecuencia que cada tres meses, y es raro que el efecto sea permanente.

La dosis acumulada de tratamiento con BOTOX para el blefaroespasmio en un período de 30 días no debe superar las 200 Unidades.

2.11 Estrabismo

BOTOX está indicado para la inyección en los 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 debe intentarse la inyección sin exposición quirúrgica ni orientación 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 anticongestivo ocular varios minutos antes de la inyección.

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 Dosificación y administración (2.2)] normalmente crean parálisis de los músculos inyectados empezando uno o dos días después de la inyección y aumentando en intensidad durante la primera semana. La parálisis dura entre 2 y 6 semanas y se resuelve gradualmente durante un período de tiempo similar. Las sobrecorrecciones que duren más de seis meses han sido raras. Alrededor de la mitad de los pacientes necesitarán 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.

Dosis iniciales en Unidades

Utilice las dosis más bajas enumeradas para el tratamiento de desviaciones pequeñas. Utilice las dosis más grandes solo para las desviaciones grandes.

- Para músculos verticales y para el estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1.25 Unidades a 2.5 Unidades en cualquier músculo.
- Para el estrabismo horizontal de 20 dioptrías de prisma a 50 dioptrías de prisma: 2.5 Unidades a 5 Unidades en cualquier músculo.
- Para la parálisis persistente del nervio VI de un mes o más larga duración: 1.25 Unidades a 2.5 Unidades en el músculo recto medial.

Dosis posteriores para el estrabismo residual o recurrente

- Se recomienda volver a examinar a los pacientes 7 a 14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de esa dosis.
- Los pacientes que experimenten una parálisis adecuada del músculo objetivo que requiera inyecciones posteriores deben recibir una dosis comparable a la dosis inicial.
- Las dosis posteriores para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo objetivo pueden aumentarse hasta el doble en comparación con la dosis administrada previamente.
- Las inyecciones posteriores no deben administrarse hasta que los efectos de la dosis anterior se hayan disipado, como lo demuestra una función sustancial en los músculos inyectados y adyacentes.
- La dosis máxima recomendada como inyección única para cualquier músculo es de 25 Unidades.

La dilución recomendada para lograr 1.25 Unidades es de 100 Unidades/8 ml; para 2.5 Unidades es de 100 Unidades/4 ml (consulte la Tabla 1).

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Para inyección: polvo estéril de 100 o 200 Unidades secado al vacío en viales de dosis única para reconstitución solo con inyección estéril de cloruro sódico al 0.9 % sin conservantes, USP, antes de la inyección.

4 CONTRAINDICACIONES

BOTOX está contraindicado en los siguientes casos:

- En pacientes que son hipersensibles a cualquier producto de toxina botulínica o a cualquiera de los componentes de la formulación [consulte Advertencias y precauciones (5.4)].
- En presencia de infección en el (los) lugar(es) de inyección propuesto(s).
- Para la inyección intradetrusor en pacientes con una infección de las vías urinarias; o en pacientes con retención urinaria o volumen de orina residual posmiccional (RPM) >200 ml que no se realizan de forma habitual un autocateterismo intermitente (cateterismo intermitente limpio [CIC]) [consulte Advertencias y precauciones (5.12, 5.13)].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Diseminación de los efectos de la toxina

Los datos de seguridad posteriores a la comercialización de BOTOX y otras toxinas botulínicas aprobadas sugieren que, en algunos casos, los efectos de la toxina botulínica pueden observarse más allá del lugar de inyección local. Los síntomas son coherentes con el mecanismo de acción de la toxina botulínica y pueden incluir astenia, debilidad muscular generalizada, diplopía, ptosis, disfagia, disfonía,

disartria, incontinencia urinaria y dificultades respiratorias. Estos síntomas se han notificado de horas a semanas después de la inyección. Las dificultades para tragar y respirar pueden ser potencialmente mortales y ha habido informes de muerte relacionados con los efectos de la diseminación de toxina. El riesgo de presentar síntomas es probablemente mayor en niños tratados por espasticidad, pero los síntomas también pueden producirse en adultos tratados por espasticidad y otras afecciones, y especialmente en aquellos pacientes que tienen una afección subyacente que los predispone a estos síntomas. En usos no aprobados y en indicaciones aprobadas, se han notificado síntomas que concuerdan con el efecto de diseminación de la toxina con dosis comparables a las utilizadas para tratar la distonía cervical y la espasticidad, o con dosis más bajas. Se debe aconsejar a los pacientes o cuidadores que soliciten atención médica inmediata si se producen trastornos de la deglución, del habla o respiratorios.

No se han notificado eventos adversos graves definitivos de diseminación a distancia del efecto de la toxina asociada a BOTOX para el blefaroespasmos en la dosis recomendada (30 Unidades e inferior), hiperhidrosis axilar primaria grave en la dosis recomendada (100 Unidades), estrabismo o migraña crónica en las dosis indicadas en la etiqueta.

5.2 Falta de intercambiabilidad entre los productos de toxina botulínica

Las Unidades de potencia de BOTOX son específicas del método de preparación y análisis utilizado. No son intercambiables con otras preparaciones de productos de toxina botulínica y, por lo tanto, las unidades de actividad biológica de BOTOX no se pueden comparar ni convertir en unidades de cualquier otro producto de toxina botulínica evaluado con cualquier otro método de análisis específico [consulte Descripción (11)].

5.3 Reacciones adversas graves con el uso no aprobado

Se han notificado reacciones adversas graves, incluidas debilidad excesiva, disfgia y neumonía por aspiración, con algunas reacciones adversas asociadas a desenlaces mortales, en pacientes que recibieron inyecciones de BOTOX para usos no aprobados. En estos casos, las reacciones adversas no estuvieron necesariamente relacionadas con la diseminación a distancia de la toxina, pero pueden haber sido consecuencia de la administración de BOTOX en el lugar de inyección o las estructuras adyacentes. En varios de los casos, los pacientes presentaban disfgia preexistente u otras discapacidades significativas. No hay información suficiente para identificar los factores asociados a un aumento del riesgo de presentar reacciones adversas asociadas a los usos no aprobados de BOTOX. No se han establecido la seguridad ni la eficacia de BOTOX para los usos no aprobados.

5.4 Reacciones de hipersensibilidad

Se han informado reacciones de hipersensibilidad graves o inmediatas. Estas reacciones incluyen anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria, edema del tejido blando y disnea. Si se produce una reacción de este tipo, se debe interrumpir la inyección adicional de BOTOX e instaurar inmediatamente la terapia médica adecuada. Se ha notificado un caso mortal de anafilaxia en el que se utilizó lidocaína como el diluyente y, en consecuencia, el agente causal no se puede determinar de forma fiable.

5.5 Aumento del riesgo de presentar efectos clínicamente significativos con trastornos neuromusculares preexistentes

Las personas con enfermedades neuropáticas motoras periféricas, esclerosis lateral amiotrófica o trastornos de la unión neuromuscular (p. ej., miastenia gravis o síndrome de Lambert-Eaton) deben ser monitoreadas cuando se administra toxina botulínica. Los pacientes con trastornos neuromusculares o trastornos de la unión neuromuscular conocidos o no reconocidos pueden presentar un mayor riesgo de presentar efectos clínicamente significativos, que incluyen debilidad muscular generalizada, diplopía, ptosis, disfonía, disartria, disfgia grave y compromiso respiratorio debido a dosis terapéuticas de BOTOX [consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.6)].

5.6 Disfgia y dificultades respiratorias

El tratamiento con BOTOX y otros productos de toxina botulínica puede provocar dificultades para tragar o respirar. Los pacientes con dificultades para tragar o respirar preexistentes pueden ser más susceptibles a estas complicaciones. En la mayoría de los casos, esto es consecuencia del debilitamiento de los músculos de la zona de inyección que intervienen en la respiración o de los músculos orofaríngeos que controlan la deglución o la respiración [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]. Se han notificado muertes como complicación de la disfgia grave después del tratamiento con toxina botulínica. La disfgia puede persistir durante varios meses y requerir el uso de una sonda de alimentación para mantener una nutrición e hidratación adecuadas. La aspiración puede ser consecuencia de una disfgia grave y es un riesgo especial cuando se trata a pacientes en los que la deglución o la función respiratoria ya están comprometidas.

El tratamiento con toxinas botulínicas puede debilitar los músculos del cuello que sirven como músculos accesorios de ventilación. Esto puede dar lugar a una pérdida crítica de la capacidad respiratoria en pacientes con trastornos respiratorios

que pueden haber dependido de estos músculos accesorios. Ha habido informes posteriores a la comercialización de dificultades respiratorias graves, incluida la insuficiencia respiratoria.

Se ha notificado que los pacientes con masa muscular cervical más pequeña y los pacientes que requieren inyecciones bilaterales en el músculo esternocleidomastoideo para el tratamiento de la distonía cervical presentan un mayor riesgo de disfgia. Limitar la dosis inyectada en el músculo esternocleidomastoideo puede reducir la aparición de disfgia. Las inyecciones en el elevador de las escápulas pueden estar asociadas a un mayor riesgo de infección de las vías respiratorias altas y la disfgia.

Los pacientes tratados con toxina botulínica pueden requerir atención médica inmediata en caso de que desarrollen problemas con los trastornos de la deglución, del habla o respiratorios. Estas reacciones pueden producirse entre horas y semanas después de la inyección de toxina botulínica [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

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

Los pacientes con estado respiratorio comprometido tratados con BOTOX para la espasticidad deben ser monitoreados atentamente. En un estudio controlado con placebo y a doble ciego, de grupos paralelos, en pacientes adultos tratados por espasticidad de las extremidades superiores con función pulmonar reducida estable (definida como volumen espiratorio forzado [VEF]₁ 40 % a 80 % del valor previsto y VEF₁/CVF ≤0.75), la tasa de eventos en el cambio de la capacidad vital forzada (CVF) ≥15 % o ≥20 % fue, por lo general, mayor en los pacientes tratados con BOTOX que en los pacientes tratados con placebo (consulte la Tabla 8).

Tabla 8: Tasa de eventos por ciclo de tratamiento del paciente entre los pacientes adultos con espasticidad de las extremidades superiores con función pulmonar reducida que experimentaron al menos una disminución del 15 % o del 20 % en la CVF desde el inicio en las semanas 1, 6 y 12 después de la inyección con hasta dos ciclos de tratamiento con BOTOX o placebo

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

Las diferencias con respecto al placebo no fueron estadísticamente significativas.

En pacientes adultos con espasticidad con función pulmonar reducida, las infecciones de las vías respiratorias altas también se notificaron con más frecuencia como reacciones adversas en pacientes tratados con BOTOX que en pacientes tratados con placebo [consulte Advertencias y precauciones (5.10)].

En un estudio controlado con placebo y a doble ciego, de grupos paralelos, en pacientes adultos con hiperactividad del detrusor asociada a una afección neurológica y enfermedad pulmonar restrictiva de etiología neuromuscular [definida como CVF del 50 % al 80 % del valor previsto en pacientes con lesión de la médula espinal entre C5 y C8 o EM], la tasa de eventos en el cambio de la capacidad vital forzada ≥15 % o ≥20 % fue, por lo general, mayor en los pacientes tratados con BOTOX que en los tratados con placebo (consulte la Tabla 9).

Tabla 9: Número y porcentaje de pacientes que experimentaron al menos una disminución del 15 % o del 20 % en la CVF con respecto al inicio en las semanas 2, 6 y 12 después de la inyección con BOTOX o placebo

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

5.8 Exposición y ulceración corneales en pacientes tratados con BOTOX para el blefaroespasmos

La reducción del parpadeo por la inyección de BOTOX del músculo orbicular puede provocar exposición corneal, defecto epitelial persistente y ulceración corneal, especialmente en pacientes con trastornos del nervio VII. Debe emplearse un tratamiento intenso de cualquier defecto epitelial. Esto puede requerir gotas protectoras, ungüento, lentes de contacto blandos terapéuticos o cierre del ojo mediante parches u otros medios.

5.9 Hemorragias retrobulbares en pacientes tratados con BOTOX para el estrabismo

Durante la administración de BOTOX para el tratamiento del estrabismo, se han producido hemorragias retrobulbares suficientes para comprometer la circulación retiniana. Se recomienda contar con los instrumentos adecuados para descomprimir la órbita.

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

La bronquitis se notificó con más frecuencia como una reacción adversa en pacientes adultos tratados por espasticidad de las extremidades superiores con BOTOX (3 % con una dosis total de 251 Unidades a 360 Unidades), en comparación con placebo (1 %). En pacientes adultos con función pulmonar reducida tratados por espasticidad de las extremidades superiores, las infecciones de las vías respiratorias altas también se notificaron con más frecuencia como reacciones adversas en pacientes tratados con BOTOX (2 % con una dosis total de 300 Unidades a 400 Unidades) en comparación con placebo (1 %). En pacientes pediátricos tratados por espasticidad de las extremidades superiores, las infecciones de las vías respiratorias altas se notificaron con más frecuencia como reacciones adversas en pacientes tratados con BOTOX (17 % con 6 Unidades/kg y 10 % con 3 Unidades/kg) en comparación con placebo (9 %). En pacientes pediátricos tratados para la espasticidad de las extremidades inferiores, no se informaron infecciones de las vías respiratorias altas con una incidencia mayor que la del placebo.

5.11 Disreflexia autonómica en pacientes tratados por hiperactividad del detrusor asociada a una afección neurológica

La disreflexia autonómica asociada a las inyecciones intradetrusor de BOTOX podría presentarse en pacientes tratados por hiperactividad del detrusor asociada a una afección neurológica y podría requerir terapia médica inmediata. En ensayos clínicos, la incidencia de disreflexia autonómica fue mayor en pacientes adultos tratados con BOTOX de 200 Unidades, en comparación con el placebo (1.5 % frente a 0.4 %, respectivamente).

5.12 Infecciones de las vías urinarias en pacientes con vejiga hiperactiva

BOTOX aumenta la incidencia de infección de las vías urinarias [consulte Reacciones adversas (6.1)]. Los ensayos clínicos de vejiga hiperactiva excluyeron a los pacientes con más de 2 IVU en los últimos 6 meses y a aquellos que tomaban antibióticos de forma crónica debido a IVU recurrentes. El uso de BOTOX para el tratamiento de la vejiga hiperactiva en estos pacientes y en pacientes con múltiples IVU recurrentes durante el tratamiento solo debe considerarse cuando es probable que el beneficio supere el riesgo potencial.

5.13 Retención urinaria en adultos tratados por disfunción de la vejiga

Debido al riesgo de retención urinaria, se debe tratar solo a los pacientes que estén dispuestos y sean capaces de iniciar el cateterismo después del tratamiento, si es necesario, para la retención urinaria.

En los pacientes que no se estén cateterizando, el volumen de orina residual posmiccional (RPM) debe evaluarse en las 2 semanas posteriores al tratamiento y periódicamente según sea médicamente adecuado hasta 12 semanas, especialmente en pacientes con esclerosis múltiple o diabetes mellitus. Dependiendo de los síntomas del paciente, instaure el cateterismo si el volumen de orina RPM supera los 200 ml y continúe hasta que la RPM descienda por debajo de 200 ml. Indique a los pacientes que se pongan en contacto con su médico si experimentan dificultades para evacuar, ya que podría ser necesario cateterizarlos.

La incidencia y la duración de la retención urinaria se describen a continuación para pacientes adultos con vejiga hiperactiva e hiperactividad del detrusor asociada a una afección neurológica que recibieron inyecciones de BOTOX o de placebo.

Vejiga hiperactiva

En ensayos controlados con placebo y a doble ciego, en pacientes con VH, la proporción de sujetos que iniciaron un cateterismo intermitente limpio (CIC) para la retención urinaria después del tratamiento con BOTOX o placebo se muestra en la Tabla 10. También se muestra la duración del cateterismo posterior a la inyección para aquellos que desarrollaron retención urinaria.

Tabla 10: Proporción de pacientes sometidos a cateterismo para la retención urinaria y duración del cateterismo después de una inyección en ensayos clínicos controlados con placebo y a doble ciego, en pacientes con VH

Punto temporal	BOTOX 100 Unidades (N = 552)	Placebo (N = 542)
Proporción de pacientes sometidos a cateterismo para la retención urinaria		
En cualquier momento durante el ciclo de tratamiento completo	6.5 % (n = 36)	0.4 % (n = 2)
Duración del cateterismo para la retención urinaria (días)		
Mediana	63	11
Mín, Máx	1, 214	3, 18

Los pacientes con diabetes mellitus que recibieron BOTOX tuvieron más probabilidades de desarrollar retención urinaria que los pacientes sin diabetes, como se muestra en la Tabla 11.

Tabla 11: Proporción de pacientes que experimentan retención urinaria después de una inyección en ensayos clínicos controlados con placebo y a doble ciego, en pacientes con VH, de acuerdo con los antecedentes de diabetes mellitus

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

Hiperactividad del detrusor en adultos asociada a una afección neurológica
En dos ensayos controlados con placebo y a doble ciego, en pacientes adultos con hiperactividad del detrusor asociada a una afección neurológica (NDO-1 y NDO-2), la proporción de sujetos que no estaban usando cateterismo intermitente limpio (CIC) antes de la inyección y que posteriormente necesitaron cateterismo para la retención urinaria después del tratamiento con 200 Unidades de BOTOX o placebo se muestra en la Tabla 12. También se muestra la duración del cateterismo posterior a la inyección para aquellos que desarrollaron retención urinaria.

Tabla 12: Proporción de pacientes adultos que no usaban CIC en el inicio y, luego, sometidos a cateterismo para la retención urinaria y duración de la cateterización tras una inyección en ensayos clínicos controlados con placebo y a doble ciego

Punto temporal	BOTOX 200 Unidades (N = 108)	Placebo (N = 104)
Proporción de pacientes sometidos a cateterismo para la retención urinaria		
En cualquier momento durante el ciclo de tratamiento completo	30.6 % (n = 33)	6.7 % (n = 7)
Duración del cateterismo para la retención urinaria (días)		
Mediana	289	358
Mín, Máx	1, 530	2, 379

Entre los pacientes adultos que no usaban CIC al inicio, aquellos con esclerosis múltiple (EM) tuvieron más probabilidades de requerir el CIC después de la inyección, que aquellos con lesión de la médula espinal (LME) (consulte la Tabla 13).

Tabla 13: Proporción de pacientes adultos por etiología (EM y LME) que no usaban CIC en el inicio y, luego, sometidos a cateterismo para la retención urinaria y después de una inyección en ensayos clínicos controlados con placebo y a doble ciego

Punto temporal	EM		LME	
	BOTOX 200 Unidades (N = 86)	Placebo (N = 88)	BOTOX 200 Unidades (N = 22)	Placebo (N = 16)
En cualquier momento durante el ciclo de tratamiento completo	31 % (n = 27)	5 % (n = 4)	27 % (n = 6)	19 % (n = 3)

Se llevó a cabo un estudio controlado con placebo y a doble ciego de 52 semanas posteriores a la aprobación con BOTOX 100 Unidades (estudio NDO-3) en

pacientes adultos con EM no sometidos a cateterismo con incontinencia urinaria debida a hiperactividad del detrusor asociada a una afección neurológica. Se inició cateterismo para la retención urinaria en el 15.2 % (10/66) de los pacientes después del tratamiento con BOTOX 100 Unidades, frente al 2.6 % (2/78) que recibieron placebo en cualquier momento durante todo el ciclo de tratamiento. La mediana de la duración del cateterismo posterior a la inyección para aquellos que desarrollaron retención urinaria fue de 64 días para BOTOX 100 Unidades y de 2 días para placebo.

5.14 Albúmina humana y transmisión de enfermedades virales

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

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas al BOTOX (onabotulinumtoxinaA) para inyección se analizan en mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Diseminación de los efectos de la toxina [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]
- Reacciones adversas graves con el uso no aprobado [consulte Advertencias y precauciones (5.3)]
- Reacciones de hipersensibilidad [consulte Contraindicaciones (4) y Advertencias y precauciones (5.4)]
- Aumento del riesgo de presentar efectos clínicamente significativos con trastornos neuromusculares preexistentes [consulte Advertencias y precauciones (5.5)]
- Disfagia y dificultades respiratorias [consulte Advertencias y precauciones (5.6)]
- Efectos pulmonares de BOTOX en pacientes con estado respiratorio comprometido tratados por espasticidad o por hiperactividad del detrusor asociada a una afección neurológica [consulte Advertencias y precauciones (5.7)]
- Exposición y ulceración corneales en pacientes tratados con BOTOX para el blefaroespasmio [consulte Advertencias y precauciones (5.8)]
- Hemorragias retrolbulares en pacientes tratados con BOTOX para el estrabismo [consulte Advertencias y precauciones (5.9)]
- Bronquitis e infecciones de las vías respiratorias altas en pacientes tratados por espasticidad [consulte Advertencias y precauciones (5.10)]
- Disreflexia autonómica en pacientes tratados por hiperactividad del detrusor asociada a una afección neurológica [consulte Advertencias y precauciones (5.11)]
- Infecciones de las vías urinarias en pacientes con vejiga hiperactiva [consulte Advertencias y precauciones (5.12)]
- Retención urinaria en pacientes tratados por disfunción de la vejiga [consulte Advertencias y precauciones (5.13)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, no es posible comparar directamente las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco con las tasas observadas en ensayos clínicos de otro fármaco, y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

BOTOX y BOTOX Cosmetic contienen el mismo ingrediente activo en la misma formulación, pero con diferentes Indicaciones y usos etiquetados. Por lo tanto, las reacciones adversas observadas con el uso de BOTOX Cosmetic también tienen el potencial de observarse con el uso de BOTOX.

En general, las reacciones adversas se producen durante la primera semana posterior a la inyección de BOTOX y, aunque generalmente son transitorias, pueden tener una duración de varios meses o más. El dolor localizado, la infección, la inflamación, la sensibilidad, la hinchazón, el eritema o el sangrado/ los hematomas pueden estar asociados a la inyección. Se han notificado síntomas asociados con síntomas pseudogripales (p. ej., náuseas, fiebre, mialgia) después del tratamiento. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja pueden dar lugar a respuestas vasovagales (incluidos síncope, hipotensión), lo que puede requerir una terapia médica adecuada.

La debilidad local del (los) músculo(s) inyectado(s) representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica. Sin embargo, también puede producirse debilidad de los músculos cercanos debido a la diseminación de la toxina [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

Vejiga hiperactiva

En la Tabla 14 se presentan las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en ensayos clínicos controlados con placebo y a doble ciego para la vejiga hiperactiva que se produjeron en las 12 semanas siguientes al primer tratamiento con BOTOX.

Tabla 14: Reacciones adversas notificadas por ≥ 2 % de los pacientes tratados con BOTOX y con más frecuencia que en los pacientes tratados con placebo en las primeras 12 semanas después de la inyección intradetrusor, en ensayos clínicos controlados con placebo y a doble ciego, en pacientes con VH

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

*RPM elevada que no requiere cateterismo. Se requirió cateterismo para una RPM ≥350 ml, independientemente de los síntomas, y para una RPM de ≥200 ml a <350 ml con síntomas (p. ej., dificultad para evacuar).

Se observó una mayor incidencia de infección de las vías urinarias en los pacientes con diabetes mellitus tratados con BOTOX 100 Unidades y placebo que en los pacientes sin diabetes, como se muestra en la Tabla 15.

Tabla 15: Proporción de pacientes que experimentan infección de las vías urinarias después de una inyección en ensayos clínicos controlados con placebo y a doble ciego, en pacientes con VH, de acuerdo con los antecedentes de diabetes mellitus

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

La incidencia de IVU aumentó en los pacientes que experimentaron un volumen de orina residual posmiccional (RPM) máximo ≥200 ml después de la inyección de BOTOX en comparación con aquellos con un RPM máximo <200 ml después de la inyección de BOTOX, 44 % frente a 23 %, respectivamente. No se observó ningún cambio en el perfil de seguridad general con la administración de dosis repetida durante un ensayo de extensión abierto no controlado.

Hiperactividad del detrusor en adultos asociada a una afección neurológica

En la Tabla 16 se presentan las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los estudios controlados con placebo y a doble ciego en las 12 semanas siguientes a la inyección para pacientes con hiperactividad del detrusor asociada a una afección neurológica tratados con BOTOX 200 Unidades.

Tabla 16: Reacciones adversas notificadas por ≥ 2 % de los pacientes tratados con BOTOX y con más frecuencia que en los pacientes tratados con placebo en las primeras 12 semanas después de la inyección intradetrusor, en ensayos clínicos controlados con placebo y a doble ciego

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

Las siguientes reacciones adversas con BOTOX 200 Unidades se notificaron en cualquier momento después de la inyección inicial y antes de la nueva inyección o de la salida del estudio (mediana de la duración de la exposición de 44 semanas): infecciones de las vías urinarias (49 %), retención urinaria (17 %), estreñimiento (4 %), debilidad muscular (4 %), disuria (4 %), caída (3 %), alteración de la marcha (3 %) y espasmo muscular (2 %).

En los pacientes con esclerosis múltiple (EM) inscritos en los ensayos controlados con placebo y a doble ciego, la tasa anualizada de exacerbaciones de la EM (es decir, el número de eventos de exacerbaciones de la EM por año-paciente) fue de 0.23 para BOTOX y 0.20 para el placebo.

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

En la Tabla 17 se presentan las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en un estudio controlado con placebo y a doble ciego de 52 semanas tras la

aprobación con BOTOX 100 Unidades (estudio NDO-3) realizado en pacientes con EM con incontinencia urinaria debida a hiperactividad del detrusor asociada a una afección neurológica. Estos pacientes no se trataron adecuadamente con al menos un agente anticolinérgico y no fueron sometidos a cateterismo al inicio. En la tabla siguiente se presentan las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en las 12 semanas siguientes a la inyección.

Tabla 17: Reacciones adversas notificadas en un estudio posterior a la aprobación (NDO-3) por >2 % de los pacientes tratados con BOTOX y con más frecuencia que en los pacientes tratados con placebo en las primeras 12 semanas después de la inyección intradetrusor

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

* RPM elevada que no requiere cateterismo. Se requirió cateterismo para una RPM ≥350 ml, independientemente de los síntomas, y para una RPM de ≥200 ml a <350 ml con síntomas (p. ej., dificultad para evacuar).

Los siguientes eventos adversos con BOTOX 100 Unidades se notificaron en cualquier momento después de la inyección inicial y antes de la nueva inyección o de la salida del estudio (mediana de la duración de la exposición de 51 semanas): infecciones de las vías urinarias (39 %), bacteriuria (18 %), retención urinaria (17 %), volumen residual de orina* (17 %), disuria (9 %) y hematuria (5 %).

No se observó ninguna diferencia en la tasa anualizada de exacerbaciones de la EM (es decir, el número de eventos de exacerbación de la EM por paciente-año) (BOTOX = 0, placebo = 0.07).

Hiperactividad del detrusor pediátrica asociada a una afección neurológica

En la Tabla 18, se presentan las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en el estudio 191622-120, un estudio a doble ciego, de grupos paralelos, realizado en pacientes pediátricos con hiperactividad del detrusor asociada a una afección neurológica. Estos pacientes no fueron tratados adecuadamente con al menos un agente anticolinérgico y estaban utilizando cateterismo intermitente limpio al inicio [consulte Estudios clínicos (14.3)]. La tabla que aparece a continuación presenta las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante las 12 semanas posteriores a la administración intradetrusor de BOTOX 200 Unidades.

Tabla 18: Reacciones adversas notificadas por ≥3 % de los pacientes pediátricos tratados con BOTOX en las primeras 12 semanas después de la inyección intradetrusor, estudio 191622-120

Reacciones adversas	BOTOX 200 Unidades (N = 30)
Infección de las vías urinarias	2 (7 %)
Bacteriuria	6 (20 %)
Leucocituria	2 (7 %)
Hematuria	1 (3 %)

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

Las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes que recibieron BOTOX 6 U/kg y menos de una dosis total de 200 U en el estudio 191622-120 fueron infección las vías urinarias (IVU), bacteriuria y hematuria.

Migraña crónica

En los ensayos controlados con placebo y a doble ciego sobre la eficacia en la migraña crónica (estudio 1 y estudio 2), la tasa de interrupción del tratamiento fue del 12 % en el grupo tratado con BOTOX y del 10 % en el grupo tratado con placebo. Las interrupciones debidas a un evento adverso fueron del 4 % en el grupo de BOTOX y del 1 % en el grupo de placebo. Los eventos adversos más frecuentes que provocaron la interrupción en el grupo de BOTOX fueron dolor de cuello, dolor de cabeza, empeoramiento de la migraña, debilidad muscular y ptosis palpebral.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia después de la inyección de BOTOX para la migraña crónica se mencionan en la Tabla 19.

Tabla 19: Reacciones adversas notificadas por ≥2 % de los pacientes tratados con BOTOX y con más frecuencia que en los pacientes tratados con placebo en dos ensayos clínicos controlados con placebo y a doble ciego sobre la migraña crónica

Reacciones adversas	BOTOX 155 Unidades 195 Unidades (N = 687) %	Placebo (N = 692) %
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	5	3
Migraña	4	3
Paresia facial	2	0
Trastornos oculares		
Ptosis palpebral	4	<1
Infecciones e infestaciones		
Bronquitis	3	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de cuello	9	3
Rigidez musculoesquelética	4	1
Debilidad muscular	4	<1
Mialgia	3	1
Dolor musculoesquelético	3	1
Espasmos musculares	2	1
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		
Dolor en el lugar de inyección	3	2
Trastornos vasculares		
Hipertensión	2	1

Otras reacciones adversas que se produjeron con más frecuencia en el grupo de BOTOX en comparación con el grupo de placebo con una frecuencia inferior al 1 % y potencialmente relacionadas con BOTOX incluyen: vértigo, ojo seco, edema palpebral, disfagia, infección ocular y dolor mandibular. Se produjo un empeoramiento grave de la migraña que requirió hospitalización en aproximadamente el 1 % de los pacientes tratados con BOTOX en el estudio 1 y el estudio 2, normalmente en la primera semana después del tratamiento, en comparación con el 0.3 % de los pacientes tratados con placebo.

Espasticidad de las extremidades superiores en adultos

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia después de la inyección de BOTOX para la espasticidad de las extremidades superiores en adultos se mencionan en la Tabla 20.

Tabla 20: Reacciones adversas notificadas por ≥2 % de los pacientes tratados con BOTOX y con más frecuencia que en pacientes tratados con placebo en ensayos clínicos controlados con placebo y a doble ciego de espasticidad de las extremidades superiores en adultos

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

Veintidós pacientes adultos, inscritos en estudios controlados con placebo y a doble ciego, recibieron 400 Unidades o más de BOTOX para el tratamiento de la

espasticidad de las extremidades superiores. Además, 44 adultos recibieron 400 Unidades de BOTOX o más durante cuatro tratamientos consecutivos a lo largo de aproximadamente un año para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores. El tipo y la frecuencia de las reacciones adversas observadas en pacientes tratados con 400 Unidades de BOTOX fueron similares a las notificadas en pacientes tratados por espasticidad de las extremidades superiores con 360 Unidades de BOTOX.

Espasticidad de las extremidades inferiores en adultos

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia después de la inyección de BOTOX para la espasticidad de las extremidades inferiores en adultos se mencionan en la Tabla 21. Se compararon doscientos treinta y un pacientes inscritos en un estudio controlado con placebo y a doble ciego (estudio 7) que recibieron de 300 Unidades a 400 Unidades de BOTOX, con 233 pacientes que recibieron placebo. Se realizó un seguimiento de los pacientes durante un promedio de 91 días después de la inyección.

Tabla 21: Reacciones adversas notificadas por ≥2 % de los pacientes tratados con BOTOX y con más frecuencia que en pacientes tratados con placebo en un ensayo clínico controlado con placebo y a doble ciego de espasticidad de las extremidades inferiores en adultos (estudio 7)

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

Espasticidad pediátrica de las extremidades superiores

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia después de la inyección de BOTOX en pacientes pediátricos de 2 a 17 años de edad con espasticidad de las extremidades superiores se mencionan en la Tabla 22. En un ensayo controlado con placebo y a doble ciego (estudio 1), se compararon 78 pacientes que recibieron tratamiento con 3 Unidades/kg de BOTOX y 77 pacientes que recibieron 6 Unidades/kg hasta una dosis máxima de 200 Unidades de BOTOX con 79 pacientes que recibieron placebo [consulte Estudios clínicos (14.6)]. Se realizó un seguimiento de los pacientes durante un promedio de 91 días después de la inyección.

Tabla 22: Reacciones adversas notificadas por ≥2 % de los pacientes tratados con 6 Unidades/kg de BOTOX y con más frecuencia que en pacientes tratados con placebo en un ensayo clínico controlado con placebo y a doble ciego de espasticidad pediátrica de las extremidades superiores (estudio 1)

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

*Incluye infección de las vías respiratorias altas e infección viral de las vías respiratorias altas

**Incluye convulsiones y convulsiones parciales

Espasticidad pediátrica de las extremidades inferiores

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia después de la inyección de BOTOX en pacientes pediátricos de 2 a 17 años de edad con espasticidad de las extremidades inferiores se mencionan en la Tabla 23. En un ensayo controlado con placebo y a doble ciego (estudio 2), se compararon 126 pacientes que recibieron tratamiento con 4 Unidades/kg de BOTOX y 128 pacientes que recibieron 8 Unidades/kg hasta una dosis máxima de 300 Unidades de BOTOX con 128 pacientes que recibieron placebo [consulte Estudios clínicos (14.6)]. Se realizó un seguimiento de los pacientes durante un promedio de 89 días después de la inyección.

Tabla 23: Reacciones adversas notificadas por ≥2 % de los pacientes tratados con 8 Unidades/kg de BOTOX y con más frecuencia que en pacientes tratados con placebo en un ensayo clínico controlado con placebo y a doble ciego de espasticidad pediátrica de las extremidades inferiores (estudio 2)

Reacciones adversas	BOTOX 8 Unidades/ kg (N = 128) %	BOTOX 4 Unidades/ kg (N = 126) %	Placebo (N = 128) (%)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración			
Eritema en el lugar de inyección	2	0	0
Dolor en el lugar de inyección	2	2	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Dolor orofaríngeo	2	0	1
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos			
Esguince de ligamentos	2	1	0
Abrasión de la piel	2	0	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
Disminución del apetito	2	0	0

Distonía cervical

En los pacientes con distonía cervical evaluados por seguridad en estudios a doble ciego y abiertos después de la inyección de BOTOX, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron disfagia (19 %), infección de las vías respiratorias altas (12 %), dolor de cuello (11 %) y dolor de cabeza (11 %).

Otros eventos notificados en el 2 % al 10 % de los pacientes de cualquier estudio en orden decreciente de incidencia incluyen: aumento de la tos, síndrome gripal, dolor de espalda, rinitis, mareos, hipertensión, sensibilidad en el lugar de inyección, astenia, sequedad bucal, trastorno del habla, fiebre, náuseas y somnolencia. Se han notificado rigidez, entumecimiento, diplopía, ptosis y disnea.

La disfagia y la debilidad general sintomática pueden atribuirse a una extensión de la farmacología de BOTOX resultante de la diseminación de la toxina fuera de los músculos inyectados [consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.6)].

La reacción adversa grave más frecuente asociada al uso de la inyección de BOTOX en pacientes con distonía cervical es la disfagia, en la que aproximadamente el 20 % de estos casos también notifica disnea [consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.6)]. La mayor parte de la disfagia se notifica como de gravedad leve o moderada. Sin embargo, puede asociarse a signos y síntomas más graves [consulte Advertencias y precauciones (5.6)].

Además, los informes de la literatura incluyen un caso de una paciente de sexo femenino que desarrolló plexopatía braquial dos días después de la inyección de 120 Unidades de BOTOX para el tratamiento de la distonía cervical, e informes de disfonía en pacientes que han sido tratados por distonía cervical.

Hiperhidrosis axilar primaria

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (3 % a 10 % de los pacientes adultos) después de la inyección de BOTOX en estudios a doble ciego incluyeron dolor y hemorragia en el lugar de inyección, sudoración no axilar, infección, faringitis, síndrome gripal, dolor de cabeza, fiebre, dolor de cuello o espalda, prurito y ansiedad.

Los datos reflejan 346 pacientes expuestos a BOTOX 50 Unidades y 110 pacientes expuestos a BOTOX 75 Unidades en cada axila.

Blefaroespasma

En un estudio de pacientes con blefaroespasma que recibieron una dosis media por ojo de 33 Unidades (inyectados en 3 a 5 lugares) del BOTOX fabricado actualmente, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron ptosis (21 %), queratitis punteada superficial (6 %) y sequedad ocular (6 %).

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

En dos casos de trastorno del nervio VII, la reducción del parpadeo por la inyección de BOTOX en el músculo orbicular provocó una exposición corneal grave, defecto epitelial persistente, ulceración corneal y un caso de perforación de córnea. También se han notificado parálisis facial focal, síncope y exacerbación de la miastenia gravis después del tratamiento del blefaroespasma.

Estrabismo

Los músculos extraoculares adyacentes al lugar de inyección pueden verse afectados, lo cual provocaría una desviación vertical, especialmente con las dosis más altas de BOTOX. Las tasas de incidencia de estos efectos adversos en 2058 adultos que recibieron un total de 3650 inyecciones para el estrabismo horizontal fueron del 17 %.

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

En una serie de 5587 inyecciones, se produjo hemorragia retrobulbar en el 0.3 % de los casos.

6.2 Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de presentar inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del análisis. Además, la incidencia observada de la positividad de anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un análisis puede estar influenciada por varios factores, entre los que se incluyen la metodología del análisis, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra la onabotulinumtoxina A en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros productos puede ser engañosa.

En un estudio abierto a largo plazo que evaluó a 326 pacientes con distonía cervical tratados durante una media de 9 sesiones de tratamiento con la formulación actual de BOTOX, 4 pacientes (1.2 %) tuvieron resultados positivos en las pruebas de anticuerpos. Los 4 pacientes respondieron a la terapia con BOTOX en el momento del resultado positivo de la prueba de anticuerpos. Sin embargo, 3 de estos pacientes desarrollaron resistencia clínica después del tratamiento posterior, mientras que el cuarto paciente siguió respondiendo a la terapia con BOTOX durante el resto del estudio.

Un paciente de entre los 445 pacientes con hiperhidrosis (0.2 %), dos pacientes de entre los 380 pacientes adultos con espasticidad de las extremidades superiores (0.5 %) y ningún paciente de entre los 406 pacientes con migraña con muestras analizadas desarrollaron la presencia de anticuerpos neutralizantes.

En un estudio de fase 3 y el estudio de extensión abierto en pacientes con espasticidad pediátrica de las extremidades inferiores, se desarrollaron anticuerpos neutralizantes en 2 de 264 pacientes (0.8 %) tratados con BOTOX durante un máximo de 5 ciclos de tratamiento. Ambos pacientes continuaron experimentando beneficio clínico después de los tratamientos posteriores con BOTOX.

En pacientes con vejiga hiperactiva con muestras analizadas de los dos estudios de fase 3 y del estudio de extensión abierto, se desarrollaron anticuerpos neutralizantes en 0 de 954 pacientes (0.0 %) mientras recibían dosis de BOTOX 100 Unidades y en 3 de 260 pacientes (1.2 %) después de recibir posteriormente al menos una dosis de 150 Unidades. La respuesta al tratamiento posterior con BOTOX no fue diferente después de la seroconversión en estos tres pacientes.

En la hiperactividad del detrusor asociada a pacientes con afecciones neurológicas con muestras analizables en el programa de desarrollo de fármacos en adultos (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 Unidades y en 5 de 258 pacientes (1.9 %) después de recibir al menos una dosis de 300 Unidades. Tras el desarrollo de anticuerpos neutralizantes en estos 8 pacientes, 4 continuaron experimentando beneficio clínico, 2 no experimentaron beneficio clínico y se desconoce el efecto sobre la respuesta a BOTOX en los 2 pacientes restantes. En 99 pacientes pediátricos que tuvieron un resultado inicial negativo para anticuerpos de unión o anticuerpos neutralizantes y tuvieron al menos un valor posterior al inicio evaluable de un estudio aleatorizado doble ciego y un estudio de extensión doble ciego, ningún paciente desarrolló anticuerpos neutralizantes después de recibir 50 Unidades a 200 Unidades de BOTOX.

Los datos reflejan los pacientes cuyos resultados de la prueba se consideraron positivos para la actividad neutralizante de BOTOX en un análisis de protección de ratón o negativos en función de un análisis ELISA de selección o un análisis de protección de ratón.

La formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina botulínica tipo A puede reducir la eficacia del tratamiento con BOTOX al desactivar la actividad biológica de la toxina. Los factores críticos para la formación de anticuerpos neutralizantes no se han caracterizado bien. Los resultados de algunos estudios sugieren que las inyecciones de BOTOX a intervalos más frecuentes o a dosis más altas pueden provocar una mayor incidencia de formación de anticuerpos. El potencial de formación de anticuerpos puede minimizarse inyectando la dosis eficaz más baja administrada en los intervalos más largos factibles entre las inyecciones.

6.3 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de BOTOX posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones fueron informadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de modo confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Estas reacciones incluyen: dolor abdominal; alopecia, incluida madarosis; anorexia; plexopatía braquial; denervación/atrofia muscular; diarrea; ojo seco; edema palpebral (después de la inyección periocular); hiperhidrosis; hipoacusia; hipoestesia; espasmos musculares localizados; malestar; signo de Mefisto; parestesia; neuropatía periférica; radiculopatía; eritema multiforme, dermatitis psoriasiforme y erupción psoriasiforme; estrabismo; tinnitus; y alteraciones visuales.

Se han notificado casos espontáneos de muerte, a veces asociada a disfagia, neumonía u otra debilidad o anafilaxia significativas, después del tratamiento con toxina botulínica [consulte Advertencias y precauciones (5.4, 5.6)].

También ha habido informes de eventos adversos que involucran al sistema cardiovascular, incluidos arritmia e infarto de miocardio, algunos con desenlaces mortales. Algunos de estos pacientes presentaban factores de riesgo, incluida enfermedad cardiovascular. No se ha establecido la relación exacta de estos eventos con la inyección de toxina botulínica.

También se han informado convulsiones nuevas o recurrentes, típicamente en pacientes con predisposición a experimentar estos eventos. No se ha establecido la relación exacta de estos eventos con la inyección de toxina botulínica.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Aminoglucósidos y otros agentes que interfieren en la transmisión neuromuscular

La administración concomitante de BOTOX y aminoglucósidos u otros agentes que interfieren con la transmisión neuromuscular (p. ej., compuestos similares a curare) solo debe realizarse con precaución, ya que el efecto de la toxina puede verse potenciado.

7.2 Fármacos anticolinérgicos

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

7.3 Otros productos de neurotoxinas botulínicas

Se desconoce el efecto de la administración de diferentes productos de neurotoxina botulínica al mismo tiempo o en el plazo de varios meses de diferencia. La debilidad neuromuscular excesiva puede exacerbarse por la administración de otra toxina botulínica antes de la resolución de los efectos de una toxina botulínica administrada previamente.

7.4 Relajantes musculares

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

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgo

No hay estudios ni datos adecuados de la vigilancia posterior a la comercialización sobre el riesgo para el desarrollo asociado al uso de BOTOX en mujeres embarazadas. En estudios con animales, la administración de BOTOX durante la preñez provocó efectos adversos en el crecimiento fetal (disminución del peso fetal y osificación esquelética) en dosis clínicamente relevantes, que se asociaron a toxicidad materna [consulte Datos].

En la población general de los EE. UU., el riesgo general estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos de embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente. Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para las poblaciones indicadas.

Datos

Datos en animales

Cuando BOTOX (4, 8 o 16 Unidades/kg) se administró por vía intramuscular a ratones o ratas embarazadas dos veces durante el período de organogénesis (en los días de gestación 5 y 13), se observaron reducciones en el peso corporal fetal y una disminución de la osificación esquelética fetal con las dos dosis más altas. La dosis sin efecto para la toxicidad del desarrollo en estos estudios (4 Unidades/kg) es aproximadamente igual a la dosis humana de 400 Unidades, en función del peso corporal (Unidades/kg).

Cuando BOTOX se administró por vía intramuscular a ratas (0.125, 0.25, 0.5, 1, 4 u 8 Unidades/kg) o conejas preñadas (0.063, 0.125, 0.25 o 0.5 Unidades/kg) al día durante el período de organogénesis (total de 12 dosis en ratas, 13 dosis en conejos), se observó una reducción del peso corporal fetal y una reducción de la osificación esquelética fetal con las dos dosis más altas en ratas y con la dosis más alta en conejos. Estas dosis también se asociaron a toxicidad materna significativa, incluidos abortos, partos prematuros y muerte materna. Las dosis sin efecto para el desarrollo en estos estudios

de 1 Unidad/kg en ratas y 0.25 Unidades/kg en conejos son inferiores a la dosis humana de 400 Unidades, según las Unidades/kg.

Cuando las ratas preñadas recibieron una única inyección intramuscular (1, 4 o 16 Unidades/kg) en tres períodos de desarrollo diferentes (antes de la implantación, en la implantación o en la organogénesis), no se observaron efectos adversos en el desarrollo fetal. El nivel sin efecto en el desarrollo para una dosis materna única en ratas (16 Unidades/kg) es aproximadamente 2 veces la dosis humana de 400 Unidades, basada en Unidades/kg.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgo

No hay datos sobre la presencia de BOTOX en la leche humana o animal, sobre los efectos en los lactantes ni sobre los efectos en la producción de leche. Deben considerarse los beneficios de amamantar para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir BOTOX y con cualquier posible efecto adverso en el lactante del BOTOX o de las afecciones maternas subyacentes.

8.4 Uso pediátrico

Hiperactividad del detrusor asociada a una afección neurológica

Se han establecido la seguridad y la eficacia de BOTOX para la hiperactividad del detrusor asociada a una afección neurológica en pacientes pediátricos de 5 años de edad o más que tienen una respuesta inadecuada o son intolerantes a los medicamentos anticolinérgicos. El uso de BOTOX en esta población de pacientes se basa en los resultados de un ensayo aleatorizado a doble ciego, de grupos paralelos, en 113 pacientes pediátricos de 5 a 17 años de edad (inclusive) con hiperactividad del detrusor asociada a una afección neurológica (estudio 191622-120) y un ensayo de extensión a largo plazo, multicéntrico, a doble ciego y a largo plazo (estudio 191622-121) [consulte Estudios clínicos (14.3)]. Las reacciones adversas más frecuentes en esta población fueron infección de las vías urinarias, bacteriuria, hematuria y leucocituria [consulte Reacciones adversas (6.1)]. No se han establecido la seguridad ni la efectividad de BOTOX en pacientes con HND menores de 5 años de edad.

Vejiga hiperactiva

No se han establecido la seguridad ni la efectividad de BOTOX para el tratamiento de la vejiga hiperactiva en pacientes pediátricos.

No se demostró la eficacia en un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y de dosis múltiples que se llevó a cabo para evaluar la eficacia y la seguridad de BOTOX en pacientes pediátricos de 12 a 17 años con vejiga hiperactiva. Cincuenta y cinco pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada o fueron intolerantes a al menos un medicamento anticolinérgico fueron tratados con BOTOX. No hubo una diferencia estadísticamente significativa en el cambio medio desde el inicio en la frecuencia media diaria de episodios de incontinencia urinaria diurna (criterio de valoración principal de eficacia) en la semana 12 después del tratamiento cuando se comparó una dosis media y una dosis alta con una dosis baja de BOTOX. Las reacciones adversas en pacientes pediátricos tratados con BOTOX fueron comparables con el perfil de seguridad conocido en adultos con vejiga hiperactiva.

Profilaxis de los dolores de cabeza en la migraña crónica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes menores de 18 años.

En un ensayo clínico controlado con placebo y doble ciego, multicéntrico, de 12 semanas de duración, 123 pacientes adolescentes (de 12 a menos de 18 años) con migraña crónica fueron aleatorizados para recibir BOTOX 74 Unidades, BOTOX 155 Unidades o placebo durante un ciclo de inyección. Este ensayo no estableció la eficacia de BOTOX, en comparación con placebo, para la profilaxis de los dolores de cabeza en adolescentes con migraña crónica.

Espasticidad

Se han establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos de 2 a 17 años de edad [consulte Advertencias y precauciones (5.1), Reacciones adversas (6.1) y Estudios clínicos (14.6)]. Se han establecido la seguridad y la eficacia de BOTOX mediante evidencia de estudios adecuados y bien controlados de BOTOX en pacientes de 2 a 17 años de edad con espasticidad de extremidades superiores e inferiores.

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

Hiperhidrosis axilar

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes menores de 18 años.

Distonía cervical

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 16 años.

Blefaroespasmos y estrabismo

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años.

Datos en animales jóvenes

En un estudio en el que las ratas jóvenes recibieron una inyección intramuscular de BOTOX (0, 8, 16 o 24 Unidades/kg) cada dos semanas a partir del día 21

posnatal durante 12 semanas, se observaron cambios en el tamaño/geometría óseos asociados con la reducción de la densidad ósea y la masa ósea con todas las dosis, en asociación con el desuso de las extremidades, la reducción de la contracción muscular y la disminución del aumento de peso corporal. Se observó un deterioro de la fertilidad y de la histopatología de los órganos reproductivos masculinos (degeneración de los túbulos seminíferos del testículo) con dosis medias y altas. Los efectos en los órganos reproductivos óseos y masculinos mostraron evidencia de reversibilidad tras la interrupción de la administración de dosis. La dosis sin efecto para los efectos adversos del desarrollo en animales jóvenes (8 Unidades/kg) es similar a la dosis en humanos (400 Unidades) en función del peso corporal (kg).

8.5 Uso geriátrico

De los 2145 pacientes adultos en estudios clínicos controlados con placebo de BOTOX para el tratamiento de la espasticidad, el 33.5 % tenía 65 años o más, y el 7.7 % 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes adultos menores de 65 años.

En los estudios clínicos de BOTOX en otras indicaciones, no se observaron diferencias generales en la seguridad entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes adultos más jóvenes, con la excepción de la vejiga hiperactiva (consulte a continuación). Otra experiencia clínica notificada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes adultos más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunas personas de edad más avanzada.

Vejiga hiperactiva

De 1242 pacientes con vejiga hiperactiva en estudios clínicos controlados con placebo de BOTOX, el 41.4 % tenían 65 años o más, y el 14.7 % 75 años o más. Las reacciones adversas de IVU y retención urinaria fueron más frecuentes en pacientes de 65 años de edad o más tanto en el grupo de placebo como en el de BOTOX en comparación con los pacientes más jóvenes (consulte la Tabla 24). De lo contrario, no hubo diferencias generales en el perfil de seguridad después del tratamiento con BOTOX entre los pacientes de 65 años de edad o más en comparación con los pacientes adultos menores de 65 años en estos estudios.

Tabla 24: Incidencia de infección de las vías urinarias y retención urinaria según el grupo etario durante el primer ensayo clínico, de tratamiento controlado con placebo, en pacientes con VH

	<65 años		65 a 74 años		≥75 años	
	BOTOX 100 Unidades (N = 344) %	Placebo (N = 348) %	BOTOX 100 Unidades (N = 169) %	Placebo (N = 151) (%)	BOTOX 100 Unidades (N = 94) %	Placebo (N = 86) (%)
Infección de las vías urinarias	21	7	30	13	38	19
Retención urinaria	6	0.6	8	0	9	1

La efectividad observada fue comparable entre estos grupos etarios en los estudios clínicos controlados con placebo.

10 SOBREDOSIS

Cabe esperar que las dosis excesivas de BOTOX (onabotulinumtoxinaA) para inyección produzcan debilidad neuromuscular con diversos síntomas.

Es probable que los síntomas de sobredosis no estén presentes inmediatamente después de la inyección. Si se produce una inyección accidental o una ingestión oral o se sospecha una sobredosis, se debe supervisar médicamente a la persona durante varias semanas para detectar signos y síntomas de debilidad muscular sistémica que podrían ser locales o distantes del lugar de la inyección [consulte el Recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones (5.1, 5.6)]. Estos pacientes deben ser considerados para una evaluación médica posterior y se debe instaurar inmediatamente la terapia médica adecuada, que puede incluir la hospitalización.

Si la musculatura de la orofaringe y el esófago se ve afectada, puede producirse aspiración, lo que puede dar lugar a la aparición de neumonía por aspiración. Si los músculos respiratorios se paralizan o se debilitan lo suficiente, puede ser necesaria la intubación y la respiración asistida hasta que se produzca la recuperación. El tratamiento de apoyo podría implicar la necesidad de una traqueostomía o el uso de respirador mecánico prolongado, además de otra atención de apoyo general.

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

11 DESCRIPCIÓN

La onabotulinumtoxinaA es una toxina botulínica purificada tipo A estéril y secada al vacío, producida a partir de la fermentación de la cepa Hall *Clostridium botulinum* tipo A y destinada al uso intramuscular, intradetrusor e intradérmico. Se purifica a partir de la solución de cultivo mediante diálisis y una serie de precipitaciones ácidas a un complejo compuesto por la neurotoxina y varias proteínas accesorias. El complejo se disuelve en solución estéril de cloruro sódico que contiene albúmina humana y se filtra de forma estéril (0.2 micrones) antes del llenado y el secado al vacío.

El procedimiento de liberación primaria de BOTOX utiliza un análisis de potencia basado en células para determinar la potencia relativa a un patrón de referencia. El análisis es específico para los productos de AbbVie BOTOX y BOTOX Cosmetic. Una Unidad de BOTOX corresponde a la mediana calculada de la dosis letal (DL₅₀) intraperitoneal en ratones. Debido a los detalles específicos de este análisis, como el vehículo, el esquema de dilución y los protocolos de laboratorio, las Unidades de actividad biológica de BOTOX no se pueden comparar ni convertir en Unidades de ninguna otra toxina botulínica ni de ninguna toxina evaluada con ningún otro método de ensayo específico. La actividad específica de BOTOX es de aproximadamente 20 Unidades/nanogramo de complejo de proteína neurotoxina.

Cada vial de BOTOX (onabotulinumtoxinaA) para inyección contiene 100 Unidades de complejo de neurotoxina *Clostridium botulinum* tipo A, 0.5 mg de albúmina humana y 0.9 mg de cloruro sódico; o bien 200 Unidades de complejo de neurotoxina *Clostridium botulinum* tipo A, 1 mg de albúmina humana y 1.8 mg de cloruro sódico en una forma estéril y secada al vacío sin conservante.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

BOTOX bloquea la transmisión neuromuscular uniéndose a los lugares aceptores de las terminales nerviosas motoras o autonómicas, ingresando en las terminales nerviosas e inhibiendo la liberación de acetilcolina. Esta inhibición se produce cuando la neurotoxina escinde SNAP-25, una proteína integral para el acoplamiento y la liberación con éxito de la acetilcolina de las vesículas situadas dentro de las terminaciones nerviosas. Cuando se inyecta por vía intramuscular en dosis terapéuticas, BOTOX produce una denervación química parcial del músculo, lo cual provoca una reducción localizada de la actividad muscular. Además, el músculo puede atrofiarse, puede producirse un movimiento axonal y pueden desarrollarse receptores de acetilcolina extranodales. Existen evidencias de que puede producirse la reinervación del músculo, invirtiendo así lentamente la denervación muscular producida por BOTOX.

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

Tras la inyección intradetrusor, BOTOX afecta a las vías eferentes de la actividad del detrusor mediante la inhibición de la liberación de acetilcolina.

12.3 Farmacocinética

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

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogenia, mutagenia, deterioro de la fertilidad

Carcinogenia

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

Mutagenia

BOTOX fue negativo en una batería de análisis de toxicología genética in vitro (análisis de mutación inversa microbiana, análisis de mutación de células de mamíferos y análisis de aberración cromosómica) e in vivo (análisis de micronúcleos).

Deterioro de la fertilidad

En los estudios de fertilidad de BOTOX (4, 8 o 16 Unidades/kg) en los que se inyectaron por vía intramuscular a ratas macho o hembra antes del apareamiento y el día del apareamiento (3 dosis, 2 semanas de diferencia para los machos: 2 dosis, 2 semanas de diferencia para las hembras) a animales no tratados, se observó una reducción de la fertilidad en los machos con las dosis intermedias y altas y en las hembras con la dosis alta. Las dosis sin efecto para la toxicidad reproductiva (4 Unidades/kg en machos, 8 Unidades/kg en hembras) son aproximadamente iguales a la dosis humana de 400 Unidades, en función del peso corporal (Unidades/kg).

13.2 Toxicología y/o farmacología animal

En un estudio para evaluar la administración accidental perivesicular, se observaron cálculos en la vejiga en 1 de cada 4 monos macho que recibieron una inyección con un total de 6.8 Unidades/kg dividido en uretra prostática y recto proximal (administración única). No se observaron cálculos en la vejiga en monos machos o hembras después la

inyección de hasta 36 Unidades/kg (~12 veces la dosis más alta en la vejiga humana) directamente en la vejiga en inyecciones de dosis únicas o de 4 dosis repetidas o en ratas hembra para inyecciones únicas de hasta 100 Unidades/kg (~33 veces la dosis más alta en la vejiga humana [200 Unidades], en función de las Unidades/kg).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Vejiga hiperactiva (VH)

Se realizaron dos estudios clínicos controlados con placebo y a doble ciego, aleatorizados, multicéntricos, de 24 semanas de duración en pacientes con VH con síntomas de incontinencia urinaria con urgencia, urgencia para orinar y micción frecuente (estudios OAB-1 y OAB-2). Los pacientes debían tener al menos 3 episodios de incontinencia urinaria con urgencia y al menos 24 micciones en 3 días para entrar en los estudios. Se aleatorizó a un total de 1105 pacientes, cuyos síntomas no se habían resuelto adecuadamente con terapia anticolinérgica (respuesta inadecuada o efectos secundarios intolerables), para recibir 100 Unidades de BOTOX (n = 557) o placebo (n = 548). Los pacientes recibieron 20 inyecciones del fármaco del estudio (5 Unidades de BOTOX o placebo) separadas aproximadamente 1 cm en el músculo detrusor.

En ambos estudios, se observaron mejorías significativas en comparación con el placebo en la variable principal de eficacia del cambio con respecto al inicio en la frecuencia diaria de episodios de incontinencia urinaria con BOTOX 100 Unidades en el punto temporal principal de la semana 12. También se observaron mejorías significativas en comparación con el placebo para las variables secundarias de eficacia de la frecuencia diaria de episodios de micción y el volumen evacuado por micción. Estas variables principales y secundarias se muestran en la Tabla 25 y la Tabla 26, y en la Figura 7 y la Figura 8.

Tabla 25: Inicio y cambio con respecto al inicio en la frecuencia del episodio de incontinencia urinaria, la frecuencia del episodio de micción y el volumen evacuado por micción, estudio OAB-1

	BOTOX 100 Unidades (N = 278)	Placebo (N = 272)	Diferencia de tratamiento	Valor de p
Frecuencia diaria de episodios de incontinencia urinaria^a				
Valor inicial medio	5.5	5.1		
Cambio medio* en la semana 2	-2.6	-1.0	-1.6	
Cambio medio* en la semana 6	-2.8	-1.0	-1.8	
Cambio medio* en la semana 12**	-2.5	-0.9	-1.6 (-2.1, -1.2)	<0.001
Frecuencia diaria de episodios de micción^b				
Valor inicial medio	12.0	11.2		
Cambio medio [†] en la semana 12**	-1.9	-0.9	-1.0 (-1.5, -0.6)	<0.001
Volumen evacuado por micción^b (ml)				
Valor inicial medio	156	161		
Cambio medio [†] en la semana 12**	38	8	30 (17, 43)	<0.001

* El cambio medio de mínimos cuadrados (LS), la diferencia entre tratamientos y el valor de p se basan en un modelo ANCOVA con el valor inicial como covariable y el grupo de tratamiento y el investigador como factores. Los valores de la última observación realizada (LOCF) se utilizaron para analizar la variable principal de eficacia.

[†] El cambio medio de LS, la diferencia entre tratamientos y el valor de p se basan en un modelo ANCOVA con el valor inicial como covariable y el factor de estratificación, el grupo de tratamiento y el investigador como factores.

** Punto temporal principal

^a Variable principal

^b Variable secundaria

Tabla 26: Inicio y cambio con respecto al inicio en la frecuencia del episodio de incontinencia urinaria, la frecuencia del episodio de micción y el volumen evacuado por micción, estudio OAB-2

	BOTOX 100 Unidades (N = 275)	Placebo (N = 269)	Diferencia de tratamiento	Valor de p
Frecuencia diaria de episodios de incontinencia urinaria^a				
Valor inicial medio	5.5	5.7		
Cambio medio* en la semana 2	-2.7	-1.1	-1.6	
Cambio medio* en la semana 6	-3.1	-1.3	-1.8	
Cambio medio* en la semana 12**	-3.0	-1.1	-1.9 (-2.5, -1.4)	<0.001
Frecuencia diaria de episodios de micción^b				
Valor inicial medio	12.0	11.8		
Cambio medio [†] en la semana 12**	-2.3	-0.6	-1.7 (-2.2, -1.3)	<0.001
Volumen evacuado por micción^b (ml)				
Valor inicial medio	144	153		
Cambio medio [†] en la semana 12**	40	10	31 (20, 41)	<0.001

* El cambio medio de LS, la diferencia entre tratamientos y el valor de p se basan en un modelo ANCOVA con el valor inicial como covariable y el grupo de tratamiento y el investigador como factores. Los valores de la LOCF se utilizaron para analizar la variable principal de eficacia.

[†] El cambio medio de LS, la diferencia entre tratamientos y el valor de p se basan en un modelo ANCOVA con el valor inicial como covariable y el factor de estratificación, el grupo de tratamiento y el investigador como factores.

** Punto temporal principal

^a Variable principal

^b Variable secundaria

Figura 7: Cambio medio con respecto al inicio en la frecuencia diaria de episodios de incontinencia urinaria después de la inyección intradetrusor en el estudio OAB-1

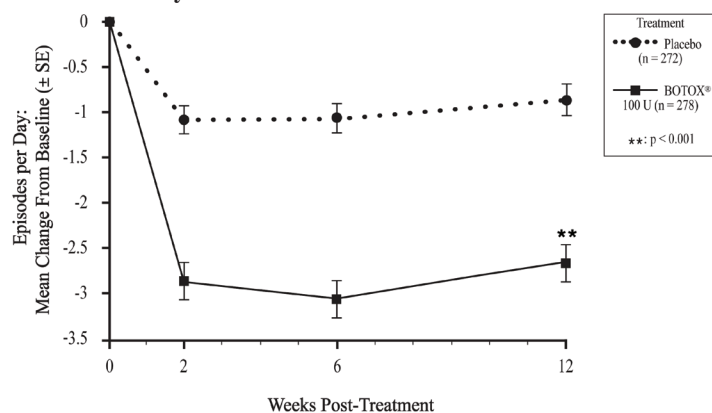
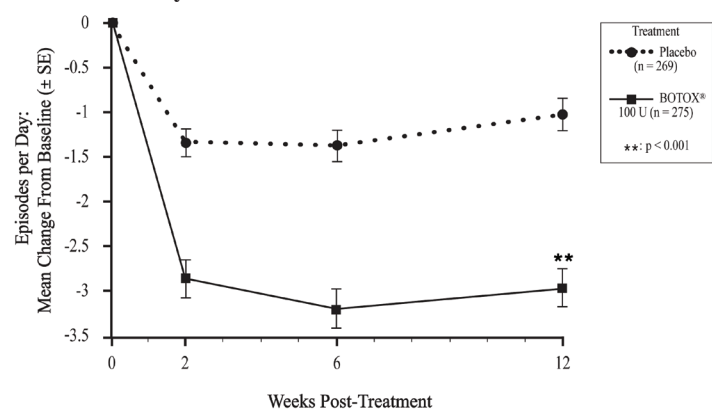


Figura 8: Cambio medio con respecto al inicio en la frecuencia diaria de episodios de incontinencia urinaria después de la inyección intradetrusor en el estudio OAB-2



La mediana de la duración de la respuesta en los estudios OAB-1 y OAB-2, basada en si el paciente reunía los requisitos para repetir el tratamiento, fue de 19 a 24 semanas para el grupo de dosis de BOTOX 100 Unidades en comparación con 13 semanas para el placebo. Para reunir los requisitos para repetir el tratamiento, deben haber pasado al menos 12 semanas desde el tratamiento anterior, el volumen residual de orina posmiccional debe haber sido inferior a 200 ml y los pacientes deben haber notificado al menos 2 episodios de incontinencia urinaria durante 3 días.

14.2 Hiperactividad del detrusor en adultos asociada a una afección neurológica

Se llevaron a cabo dos estudios clínicos controlados con placebo y a doble ciego, multicéntricos, aleatorizados, en pacientes con incontinencia urinaria debido a hiperactividad del detrusor asociada a una afección neurológica quienes o bien evacuaban espontáneamente o bien mediante cateterización (estudios NDO-1 y NDO-2). Se inscribió a un total de 691 pacientes con lesión de la médula espinal (T1 o inferior) o esclerosis múltiple, que tuvieron una respuesta inadecuada o fueron intolerantes a al menos un medicamento anticolinérgico. Estos pacientes fueron aleatorizados para recibir 200 Unidades de BOTOX (n = 227), 300 Unidades de BOTOX (n = 223) o placebo (n = 241).

En ambos estudios, se observaron mejorías significativas en comparación con el placebo en la variable principal de eficacia del cambio con respecto al inicio en la frecuencia semanal de episodios de incontinencia con BOTOX (200 Unidades) en el punto temporal principal de la semana 6. También se observaron aumentos en la capacidad cistométrica máxima y reducciones en la presión máxima del detrusor durante la primera contracción involuntaria del detrusor. Estos criterios de valoración principales y secundarios se muestran en la Tabla 27 y la Tabla 28, y en la Figura 9 y la Figura 10.

No se demostró ningún beneficio adicional del BOTOX 300 Unidades sobre las 200 Unidades.

Tabla 27: Inicio y cambio con respecto al inicio en la frecuencia semanal del episodio de incontinencia urinaria, la capacidad cistométrica máxima y la presión máxima del detrusor durante la primera contracción involuntaria del detrusor (cmH₂O), estudio NDO-1

	BOTOX 200 Unidades	Placebo	Diferencia de tratamiento*	Valor de p*
Frecuencia semanal de episodios de incontinencia urinaria^a				
N	134	146		
Valor inicial medio	32.3	28.3		
Cambio medio* en la semana 2	-15.3	-10.0	-5.3	—
Cambio medio* en la semana 6**	-19.9	-10.6	-9.2 (-13.1, -5.3)	p <0.001
Cambio medio* en la semana 12	-19.8	-8.8	-11.0	—
Capacidad cistométrica máxima^b (ml)				
N	123	129		
Valor inicial medio	253.8	259.1		
Cambio medio* en la semana 6**	135.9	12.1	123.9 (89.1, 158.7)	p <0.001
Presión máxima del detrusor durante la primera contracción involuntaria del detrusor^b (cmH₂O)				
N				
Valor inicial medio	41	103		
Cambio medio* en la semana 6**	63.1	57.4		
	-28.1	-3.7	-24.4	—

* El cambio medio de LS, la diferencia entre tratamientos y el valor de p se basan en un análisis usando un modelo ANCOVA con el criterio de valoración semanal inicial como covariable y el grupo de tratamiento, la etiología en el momento de la entrada en el estudio (lesión de la médula espinal o esclerosis múltiple), la terapia anticolinérgica concurrente en la selección y el investigador como factores. Los valores de la LOCF se utilizaron para analizar la variable principal de eficacia.

** Punto temporal principal

^a Criterio de valoración principal

^b Criterio de valoración secundario

Tabla 28: Inicio y cambio con respecto al inicio en la frecuencia semanal del episodio de incontinencia urinaria, la capacidad cistométrica máxima y la presión máxima del detrusor durante la primera contracción involuntaria del detrusor (cmH₂O), estudio NDO-2

	BOTOX 200 Unidades	Placebo	Diferencia de tratamiento*	Valor de p*
Frecuencia semanal de episodios de incontinencia urinaria^a				
.....N	91	91		
.....Valor inicial medio	32.7	36.8		
.....Cambio medio* en la semana 2	-18.0	-7.9	-10.1	p = 0.003
.....Cambio medio* en la semana 6**	-19.6	-10.8	-8.8 (-14.5, -3.0)	
.....Cambio medio* en la semana 12	-19.6	-10.7	-8.9	
Capacidad cistométrica máxima^b (ml)				
.....N	88	85		
.....Valor inicial medio	239.6	253.8		
.....Cambio medio* en la semana 6**	150.8	2.8	148.0 (101.8, 194.2)	p < 0.001
Presión máxima del detrusor durante la primera contracción involuntaria del detrusor^b (cmH₂O)				
.....N				
.....Valor inicial medio	29	68		
.....Cambio medio* en la semana 6**	65.6	43.7		
	-28.7	2.1	-30.7	-

* El cambio medio de LS, la diferencia entre tratamientos y el valor de p se basan en un análisis usando un modelo ANCOVA con el criterio de valoración semanal inicial como covariable y el grupo de tratamiento, la etiología en el momento de la entrada en el estudio (lesión de la médula espinal o esclerosis múltiple), la terapia anticolinérgica concurrente en la selección y el investigador como factores. Los valores de la LOCF se utilizaron para analizar la variable principal de eficacia.

** Punto temporal principal

^a Criterio de valoración principal

^b Criterio de valoración secundario

Figura 9: Cambio medio desde el inicio en la frecuencia semanal de episodios de incontinencia urinaria durante el ciclo 1 de tratamiento en el estudio NDO-1

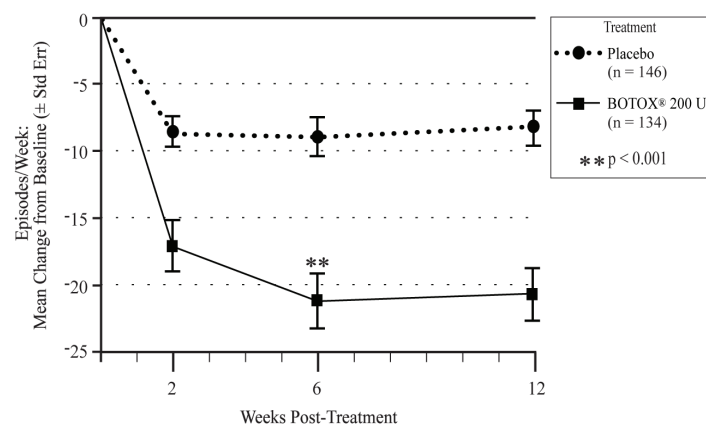
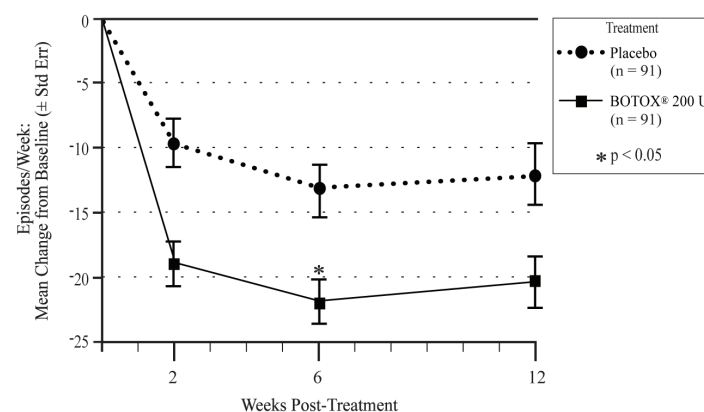


Figura 10: Cambio medio desde el inicio en la frecuencia semanal de episodios de incontinencia urinaria durante el ciclo 1 de tratamiento en el estudio NDO-2



La mediana de la duración de la respuesta en los estudios NDO-1 y NDO-2, basada en si el paciente reunía los requisitos para repetir el tratamiento, fue de 295 a 337 días (42 a 48 semanas) para el grupo de dosis de 200 Unidades en comparación con 96 a 127 días (13 a 18 semanas) para el placebo. La repetición del tratamiento se basó en la pérdida del efecto sobre la frecuencia de los episodios de incontinencia (50 % del efecto en el estudio NDO-1; 70 % del efecto en el estudio NDO-2).

Se llevó a cabo un estudio controlado con placebo y a doble ciego, aleatorizado, de 52 semanas tras la aprobación (estudio NDO-3) en pacientes con EM con incontinencia urinaria debido a hiperactividad del detrusor neurogénica que no fueron tratados adecuadamente con al menos un agente anticolinérgico y no tuvieron cateterismo al inicio. Estos pacientes fueron aleatorizados para recibir 100 Unidades de BOTOX (n = 66) o placebo (n = 78).

Se observaron mejorías significativas en comparación con el placebo en la variable principal de eficacia del cambio con respecto al inicio en la frecuencia diaria de episodios de incontinencia con BOTOX (100 Unidades) en el punto temporal principal de la semana 6. También se observaron aumentos en la capacidad cistométrica máxima y reducciones en la presión máxima del detrusor durante la primera contracción involuntaria del detrusor. Estos criterios de valoración principal y secundario se muestran en la Tabla 29.

Tabla 29: Inicio y cambio con respecto al inicio en la frecuencia diaria del episodio de incontinencia urinaria, la capacidad cistométrica máxima y la presión máxima del detrusor durante la primera contracción involuntaria del detrusor (cmH₂O) en el estudio NDO-3

	BOTOX 100 Unidades	Placebo	Diferencia de tratamiento*	Valor de p*
Frecuencia diaria de episodios de incontinencia urinaria^a				
N	66	78		
Valor inicial medio	4.2	4.3		
Cambio medio* en la semana 2	-2.9	-1.2	-1.7	p < 0.001
Cambio medio* en la semana 6**	-3.4	-1.1	-2.3 (-3.0, -1.7)	
Cambio medio* en la semana 12	-2.7	-1.0	-1.8	
Capacidad cistométrica máxima^b (ml)				
N	62	72		
Valor inicial medio	248.9	245.5		
Cambio medio* en la semana 6**	134.4	3.5	130.9 (94.8, 167.0)	p < 0.001
Presión máxima del detrusor durante la primera contracción involuntaria del detrusor^b (cmH₂O)				
N	25	51		
Valor inicial medio	42.4	39.0		
Cambio medio* en la semana 6**	-19.2	2.7	-21.9 (-37.5, -6.3)	

* El cambio medio de LS, la diferencia entre tratamientos y el valor de p se basan en un análisis usando un modelo ANCOVA con el criterio de valoración diario inicial como covariable y el grupo de tratamiento y la estratificación por puntajes de propensión como factores. Los valores de la LOCF se utilizaron para analizar la variable principal de eficacia.

** Punto temporal principal

^a Criterio de valoración principal

^b Criterio de valoración secundario

La mediana de la duración de la respuesta en el estudio NDO-3, basada en si el paciente reunía los requisitos para repetir el tratamiento, fue de 362 días (52 semanas) para el grupo de dosis de BOTOX 100 Unidades en comparación con 88 días (13 semanas) para el placebo. Para reunir los requisitos para repetir el tratamiento, deben haber pasado al menos 12 semanas desde el tratamiento anterior, el volumen residual de orina posmiccional debe haber sido inferior a 200 ml y los pacientes deben haber notificado al menos 2 episodios de incontinencia urinaria durante 3 días con no más de 1 día sin incontinencia.

14.3 Hiperactividad del detrusor pediátrica asociada a una afección neurológica

El estudio 191622-120 (NCT01852045) fue un estudio clínico a doble ciego, multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, realizado en pacientes de 5 a 17 años de edad con incontinencia urinaria debido a hiperactividad del detrusor asociada a una afección neurológica y que usaban cateterismo intermitente limpio. Se inscribió a un total de 113 pacientes (incluidos 99 con disrafismo espinal, como espina bífida, 13 con lesión de la médula espinal y 1 con mielitis transversa) que tuvieron una respuesta inadecuada o fueron intolerantes a al menos un medicamento anticolinérgico. La mediana de edad fue de 11 años (rango: de 5 a 17 años), el 49 % eran mujeres; el 75 % eran blancos, el 10 % eran negros. Estos pacientes fueron aleatorizados a 50 Unidades, 100 Unidades o 200 Unidades, sin superar las 6 Unidades/kg de peso corporal. Los pacientes que recibieron menos de la dosis aleatorizada debido al máximo de 6 Unidades/kg fueron asignados al grupo de dosis más cercano para su análisis. El tamaño de la muestra para BOTOX 50 Unidades, 100 Unidades y 200 Unidades fue de 38, 45 y 30, respectivamente. Antes de la administración del tratamiento, los pacientes recibieron anestesia según la edad y la práctica local del centro. Ciento nueve pacientes (97.3 %) recibieron anestesia general o sedación consciente y 3 pacientes (2.7 %) recibieron anestesia local.

Los resultados del estudio demostraron mejorías dentro del grupo en la variable principal de eficacia del cambio con respecto al inicio en los episodios de incontinencia urinaria diurna (normalizados a 12 horas) en el punto temporal principal de eficacia (semana 6) para los 3 grupos de tratamiento con BOTOX. Se observaron beneficios adicionales con BOTOX 200 Unidades para las medidas relacionadas con la reducción de la presión máxima de la vejiga en comparación con 50 Unidades. La disminución de la presión máxima del detrusor (MDP) durante la fase de almacenamiento (MDP definido como el valor más alto en el canal de Pdet durante la fase de almacenamiento [p. ej., el mayor de los siguientes: el Pdet máximo durante la contracción involuntaria del detrusor (IDC) de mayor amplitud, el Pdet máximo durante una contracción del detrusor terminal, el Pdet al final del llenado, o el Pdet más alto en cualquier momento durante la fase de almacenamiento]) para BOTOX 200 Unidades en la semana 6 fue mayor a la disminución observada con 50 Unidades. Las mejorías dentro del grupo para los criterios de valoración principal y secundario para el grupo de dosis de 200 Unidades se muestran en la Tabla 30.

La eficacia de BOTOX 6 U/kg en pacientes pediátricos con HND con un peso inferior a 34 kg fue comparable a la de BOTOX 200 U.

Tabla 30: Inicio y cambio con respecto al inicio en la frecuencia diaria diurna de episodios de incontinencia urinaria, el volumen de orina en el primer cateterismo matinal, la presión máxima del detrusor durante la fase de almacenamiento (cmH₂O) y la capacidad cistométrica máxima (ml) en el estudio 191622-120

	BOTOX 200 U N = 30
Frecuencia promedio diaria de episodios de incontinencia urinaria diurna^a	
Valor inicial medio	3.7
Cambio medio* en la semana 2 (IC del 95 %)	-1.1 (-1.7, -0.6)
Cambio medio* en la semana 6** (IC del 95 %)	-1.3 (-1.8, -0.9)
Cambio medio* en la semana 12 (IC del 95 %)	-0.9 (-1.5, -0.4)
Volumen de orina en el primer cateterismo matinal (ml)^b	
Valor inicial medio	187.7
Cambio medio* en la semana 2 (IC del 95 %)	63.2 (27.9, 98.6)
Cambio medio* en la semana 6** (IC del 95 %)	87.5 (52.1, 122.8)
Cambio medio* en la semana 12 (IC del 95 %)	45.2 (10.0, 80.5)
Presión máxima del detrusor (Pdet máx) durante la fase de almacenamiento (cm H₂O)^b	
Valor inicial medio	56.7
Cambio medio* en la semana 6** (IC del 95 %)	-27.3 (-36.4, -18.2)
Capacidad cistométrica máxima (ml) (MCC)^b	
Valor inicial medio	202.3
Cambio medio* en la semana 6** (IC del 95 %)	63.6 (29.0, 98.1)

IC = intervalo de confianza
* El cambio medio de LS y el IC del 95 % se basan en un modelo ANCOVA con el valor inicial como covariable y grupo de tratamiento, la edad (<12 años o >=12 años), los episodios de incontinencia urinaria diurna al inicio (<=6 o >6) y la terapia anticolinérgica (sí/no) al inicio como factores.

** Punto temporal principal
^a Criterio de valoración principal
^b Criterio de valoración secundario

La mediana de la duración de la respuesta en este estudio, basada en si el paciente reunía los requisitos para repetir el tratamiento, fue de 207 días (30 semanas) para el grupo de dosis de BOTOX 200 Unidades. Para reunir los requisitos para la repetición del tratamiento, los pacientes deben haber notificado al menos 2 episodios de incontinencia urinaria durante 2 días y haber pasado al menos 12 semanas desde la inyección anterior en la vejiga.

14.4 Migraña crónica

BOTOX se evaluó en dos estudios controlados con placebo y a doble ciego, aleatorizados, multicéntricos, de 24 semanas y 2 ciclos de inyecciones. El estudio 1 y el estudio 2 incluyeron a adultos con migraña crónica que no estaban usando ninguna profilaxis concurrente para el dolor de cabeza, y durante un período inicial de 28 días tuvieron ≥15 días con dolor de cabeza con una duración de 4 horas o más, siendo ≥50 % migraña/probable migraña. En ambos estudios, se aleatorizó a los pacientes para recibir placebo o 155 Unidades a 195 Unidades de inyecciones de BOTOX cada 12 semanas para la fase a doble ciego de 2 ciclos. Se permitió a los pacientes utilizar tratamientos para el dolor de cabeza agudo durante el estudio. El tratamiento con BOTOX demostró mejorías estadísticamente significativas y clínicamente importantes con respecto al inicio en comparación con el placebo para las variables clave de la eficacia (consulte la Tabla 31).

Tabla 31: Variables clave de eficacia de la semana 24 para el estudio 1 y el estudio 2

Eficacia por 28 días	Estudio 1		Estudio 2	
	BOTOX (N = 341)	Placebo (N = 338)	BOTOX (N = 347)	Placebo (N = 358)
Cambio con respecto al inicio en la frecuencia de los días con dolor de cabeza	-7.8*	-6.4	-9.2*	-6.9
Cambio con respecto al inicio en las horas acumuladas totales de dolor de cabeza en los días con dolor de cabeza	-107*	-70	-134*	-95

* Significativamente diferente del placebo (p≤0.05)

Los pacientes tratados con BOTOX tuvieron una disminución media significativamente mayor con respecto al inicio en la frecuencia de días con dolor de cabeza en la mayoría de los puntos temporales desde la semana 4 hasta la semana 24 en el estudio 1 (Figura 11), y en todos los puntos temporales desde la semana 4 hasta la semana 24 en el estudio 2 (Figura 12), en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Figura 11: Cambio medio con respecto al inicio en el número de días con dolor de cabeza para el estudio 1

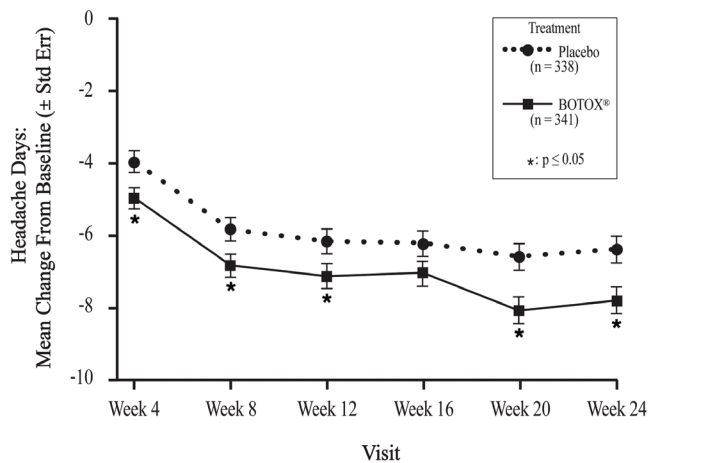
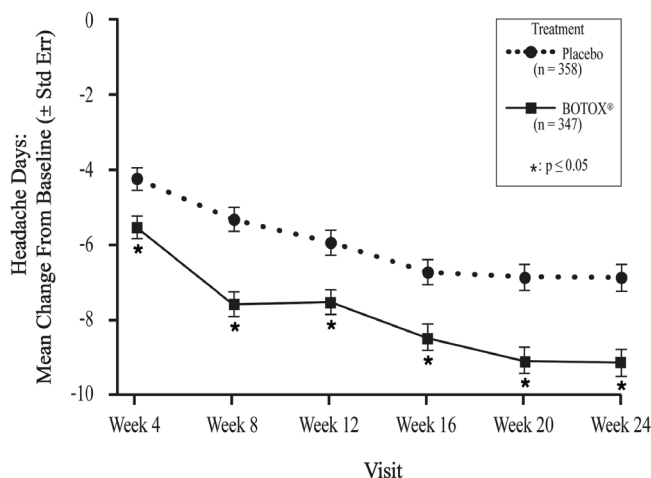


Figura 12: Cambio medio con respecto al inicio en el número de días con dolor de cabeza para el estudio 2



14.5 Espasticidad en adultos

Espasticidad de las extremidades superiores en adultos

La eficacia de BOTOX para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores en adultos se evaluó en varios estudios controlados con placebo y a doble ciego, aleatorizados, multicéntricos (estudios 1 a 6).

El estudio 1 incluyó a 126 pacientes adultos (64 que recibieron BOTOX y 62 que recibieron placebo) con espasticidad en las extremidades superiores (puntuación de Ashworth de al menos 3 para el tono del flexor de la muñeca y al menos 2 para el tono del flexor de los dedos) para quienes había pasado al menos 6 meses después de un accidente cerebrovascular. Se inyectó BOTOX (una dosis total de 200 Unidades a 240 Unidades) y placebo por vía intramuscular (i.m.) en el flexor profundo de los dedos, flexor superficial de los dedos, flexor radial del carpo, flexor cubital del carpo y, de ser necesario, en el aductor del pulgar y el flexor largo del pulgar (consulte la Tabla 32). Se recomendó el uso de una electromiografía (EMG)/estimulador nervioso para ayudar a la correcta localización del músculo para la inyección. Se realizó un seguimiento de los pacientes durante 12 semanas.

Tabla 32: Dosis de BOTOX y lugares de inyección en el estudio 1

Músculos inyectados	Volumen (ml)	BOTOX (Unidades)	Número de lugares de inyección
Muñeca			
Flexor radial del carpo	1	50	1
Flexor cubital del carpo	1	50	1
Dedo			
Flexor profundo de los dedos	1	50	1
Flexor superficial de los dedos	1	50	1
Pulgar			
Aductor del pulgar ^a	0.4	20	1
Flexor largo del pulgar ^a	0.4	20	1

^a Inyectado solamente si hay espasticidad en este músculo

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

Los criterios de valoración secundarios clave incluyeron la Evaluación Global del Médico, el tono muscular de los flexores de los dedos y el tono de los flexores del pulgar en la semana 6. La Evaluación Global del Médico evaluó la respuesta al tratamiento en términos de cómo se sentía el paciente en su vida utilizando una escala de -4 = empeoramiento muy notable a +4 = mejoría muy notable. Los resultados del estudio 1 sobre el criterio de valoración principal y los criterios de valoración secundarios clave se muestran en la Tabla 33.

Tabla 33: Criterios de valoración principal y secundarios clave por grupo muscular en la semana 6 en el estudio 1

	BOTOX (N = 64)	Placebo (N = 62)
Mediana del cambio desde el inicio en el tono muscular del flexor de la muñeca en la Escala de Ashworth ^{†a}	-2.0*	0.0
Mediana del cambio desde el inicio en el tono muscular del flexor de la muñeca en la Escala de Ashworth ^{††b}	-1.0*	0.0
Mediana del cambio desde el inicio en el tono muscular del flexor del pulgar en la Escala de Ashworth ^{††c}	-1.0	-1.0
Mediana de la evaluación global del médico de la respuesta al tratamiento ^{††}	2.0*	0.0

[†] Criterio de valoración principal en la semana 6

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

* Significativamente diferente del placebo (p≤0.05)

^a BOTOX inyectado en ambos músculos del carpo, el flexor radial y cubital

^b BOTOX inyectado en los músculos flexor profundo del dedo y flexor superficial del dedo

^c BOTOX inyectado en los músculos largos del aductor del pulgar y del flexor del pulgar

El estudio 2 comparó 3 dosis de BOTOX con placebo e incluyó a 91 pacientes adultos [BOTOX 360 Unidades (N = 21), BOTOX 180 Unidades (N = 23), BOTOX 90 Unidades (N = 21) y placebo (N = 26)] con espasticidad de las extremidades superiores (puntuación de Ashworth ampliada de al menos 2 para el tono del flexor del codo y al menos 3 para el tono del flexor de la muñeca) para quienes había pasado al menos 6 semanas después del accidente cerebrovascular. Se inyectó BOTOX y placebo con orientación EMG en el flexor profundo del dedo, el flexor superficial del dedo, el flexor radial del carpo, el flexor cubital del carpo y el bíceps braquial (consulte la Tabla 34).

Tabla 34: Dosis de BOTOX y lugares de inyección en el estudio 2 y el estudio 3

Músculos inyectados	Dosis total			Volumen (ml) por lugar	Lugares de inyección (n)
	BOTOX en dosis baja (90 Unidades)	BOTOX en dosis media (180 Unidades)	BOTOX en dosis alta (360 Unidades)		
Muñeca					
Flexor cubital del carpo	10 Unidades	20 Unidades	40 Unidades	0.4	1
Flexor radial del carpo	15 Unidades	30 Unidades	60 Unidades	0.6	1
Dedo					
Flexor profundo de los dedos	7.5 Unidades	15 Unidades	30 Unidades	0.3	1
Flexor superficial de los dedos	7.5 Unidades	15 Unidades	30 Unidades	0.3	1
Codo					
Bíceps braquial	50 Unidades	100 Unidades	200 Unidades	0.5	4

La variable principal de eficacia en el estudio 2 fue el tono del flexor de la muñeca en la semana 6, medido según la puntuación de la Escala de Ashworth ampliada. La escala de puntuación de Ashworth ampliada utiliza el mismo sistema de puntuación que la Escala de Ashworth, pero permite incrementos de medio punto.

Los criterios de valoración secundarios clave en el estudio 2 incluyeron la evaluación global del médico, el tono muscular de los flexores de los dedos y el tono muscular de los flexores del codo en la semana 6. Los resultados del estudio 2 sobre el criterio de valoración principal y los criterios de valoración secundarios clave en la semana 6 se muestran en la Tabla 35.

Tabla 35: Criterios de valoración principal y secundarios clave por grupo muscular y dosis de BOTOX en la semana 6 en el estudio 2

	BOTOX dosis baja (90 Unidades) (N = 21)	BOTOX dosis media (180 Unidades) (N = 23)	BOTOX dosis alta (360 Unidades) (N = 21)	Placebo (N = 26)
Mediana del cambio con respecto al inicio en el tono muscular del flexor de la muñeca en la Escala de Ashworth ^{†b}	-1.5*	-1.0*	-1.5*	-1.0
Mediana del cambio con respecto al inicio en el tono muscular del flexor de los dedos en la Escala de Ashworth ^{††c}	-0.5	-0.5	-1.0	-0.5
Mediana del cambio con respecto al inicio en el tono muscular del flexor del codo en la Escala de Ashworth ^{††d}	-0.5	-1.0*	-0.5 ^a	-0.5
Mediana de la evaluación global del médico de la respuesta al tratamiento	1.0*	1.0*	1.0*	0.0

[†] Criterio de valoración principal en la semana 6

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

* Significativamente diferente del placebo (p≤0.05)

^a p = 0.053

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

^c Dosis total de BOTOX inyectado en los músculos flexor profundo del dedo y flexor superficial del dedo

^d Dosis de BOTOX inyectada en el músculo bíceps braquial

El estudio 3 comparó 3 dosis de BOTOX con placebo e inscribió a 88 pacientes adultos [BOTOX 360 Unidades (N = 23), BOTOX 180 Unidades (N = 23), BOTOX 90 Unidades (N = 23) y placebo (N = 19)] con espasticidad de las extremidades superiores (puntuación de Ashworth ampliada de al menos 2 para el tono del flexor del codo y al menos 3 para el tono del flexor de la muñeca y/o el tono del flexor de los dedos) para quienes había pasado al menos 6 semanas después del accidente cerebrovascular. Se inyectó BOTOX y placebo con orientación EMG en el flexor profundo del dedo, el flexor superficial del dedo, el flexor radial del carpo, el flexor cubital del carpo y el bíceps braquial (consulte la Tabla 34).

La variable principal de eficacia en el estudio 3 fue el tono de los flexores de la muñeca y el codo, medido según la puntuación de Ashworth ampliada. Un criterio de valoración secundario clave fue la evaluación del tono muscular de los flexores de los dedos. Los resultados del estudio 3 sobre el criterio de valoración principal en la semana 4 se muestran en la Tabla 36.

Tabla 36: Criterios de valoración principal y secundarios clave por grupo muscular y dosis de BOTOX en la semana 4 en el estudio 3

	BOTOX en dosis baja (90 Unidades) (N = 23)	BOTOX en dosis media (180 Unidades) (N = 21)	BOTOX en dosis alta (360 Unidades) (N = 22)	Placebo (N = 19)
Mediana del cambio con respecto al inicio en el tono muscular del flexor de la muñeca en la Escala de Ashworth ^{†b}	-1.0	-1.0	-1.5*	-0.5
Mediana del cambio con respecto al inicio en el tono muscular del flexor de los dedos en la Escala de Ashworth ^{††c}	-1.0	-1.0	-1.0*	-0.5
Mediana del cambio con respecto al inicio en el tono muscular del flexor del codo en la Escala de Ashworth ^{††d}	-0.5	-0.5	-1.0*	-0.5

[†] Criterio de valoración principal en la semana 4

^{††} Criterios de valoración secundarios en la semana 4

* Significativamente diferente del placebo (p≤0.05)

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

^c Dosis total de BOTOX inyectado en los músculos flexor profundo del dedo y flexor superficial del dedo

^d Dosis de BOTOX inyectada en el músculo bíceps braquial

El estudio 4 (NCT01153815) incluyó a 170 pacientes adultos (87 BOTOX y 83 placebo) con espasticidad de las extremidades superiores para quienes había pasado al menos 6 meses después del accidente cerebrovascular. En el estudio 4, los pacientes recibieron 20 Unidades de BOTOX en el aductor del pulgar y el flexor largo del pulgar (dosis total de BOTOX = 40 Unidades en los músculos del pulgar) o placebo (consulte la Tabla 37). El estudio 5 (NCT00460564) incluyó a 109 pacientes con espasticidad de las extremidades superiores para quienes había pasado al menos 6 meses después del accidente cerebrovascular. En el estudio 5, los pacientes adultos recibieron 15 Unidades (dosis baja) o 20 Unidades (dosis alta) de BOTOX en el aductor del pulgar y el flexor largo del pulgar bajo la orientación EMG (dosis baja total de BOTOX = 30 Unidades, dosis alta total de BOTOX = 40 Unidades) o placebo (consulte la Tabla 37). La duración del seguimiento en el estudio 4 y el estudio 5 fue de 12 semanas.

Tabla 37: Dosis de BOTOX y lugares de inyección en los estudios 4 y 5

Músculos inyectados	Estudio 4		Estudio 5				Número de lugares de inyección para los estudios 4 y 5
	BOTOX (Unidades)	Volumen (ml)	BOTOX en dosis baja (Unidades)	BOTOX en dosis alta (Unidades)	Volumen en dosis baja (ml)	Volumen en dosis alta (ml)	
Pulgar							
Aductor del pulgar	20	0.4	15	20	0.3	0.4	1
Flexor largo del pulgar	20	0.4	15	20	0.3	0.4	1

Los resultados del estudio 4 para el cambio desde el inicio hasta la semana 6 en el tono del flexor del pulgar medido mediante la Escala de Ashworth modificada (MAS) y la respuesta global al tratamiento mediante la evaluación global del médico en la semana 6 se presentan en la Tabla 38. El MAS utiliza un sistema de puntuación similar al de la Escala de Ashworth.

Tabla 38: Criterios de valoración de la eficacia para los flexores del pulgar en la semana 6 en el estudio 4

	BOTOX (N = 66)	Placebo (N = 57)
Mediana del cambio desde el inicio en el tono muscular del flexor del pulgar en la Escala modificada de Ashworth ^{††a}	-1.0*	0.0
Mediana de la evaluación global del médico de la respuesta al tratamiento ^{††}	2.0*	0.0

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

* Significativamente diferente del placebo (p≤0.001)

^a BOTOX inyectado en los músculos largos del aductor del pulgar y del flexor del pulgar

En el estudio 5, los resultados del cambio desde el inicio hasta la semana 6 en el tono del flexor del pulgar medido mediante la Escala modificada de Ashworth y la Impresión Clínica Global (CGI) de la escala de evaluación funcional evaluada por el médico utilizando una escala de valoración numérica de 11 puntos [-5 de la peor función posible a +5 de la mejor función posible] se presentan en la Tabla 39.

Tabla 39: Criterios de valoración de la eficacia para los flexores del pulgar en la semana 6 en el estudio 5

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

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

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

* Significativamente diferente del placebo (p≤0.010)

^a BOTOX inyectado en los músculos largos del aductor del pulgar y del flexor del pulgar

En el estudio 6 (NCT03261167) se inscribió a 124 pacientes adultos después de un accidente cerebrovascular con espasticidad en las extremidades superiores. En

el estudio 6, 61 pacientes recibieron 160 Unidades de BOTOX divididas entre 3 flexores del codo (bíceps braquial, braquiorradial y braquial) y 63 pacientes recibieron placebo (consulte la Tabla 40). Se recomendaron EMG, estimulación nerviosa o técnicas ecográficas para ayudar en la localización del músculo para las inyecciones. La duración del seguimiento fue de 12 semanas.

Tabla 40: Dosis de BOTOX y lugares de inyección en el estudio 6

Músculos inyectados	BOTOX 160 U (Unidades)	Volumen (ml)	Número de lugares de inyección
Codo			
Bíceps braquial	70	1.4	2
Braquiorradial	45	0.9	1
Braquial	45	0.9	1

El cambio desde el inicio en el tono del flexor del codo medido mediante la Escala modificada de Ashworth en la semana 6 se presenta en la Tabla 41.

Tabla 41: Resultados del criterio de valoración principal de la eficacia para los flexores del codo en la semana 6 en el estudio 6

	BOTOX 160 U (N = 61)	Placebo (N = 63)
Cambio medio con respecto al inicio en el tono muscular del flexor del codo en la Escala modificada de Ashworth en la semana 6	-1.09*	-0.71

*Valor de p nominal <0.05

Espasticidad de las extremidades inferiores en adultos

La eficacia y la seguridad de BOTOX para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores en adultos se evaluó en el estudio 7, un estudio controlado con placebo y a doble ciego, aleatorizado, multicéntrico. El estudio 7 incluyó a 468 pacientes adultos después de un accidente cerebrovascular (233 con BOTOX y 235 con placebo) con espasticidad de tobillo (puntuación modificada de tobillo de la escala Ashworth de al menos 3) para quienes habían pasado al menos 3 meses después del accidente cerebrovascular. Se inyectó una dosis total de 300 Unidades de BOTOX o placebo por vía intramuscular y se dividió entre el gastrocnemio, el sóleo y el tibial posterior, con una inyección opcional en el flexor largo del dedo gordo, el flexor largo de los dedos, el flexor corto de los dedos, el extensor del dedo gordo y el recto femoral (consulte la Tabla 42) con una dosis total adicional de hasta 100 Unidades (dosis total de 400 Unidades). Se requirió el uso de orientación electromiográfica o estimulación nerviosa para ayudar a la correcta localización del músculo para las inyecciones. Se realizó un seguimiento de los pacientes durante 12 semanas.

Tabla 42: Dosis de BOTOX y lugares de inyección en el estudio 7

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

Los criterios de valoración coprincipales fueron el promedio del cambio desde el inicio en la puntuación de tobillo de la escala modificada de Ashworth (MAS) en la semana 4 y la semana 6, y el promedio de la evaluación global del médico de la respuesta (CGI) en la semana 4 y la semana 6. La CGI evaluó la respuesta al tratamiento en términos de cómo se sentía el paciente en su vida utilizando una escala de 9 puntos desde -4 = empeoramiento muy notable a +4 = mejoría muy notable.

Se demostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para BOTOX frente a placebo para las medidas coprincipales de la eficacia de MAS y CGI (consulte la Tabla 43).

Tabla 43: Resultados de los criterios de valoración coprincipales de la eficacia en el estudio 7 (población por intención de tratar)

	BOTOX 300 a 400 Unidades (N = 233)	Placebo (N = 235)
Cambio medio desde el inicio en los flexores plantares del tobillo en la escala modificada de Ashworth		
Promedio de las semanas 4 y 6	-0.8*	-0.6
Puntuación media de la Impresión Clínica Global por el investigador		
Promedio de las semanas 4 y 6	0.9*	0.7

* Significativamente diferente del placebo (p < 0.05)

En comparación con el placebo, se observaron mejorías significativas en el cambio en la MAS con respecto al inicio en los flexores plantares del tobillo (consulte la Figura 13) y la CGI (consulte la Figura 14) en las semanas 2, 4 y 6 en los pacientes tratados con BOTOX.

Figura 13: Puntuación de la Escala modificada de Ashworth para el tobillo en el estudio 7: cambio medio desde el inicio por visita

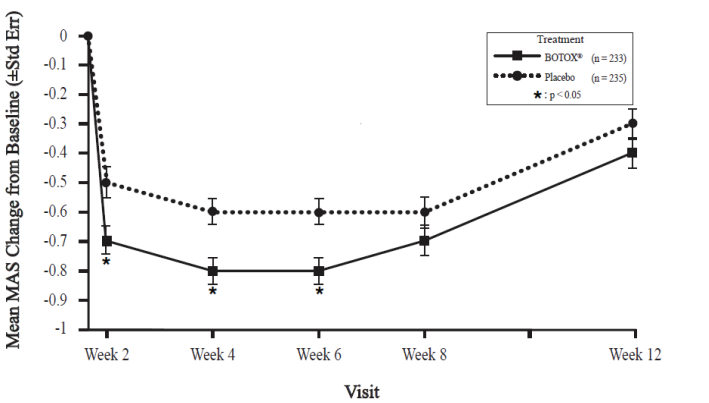
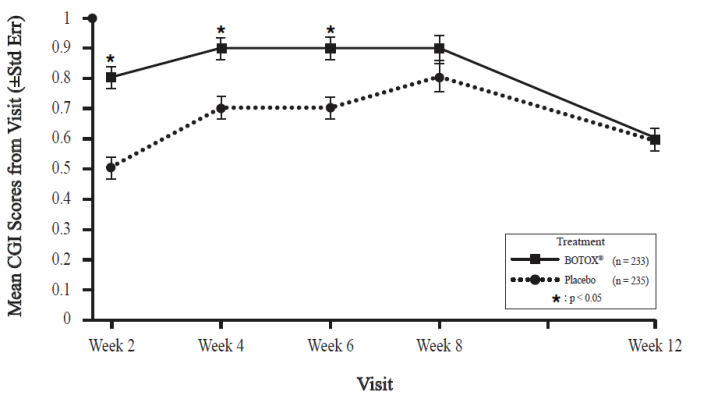


Figura 14: Impresión clínica global del médico del estudio 7: puntuaciones medias por visita



14.6 Espasticidad pediátrica

Espasticidad pediátrica de las extremidades superiores

La eficacia y la seguridad de BOTOX para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos de 2 a 17 años de edad se evaluaron en el estudio 1 (NCT01603602), un estudio controlado con placebo y a doble ciego, aleatorizado, multicéntrico. El estudio 1 incluyó a 234 pacientes pediátricos (78 BOTOX 3 Unidades/kg, 77 BOTOX 6 Unidades/kg y 79 placebo) con espasticidad en las extremidades superiores (puntuación de la Escala modificada de Ashworth en el codo o la muñeca de al menos 2) debido a parálisis cerebral o accidente cerebrovascular. Se inyectó una dosis total de 3 Unidades/kg de BOTOX (máximo 100 Unidades), 6 Unidades/kg de BOTOX (máximo 200 Unidades) o placebo por vía intramuscular y se dividió entre los músculos del codo o la muñeca y los dedos (consulte la Tabla 44). Se usó orientación electromiográfica, estimulación nerviosa o técnicas ecográficas para ayudar en la localización del músculo para las inyecciones. Se realizó un seguimiento de los pacientes durante 12 semanas después de la inyección.

Tabla 44: Dosis de BOTOX y lugares de inyección en el estudio 1

Músculos inyectados	BOTOX 3 Unidades/kg* (Unidades máximas por músculo)	BOTOX 6 Unidades/kg** (Unidades máximas por músculo)	Número de lugares de inyección
Músculos flexores del codo			
Bíceps	1.5 Unidades/kg (50 Unidades)	3 Unidades/kg (100 Unidades)	4
Braquial	1 Unidad/kg (30 Unidades)	2 Unidades/kg (60 Unidades)	2
Braquiorradial	0.5 Unidades/kg (20 Unidades)	1 Unidad/kg (40 Unidades)	2
Músculos de muñeca y dedo			
Flexor radial del carpo	1 Unidad/kg (25 Unidades)	2 Unidades/kg (50 Unidades)	2
Flexor cubital del carpo	1 Unidad/kg (25 Unidades)	2 Unidades/kg (50 Unidades)	2
Flexor profundo de los dedos	0.5 Unidades/kg (25 Unidades)	1 Unidad/kg (50 Unidades)	2
Flexor superficial de los dedos	0.5 Unidades/kg (25 Unidades)	1 Unidad/kg (50 Unidades)	2

* No superó una dosis total de 100 Unidades

** No superó una dosis total de 200 Unidades

Los criterios de valoración coprincipales fueron el promedio del cambio desde el inicio en la puntuación del grupo muscular principal según la Escala modificada de Ashworth (MAS) en la semana 4 y la semana 6, y el promedio de la Impresión Clínica Global del cambio global según el médico (CGI) en la semana 4 y la semana 6. La CGI evaluó la respuesta al tratamiento en términos de cómo se sentía el paciente en su vida utilizando una escala de 9 puntos (-4 = empeoramiento muy notable a +4 = mejoría muy notable).

En comparación con el placebo, se observaron mejorías significativas en el cambio en la MAS con respecto al inicio en todos los puntos temporales de los pacientes tratados con BOTOX (consulte la Tabla 45, Figura 15 y Figura 16). Aunque las puntuaciones de CGI favorecieron numéricamente a BOTOX frente al placebo, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Tabla 45: Resultados de los criterios de valoración coprincipales de la eficacia en el estudio 1 (espasticidad pediátrica de las extremidades superiores, población por intención de tratar modificada)

	BOTOX 3 Unidades/ kg (N = 78)	BOTOX 6 Unidades/ kg (N = 77)	Placebo (N = 79)
Cambio medio con respecto al inicio en el grupo muscular principal (codo o muñeca) en la Escala modificada de Ashworth			
Promedio de las semanas 4 y 6	-1.92*	-1.87*	-1.21
Puntuación media de la impresión global clínica			
Promedio de las semanas 4 y 6	1.88	1.87	1.66

*Valor de p nominal <0.05

Figura 15: Puntuación de la Escala modificada de Ashworth para el estudio 1 (espasticidad pediátrica de las extremidades superiores, población por intención de tratar modificada): cambio medio desde el inicio por visita

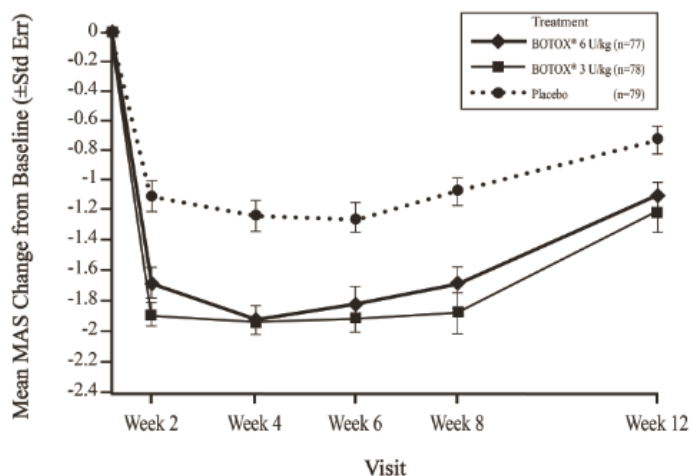
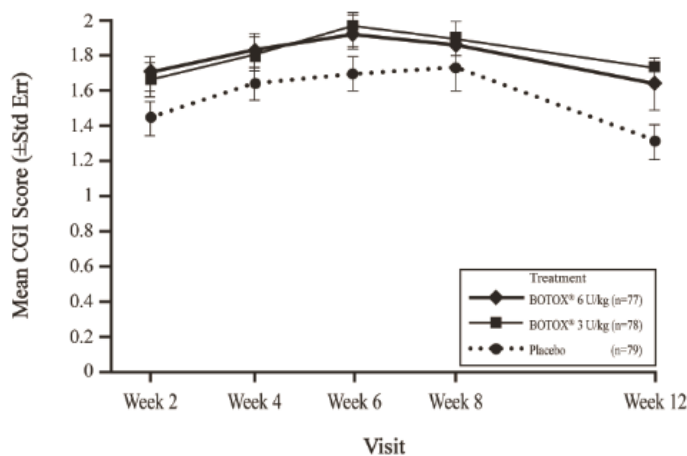


Figura 16: Impresión clínica global del cambio global para el estudio 1 (espasticidad pediátrica de las extremidades superiores, población por intención de tratar modificada): puntuaciones medias por visita



Espasticidad pediátrica de las extremidades inferiores

La eficacia y la seguridad de BOTOX para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos de 2 a 17 años de edad se evaluaron en el estudio 2 (NCT01603628), un estudio controlado con placebo y a doble ciego, aleatorizado, multicéntrico. El estudio 2 incluyó a 381 pacientes pediátricos (125 BOTOX 4 Unidades/kg, 127 BOTOX 8 Unidades/kg y 129 placebo) con espasticidad en las extremidades inferiores (puntuación de la Escala modificada de Ashworth de al menos 2) debido a parálisis cerebral. Se inyectó una dosis total de 4 Unidades/kg de BOTOX (máximo 150 Unidades), 8 Unidades/kg de BOTOX (máximo 300 Unidades) o placebo por vía intramuscular y se dividió entre el gastrocnemio, el sóleo y el tibial posterior (consulte la Tabla 46). Se usó orientación electromiográfica, estimulación nerviosa o técnicas ecográficas para ayudar en la localización del músculo para las inyecciones. Se realizó un seguimiento de los pacientes durante 12 semanas después de la inyección.

Tabla 46: Dosis de BOTOX y lugares de inyección en el estudio 2

Músculos inyectados	BOTOX 4 Unidades/ kg* (Unidades máximas por músculo)	BOTOX 8 Unidades/ kg** (Unidades máximas por músculo)	Número de lugares de inyección
Músculos del tobillo obligatorios			
Cabeza medial del gastrocnemio	1 Unidad/kg (37.5 Unidades)	2 Unidades/kg (75 Unidades)	2
Cabeza lateral del gastrocnemio	1 Unidad/kg (37.5 Unidades)	2 Unidades/kg (75 Unidades)	2
Sóleo	1 Unidad/kg (37.5 Unidades)	2 Unidades/kg (75 Unidades)	2
Tibial posterior	1 Unidad/kg (37.5 Unidades)	2 Unidades/kg (75 Unidades)	2

* No superó una dosis total de 150 Unidades

* No superó una dosis total de 300 Unidades

Los criterios de valoración coprimarios fueron el promedio del cambio desde el inicio en la puntuación del tobillo según la Escala modificada de Ashworth (MAS) en la semana 4 y la semana 6, y el promedio de la Impresión Clínica Global del cambio global según el médico (CGI) en la semana 4 y la semana 6. La CGI evaluó la respuesta al tratamiento en términos de cómo se sentía el paciente en su vida utilizando una escala de 9 puntos (-4 = empeoramiento muy notable a +4 = mejoría muy notable).

Se demostraron diferencias estadísticamente significativas entre BOTOX y placebo para el MAS y la CGI para la dosis de 8 Unidades/kg solamente (consulte la Tabla 47).

Tabla 47: Resultados de los criterios de valoración coprimarios de la eficacia en el estudio 2 (espasticidad pediátrica de las extremidades inferiores, población por intención de tratar modificada)

	BOTOX 4 Unidades/ kg (N = 125)	BOTOX 8 Unidades/ kg (N = 127)	Placebo (N = 129)
Cambio medio desde el inicio en los flexores plantares en la Escala modificada de Ashworth			
Promedio de las semanas 4 y 6	-1.01**	-1.06*	-0.80
Puntuación media de la impresión global clínica			
Promedio de las semanas 4 y 6	1.49	1.65*	1.36

* Significativamente diferente del placebo ($p < 0.05$)

** Valor de p nominal < 0.05

En comparación con el placebo, se observaron mejorías en el cambio medio desde el inicio en el MAS y la puntuación media de CGI para la espasticidad de las extremidades inferiores en los puntos temporales hasta la semana 12 en los pacientes tratados con BOTOX (consulte la Figura 17 y la Figura 18).

Figura 17: Puntuación del tobillo de la Escala modificada de Ashworth para el estudio 2 (espasticidad pediátrica de las extremidades inferiores, población por intención de tratar modificada): cambio medio desde el inicio por visita

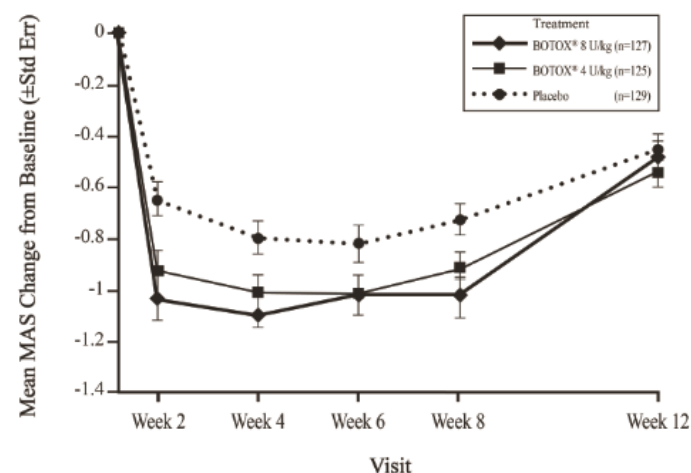
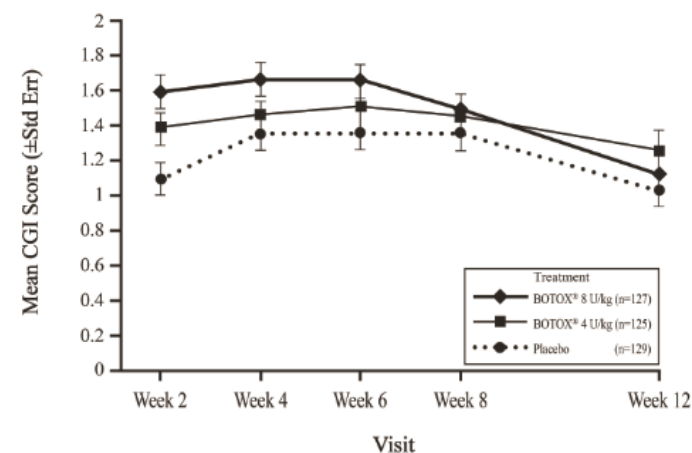


Figura 18: Impresión clínica global del cambio global para el estudio 2 (espasticidad pediátrica de las extremidades inferiores, población por intención de tratar modificada): puntuaciones medias por visita



14.7 Distonía cervical

Se realizó un estudio controlado con placebo y a doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, del tratamiento de la distonía cervical. En este estudio se inscribió a pacientes adultos con distonía cervical y antecedentes de haber recibido BOTOX de forma abierta con buena respuesta percibida y efectos secundarios tolerables. Se excluyó a los pacientes que habían recibido previamente tratamiento quirúrgico u otro tratamiento de denervación para sus síntomas o tenían antecedentes conocidos de trastorno neuromuscular. Los sujetos participaron en un período de enriquecimiento abierto en el que recibieron su dosis empleada previamente de BOTOX. Solo los pacientes que volvieron a percibirse como que mostraban una respuesta avanzaron al período de evaluación aleatorizado. Los músculos en los que debían administrarse las inyecciones del agente del estudio a ciego se determinaron en función de cada paciente individual.

Se evaluó a 214 sujetos durante el período abierto, de los cuales 170 progresaron al período de tratamiento aleatorizado y ciego (88 en el grupo de BOTOX y 82 en el grupo de placebo). Las evaluaciones de los pacientes continuaron durante al menos 10 semanas después de la inyección. El resultado principal del estudio fue un criterio de valoración doble, que requirió evidencia tanto de un cambio en la escala de gravedad de la distonía cervical (CDSS) como un aumento en el porcentaje de pacientes que mostraron cualquier mejoría en la Escala de Evaluación Global del Médico a las 6 semanas después de la sesión de inyección. La CDSS cuantifica la gravedad del posicionamiento anómalo de la cabeza y se diseñó recientemente para este estudio. La CDSS asigna 1 punto para cada 5 grados (o parte de este) de desviación de la cabeza en cada uno de los tres planos de movimiento de la cabeza (rango de puntuaciones hasta un máximo teórico de 54). La Escala de Evaluación Global del Médico es una escala de 9 categorías que puntúa la evaluación del médico del estado de los pacientes en comparación con el inicio, oscilando entre -4 y +4 (empeoramiento muy notable hasta la mejoría completa), donde 0 indica ausencia de cambios con respecto al inicio y +1 ligera mejoría. El dolor también es un síntoma importante de la distonía cervical y se evaluó mediante evaluaciones separadas de la frecuencia y la gravedad del dolor en escalas de 0 (sin dolor) a 4 (constante en frecuencia o de intensidad extremadamente grave). Los resultados del estudio sobre los criterios de valoración principales y los criterios de valoración secundarios relacionados con el dolor se muestran en la Tabla 48.

Tabla 48: Resultados de la eficacia del estudio de fase 3 de la distonía cervical (medias de grupo)

	Placebo (N = 82)	BOTOX (N = 88)	IC del 95 % de la diferencia
CDSS inicial	9.3	9.2	
Cambio en la CDSS en la semana 6	-0.3	-1.3	(-2.3, 0.3) ^[a,b]
% de pacientes con cualquier mejoría en la evaluación global del médico	31 %	51 %	(5 %, 34 %) ^[a]
Intensidad del dolor al inicio	1.8	1.8	
Cambio en la intensidad del dolor en la semana 6	-0.1	-0.4	(-0.7, -0.2) ^[c]
Frecuencia del dolor al inicio	1.9	1.8	
Cambio en la frecuencia del dolor en la semana 6	-0.0	-0.3	(-0.5, -0.0) ^[c]

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

[b] Estos valores representan el método planificado prospectivamente para la imputación de datos faltantes y la prueba estadística. Los análisis de sensibilidad indicaron que el intervalo de confianza del 95 % excluía el valor de ausencia de diferencia entre los grupos y que el valor de p era inferior a 0.05. Estos análisis incluyeron varios métodos alternativos de imputación de datos faltantes y pruebas estadísticas no paramétricas.

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

Los análisis exploratorios de este estudio sugirieron que la mayoría de los pacientes que habían mostrado una respuesta beneficiosa en la semana 6 habían vuelto a su estado inicial 3 meses después del tratamiento. Los análisis exploratorios de los subconjuntos por sexo y edad de los pacientes sugieren que ambos sexos reciben beneficios, aunque las pacientes de sexo femenino pueden recibir cantidades algo mayores que los pacientes de sexo masculino. Existe un efecto uniforme asociado al tratamiento entre los subconjuntos de personas mayores y menores de 65 años. Hubo demasiado pocos pacientes no caucásicos inscritos para extraer conclusiones sobre la eficacia relativa en subconjuntos raciales.

En este estudio, la mediana de la dosis total de BOTOX en pacientes aleatorizados para recibir BOTOX (N = 88) fue de 236 Unidades, con rangos del percentil 25 al 75 de 198 Unidades a 300 Unidades. De estos 88 pacientes, la mayoría recibieron inyecciones en 3 o 4 músculos; 38 recibieron inyecciones en 3 músculos, 28 en 4 músculos, 5 en 5 músculos y 5 en 2 músculos. La dosis se dividió entre los músculos afectados en las cantidades que se muestran en la Tabla 49. La dosis total y los músculos seleccionados se adaptaron para satisfacer las necesidades de cada paciente.

Tabla 49: Número de pacientes tratados por músculo y fracción de la dosis total inyectada en los músculos involucrados

Músculo	Número de pacientes tratados en este músculo (N = 88)	% medio de dosis por músculo	Intervalo medio del % de dosis por músculo*
Esplenio de la cabeza/ cuello	83	38	25-50
Esternocleidomastoideo	77	25	17-31
Eleador de la escápula	52	20	16-25
Trapezio	49	29	18-33
Semiespinal	16	21	13-25
Escaleno	15	15	6-21
Longísimo	8	29	17-41

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

Hubo varios estudios aleatorizados realizados antes del estudio controlado con placebo y a doble ciego, que fueron lo respaldaron, pero no se diseñaron adecuadamente para evaluar o calcular cuantitativamente la eficacia de BOTOX.

14.8 Hiperhidrosis axilar primaria

La eficacia y la seguridad de BOTOX para el tratamiento de la hiperhidrosis axilar primaria se evaluaron en dos estudios controlados con placebo y a doble ciego, aleatorizados, multicéntricos. El estudio 1 incluyó a pacientes adultos con hiperhidrosis axilar primaria persistente que tuvieron una puntuación de 3 o 4 en una escala de gravedad de la enfermedad por hiperhidrosis (HDSS) y que produjeron al menos 50 mg de sudor en cada axila en reposo durante 5 minutos. La HDSS es una escala de 4 puntos con 1 = “la sudoración en la axila nunca es perceptible y nunca interfiere con mis actividades diarias”; a 4 = “la sudoración en la axila es intolerable y siempre interfiere con mis actividades diarias”. Se aleatorizó a un total

de 322 pacientes en una proporción de 1:1:1 al tratamiento en ambas axilas con 50 Unidades de BOTOX, 75 Unidades de BOTOX o placebo. Se evaluó a los pacientes a intervalos de 4 semanas. Los pacientes que respondieron a la primera inyección volvieron a ser inyectados cuando notificaron un aumento de la puntuación de HDSS a 3 o 4 y produjeron al menos 50 mg de sudor en cada axila mediante medición gravimétrica, pero no antes de 8 semanas después de la inyección inicial.

Los pacientes que respondieron al estudio se definieron como aquellos que mostraron al menos una mejoría de 2 grados con respecto al valor inicial en la HDSS 4 semanas después de las dos primeras sesiones de tratamiento o que tuvieron una respuesta sostenida después de su primera sesión de tratamiento y no recibieron un nuevo tratamiento durante el estudio. La producción espontánea de sudor axilar en reposo se evaluó pesando un papel de filtro mantenido en la axila durante un período de 5 minutos (medición gravimétrica). Los pacientes con respuesta en la producción de sudor fueron aquellos que mostraron una reducción en la sudoración axilar desde el inicio de al menos el 50 % en la semana 4.

En los tres grupos del estudio, el porcentaje de pacientes con una puntuación inicial en la HDSS de 3 osciló entre el 50 % y el 54 % y entre el 46 % y el 50 % para una puntuación de 4. La mediana de la cantidad de producción de sudor (promedio para cada axila) fue de 102 mg, 123 mg y 114 mg para los grupos de placebo, 50 Unidades y 75 Unidades, respectivamente.

El porcentaje de pacientes con respuesta basado en una disminución de al menos 2 grados con respecto al inicio en la HDSS o en una disminución >50 % con respecto al inicio en la producción de sudor axilar fue mayor en ambos grupos de BOTOX que en el grupo de placebo (p < 0.001), pero no fue significativamente diferente entre las dos dosis de BOTOX (consulte la Tabla 50).

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

En el estudio 2, se aleatorizó a 320 adultos con hiperhidrosis primaria axilar bilateral para recibir 50 Unidades de BOTOX (n = 242) o placebo (n = 78). Los sujetos con respuesta al tratamiento se definieron como sujetos que mostraron al menos una reducción del 50 % con respecto al inicio en la sudoración axilar medida por medición gravimétrica a las 4 semanas. En la semana 4 después de la inyección, los porcentajes de pacientes con respuesta fueron del 91 % (219/242) en el grupo de BOTOX y del 36 % (28/78) en el grupo de placebo, p < 0.001. La diferencia en el porcentaje de pacientes con respuesta entre BOTOX y placebo fue del 55 % (IC del 95 % = 43.3, 65.9).

Tabla 50: Estudio 1: resultados del estudio

Respuesta al tratamiento	BOTOX 50 Unidades (N = 104)	BOTOX 75 Unidades (N = 110)	Placebo (N = 108)	BOTOX 50-placebo (IC del 95 %)	BOTOX 75-placebo (IC del 95 %)
Cambio en la puntuación de la HDSS ≥2 (n) ^a	55 % (57)	49 % (54)	6 % (6)	49.3 % (38.8, 59.7)	43 % (33.2, 53.8)
>50 % de disminución en la producción de sudor axilar % (n)	81 % (84)	86 % (94)	41 % (44)	40 % (28.1, 52.0)	45 % (33.3, 56.1)

^a Los pacientes que mostraron al menos una mejoría de 2 grados con respecto al valor inicial en la HDSS 4 semanas después de las dos primeras sesiones de tratamiento o que tuvieron una respuesta sostenida después de su primera sesión de tratamiento y no recibieron un nuevo tratamiento durante el estudio.

14.9 Blefaroespasm

La toxina botulínica se ha investigado para su uso en pacientes con blefaroespasm en varios estudios. En un estudio abierto, históricamente controlado, 27 pacientes con blefaroespasm esencial recibieron inyecciones con 2 Unidades de BOTOX en cada uno de los seis lugares de cada lado. Veinticinco de los 27 pacientes tratados con toxina botulínica notificaron mejoría en un plazo de 48 horas. Un paciente fue controlado con una dosificación más alta 13 semanas después de la inyección inicial y un paciente notificó una mejoría leve, pero se mantuvo con deterioro funcional.

En otro estudio, se evaluó a 12 pacientes con blefaroespasm en un estudio controlado con placebo y a doble ciego. Los pacientes que recibieron toxina botulínica (n = 8) mejoraron en comparación con el grupo de placebo (n = 4). Los efectos del tratamiento duraron una media de 12 semanas.

Mil seiscientos ochenta y cuatro pacientes con blefaroespasm que fueron evaluados en un ensayo abierto mostraron mejoría clínica según lo evaluado mediante la medición de la fuerza palpebral y la intensidad clínicamente observada del espasmo palpebral, con una duración media de 12 semanas antes de la necesidad de repetir el tratamiento.

14.10 Estrabismo

En un ensayo abierto se evaluó a seiscientos setenta y siete pacientes con estrabismo tratados con una o más inyecciones de BOTOX. El cincuenta y cinco por ciento de estos pacientes mejoró a una alineación de 10 dioptrías de prisma o menos cuando se evaluó seis meses o más después de la inyección.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

BOTOX (onabotulinumtoxinaA) para inyección es un polvo estéril secado al vacío que se suministra en un vial de dosis única en los siguientes tamaños:

100 Unidades NDC 0023-1145-01

200 Unidades NDC 0023-3921-02

Las cajas de cartón de BOTOX tienen características para alertar a los usuarios si el contenido ha sido comprometido. Cada etiqueta y caja de los viales de BOTOX también contiene el número de licencia de EE. UU.: 1889 [consulte *Dosificación y administración (2.1)*].

No utilice el producto y póngase en contacto con AbbVie para obtener información adicional llamando al 1-800-678-1605 si el etiquetado no se describe como se indica anteriormente.

16.2 Almacenamiento y manipulación

Los viales sin abrir de BOTOX deben conservarse en un refrigerador entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F) durante un máximo de 36 meses. No utilizar después de la fecha de caducidad indicada en el vial. El BOTOX reconstituido puede conservarse en un refrigerador (entre 2 °C y 8 °C) durante un máximo de 24 horas hasta el momento de su uso [consulte *Dosificación y administración (2.2)*].

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

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

Dificultades para tragar, hablar o respirar, u otros síntomas inusuales

Aconseje a los pacientes o a su(s) cuidador(es) que informen a su médico o farmacéutico si desarrollan algún síntoma inusual (incluida la dificultad para tragar, hablar o respirar), o si algún síntoma existente empeora [consulte el *Recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones (5.1, 5.6)*].

Capacidad para operar maquinaria o vehículos

Aconseje a los pacientes o a su(s) cuidador(es) que si se produce pérdida de fuerza, debilidad muscular, visión borrosa, mareos o párpados caídos, deben evitar conducir un automóvil o participar en otras actividades potencialmente peligrosas.

Síntomas de evacuación después de inyecciones en la vejiga

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

Fabricado por: AbbVie Inc.

1 N Waukegan Rd. North Chicago, IL. 60064

Número de licencia de los EE. UU. 1889

© 2023 AbbVie. Todos los derechos reservados.

BOTOX y su diseño son marcas comerciales registradas de Allergan, Inc., una compañía de AbbVie.

Patentado. Consulte: <https://www.abbvie.com/patents.html>

abbvie

Ref: v11.0USPI1145

LAB-21010 VERSIÓN MAESTRA EN INGLÉS

LAB-12088 VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL

GUÍA DEL MEDICAMENTO **BOTOX®** **BOTOX® Cosmetic** **(Bo-tox)** **(onabotulinumtoxinA)**

para inyección, para uso intramuscular,
intradetrusor, intradérmico

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre BOTOX y BOTOX Cosmetic?
BOTOX y BOTOX Cosmetic pueden causar efectos secundarios graves que pueden ser potencialmente mortales, incluidos los siguientes:

- **Problemas para respirar o tragar**
- **Diseminación de los efectos de las toxinas**

Estos problemas pueden producirse horas, días o semanas después de una inyección de BOTOX o BOTOX Cosmetic. Llame a su médico o busque ayuda médica inmediatamente si tiene alguno de estos problemas después del tratamiento con BOTOX o BOTOX Cosmetic:

- **Problemas para tragar, hablar o respirar. Estos problemas pueden producirse horas, días o semanas después de una inyección de BOTOX o BOTOX Cosmetic**, normalmente porque los músculos que utiliza para respirar y tragar pueden perder fuerza después de la inyección. Puede producirse la muerte como una complicación si tiene problemas graves para tragar o respirar después del tratamiento con **BOTOX o BOTOX Cosmetic**.

- Las personas con ciertos problemas respiratorios pueden necesitar usar los músculos del cuello para ayudarles a respirar. Estas personas pueden tener un mayor riesgo de presentar problemas respiratorios graves con **BOTOX o BOTOX Cosmetic**.

- Los problemas para tragar pueden durar varios meses. Las personas que no pueden tragar bien pueden necesitar una sonda de alimentación para recibir alimentos y agua. Si los problemas para tragar son graves, los alimentos o los líquidos pueden penetrar en los pulmones. Las personas que ya tienen problemas para tragar o respirar antes de recibir **BOTOX o BOTOX Cosmetic** tienen mayor riesgo de presentar estos problemas.

- **Diseminación de los efectos de las toxinas.** En algunos casos, el efecto de la toxina botulínica puede afectar a áreas del cuerpo alejadas del lugar de inyección y causar síntomas de una afección grave llamada botulismo. Entre los síntomas del botulismo, se incluyen los siguientes:
 - pérdida de fuerza y debilidad muscular por todo el cuerpo

- visión doble, visión borrosa y párpados caídos
- ronquera o cambio o pérdida de voz (disfonía)
- dificultad para decir palabras con claridad (disartria)
- pérdida del control de la vejiga
- problemas para respirar
- dificultad para tragar

Estos síntomas pueden producirse horas, días o semanas después de que reciba una inyección de **BOTOX o BOTOX Cosmetic**.

Estos problemas podrían hacer que no sea seguro para usted conducir un automóvil o realizar otras actividades peligrosas. Consulte “¿Qué debo evitar mientras reciba **BOTOX o BOTOX Cosmetic**?”

No ha habido ningún caso grave confirmado de diseminación del efecto de la toxina lejos del lugar de inyección cuando **BOTOX** se ha utilizado en la dosis recomendada para tratar la migraña crónica, la sudoración grave en las axilas, el blefaroespasma o el estrabismo, o cuando **BOTOX Cosmetic** se ha utilizado en la dosis recomendada para tratar las líneas del entrecejo, las líneas de las patas de gallo, las líneas de la frente o las líneas verticales que conectan el cuello y la mandíbula.

¿Qué son BOTOX y BOTOX Cosmetic?

BOTOX es un medicamento con receta médica que se inyecta en los músculos, y se utiliza para lo siguiente:

- Para tratar síntomas de vejiga hiperactiva, como una fuerte necesidad de orinar con accidentes de goteo o incontinencia (incontinencia urinaria con urgencia), una fuerte necesidad de orinar inmediatamente (con urgencia), y orinar a menudo (con frecuencia) en adultos cuando otro tipo de medicamento (anticolinérgico) no funciona lo suficientemente bien o no se puede tomar.
- Para tratar las pérdidas de orina (incontinencia) en adultos con vejiga hiperactiva debido a una enfermedad neurológica cuando otro tipo de medicamento (anticolinérgico) no funciona lo suficientemente bien o no se puede tomar.
- Para tratar la vejiga hiperactiva debido a una enfermedad neurológica en niños de 5 años de edad o más cuando otro tipo de medicamento (anticolinérgico) no funciona suficientemente bien o no se puede tomar.
- Para evitar dolores de cabeza en adultos con migraña crónica que tengan 15 días o más cada mes con dolor de cabeza que dura 4 horas o más cada día.
- Para tratar el aumento de la rigidez muscular en personas mayores de 2 años con espasticidad.

- Para tratar la posición anormal de la cabeza y el dolor en el cuello que se presenta con la distonía cervical (DC) en adultos.
- Para tratar ciertos tipos de problemas de los músculos del ojo (estrabismo) o espasmos anormales de los párpados (blefaroespasma) en personas de 12 años de edad o más.

BOTOX también se inyecta en la piel para tratar los síntomas de sudoración excesiva de las axilas (hiperhidrosis axilar primaria grave) cuando los medicamentos utilizados en la piel (tópicos) no funcionan lo suficientemente bien.

BOTOX Cosmetic es un medicamento con receta médica para adultos que se inyecta en los músculos y se usa durante un breve período (temporal) para mejorar el aspecto de:

- las líneas del entrecejo de moderadas a graves entre las cejas (líneas glabellares)
- las líneas de pata de gallo de moderadas a graves
- las líneas de la frente de moderadas a graves
- líneas verticales de moderadas a graves que conectan la mandíbula y el cuello (bandas platismales)

Puede recibir tratamiento para las líneas del entrecejo, las líneas de patas de gallo, las líneas de la frente y las líneas verticales que conectan la mandíbula y el cuello al mismo tiempo.

Se desconoce si **BOTOX** es seguro y eficaz en personas menores de:

- 18 años para el tratamiento de la vejiga hiperactiva con incontinencia urinaria
- 5 años de edad para el tratamiento de la vejiga hiperactiva debido a una enfermedad neurológica
- 18 años de edad para el tratamiento de la migraña crónica
- 16 años de edad para el tratamiento de la distonía cervical
- 18 años de edad para el tratamiento de la hiperhidrosis
- 12 años de edad para el tratamiento del estrabismo o el blefaroespasma
- 2 años de edad para el tratamiento de la espasticidad

No se recomienda el uso de **BOTOX Cosmetic** en niños menores de 18 años de edad.

Se desconoce si **BOTOX** y **BOTOX Cosmetic** son seguros y eficaces para prevenir los dolores de cabeza en pacientes con migraña que tienen dolor de cabeza 14 días o menos cada mes (migraña episódica).

Se desconoce si **BOTOX** y **BOTOX Cosmetic** son seguros y eficaces para problemas de sudoración excesiva en otros lugares además de las axilas.

Se desconoce si **BOTOX Cosmetic** es seguro y eficaz para su uso más de 1 vez cada 3 meses.

¿Quién no debe recibir BOTOX ni BOTOX Cosmetic?

No reciba **BOTOX** ni **BOTOX Cosmetic** si:

- Es alérgico a cualquiera de los componentes de **BOTOX** o **BOTOX Cosmetic**. Consulte la lista completa de ingredientes de **BOTOX** y **BOTOX Cosmetic** al final de esta Guía del medicamento.
- Tuvo una reacción alérgica a cualquier otro producto de toxina botulínica como Myobloc® (rimabotulinumtoxinB), Dysport® (abobotulinumtoxinA), Xeomin® (incobotulinumtoxinA), Jeuveau® (prabotulinumtoxinA-xvfs), Daxxify® (daxibotulinumtoxinA-lanm) o Letybo® (letibotulinumtoxinA-wlbg). Es posible que esta no sea una lista completa de todos los productos de toxina botulínica.
- Tiene una infección cutánea en el lugar de inyección previsto.
- Está siendo tratado por incontinencia urinaria y tiene una infección de las vías urinarias (IVU).
- Está recibiendo tratamiento para la incontinencia urinaria y descubre que no puede vaciar la vejiga por sí mismo (solo se aplica a personas que no se someten a cateterismo de forma habitual).

¿Qué debo decirle a mi médico antes de recibir BOTOX o BOTOX Cosmetic?

Informe a su médico acerca de todas sus afecciones médicas, incluido si:

- Tiene una enfermedad que afecta a sus músculos y nervios (como esclerosis lateral amiotrófica [ELA o enfermedad de Lou Gehrig], miastenia gravis o síndrome de Lambert-Eaton). Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre **BOTOX** y **BOTOX Cosmetic**?”
- Tiene alergias a cualquier producto de toxina botulínica.
- Tuvo algún efecto secundario de cualquier producto de toxina botulínica en el pasado.
- Tiene o ha tenido un problema respiratorio, como asma o enfisema.
- Tiene o ha tenido problemas para tragar.
- Tiene o ha tenido problemas de sangrado.
- Tiene intención de someterse a cirugía.
- Se ha sometido a una intervención quirúrgica en la cara.
- Tiene debilidad en los músculos de la frente, como dificultad para levantar las cejas.
- Tiene párpados caídos.
- Tiene cualquier otro cambio en el aspecto normal de su cara.
- Tiene síntomas de infección de las vías urinarias (IVU) y está siendo tratado por incontinencia urinaria. Los síntomas de una infección de las vías urinarias pueden incluir dolor o ardor al orinar, micción frecuente o fiebre.

- Tiene problemas para vaciar la vejiga por su cuenta y está siendo tratado por incontinencia urinaria.
- Si está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si **BOTOX** o **BOTOX Cosmetic** pueden dañar al feto.
- Está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si **BOTOX** o **BOTOX Cosmetic** pasa a la leche materna.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que esté utilizando, incluidos medicamentos de venta con receta y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. El uso de **BOTOX** o **BOTOX Cosmetic** con algunos otros medicamentos puede causar efectos secundarios graves. **No empiece a tomar ningún medicamento nuevo hasta que haya informado a su médico de que ha recibido BOTOX o BOTOX Cosmetic en el pasado.**

Informe a su médico especialmente si:

- Ha recibido cualquier otro producto de toxina botulínica en los últimos cuatro meses.
- Ha recibido inyecciones de toxina botulínica, como Myobloc® (rimabotulinumtoxinB), Dysport® (abobotulinumtoxinA), Xeomin® (incobotulinumtoxinA), Jeuveau® (prabotulinumtoxinA-xvfs), Daxxify® (daxibotulinumtoxinA-lanm), o Letybo® (letibotulinumtoxinA-wlbg) en el pasado. Es posible que esta no sea una lista completa de todos los productos de toxina botulínica. Asegúrese de que su médico sepa exactamente qué producto recibió.
- Ha recibido recientemente un antibiótico por inyección.
- Toma relajantes musculares.
- Toma un medicamento para la alergia o el resfriado.
- Toma un medicamento para dormir.
- Toma antiagregantes plaquetarios (productos similares a la aspirina) o anticoagulantes (diluyentes de la sangre).

Si no está seguro de que su medicamento esté incluido entre los enumerados más arriba, consulte a su médico.

Conozca los medicamentos que recibe. Lleve con usted una lista de todos los medicamentos y muéstresela al médico y al farmacéutico cada vez que obtenga un medicamento nuevo.

¿Cómo recibiré BOTOX o BOTOX Cosmetic?

- **BOTOX** o **BOTOX Cosmetic** es una inyección que le administrará su médico.
- **BOTOX** se inyecta en los músculos, la piel o la vejiga afectados.
- **BOTOX Cosmetic** se inyecta en los músculos afectados.
- Su médico puede cambiarle la dosis de **BOTOX** o **BOTOX Cosmetic**, hasta que usted y su médico encuentren la mejor dosis para usted.
- **Su médico le dirá con qué frecuencia recibirá su dosis de inyecciones de BOTOX o de BOTOX Cosmetic.**

¿Qué debo evitar mientras reciba BOTOX o BOTOX Cosmetic?

BOTOX y **BOTOX Cosmetic** pueden causar pérdida de fuerza o debilidad muscular general, problemas de visión o mareos en las horas o semanas siguientes a la aplicación de **BOTOX** o **BOTOX Cosmetic**. **Si esto sucede, no conduzca un coche, opere máquinas ni realice otras actividades peligrosas.** Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre **BOTOX** y **BOTOX Cosmetic**?”

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de BOTOX y BOTOX Cosmetic?

BOTOX y **BOTOX Cosmetic** pueden causar efectos secundarios graves. Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre **BOTOX** y **BOTOX Cosmetic**?”

Otros efectos secundarios de BOTOX y BOTOX Cosmetic incluyen:

- Boca seca.
- Molestias o dolor en el lugar de inyección.
- Cansancio.
- Dolor de cabeza.
- Dolor de cuello.
- Problemas oculares: visión doble, visión borrosa, visión reducida, párpados caídos, hinchazón de los párpados y ojos secos.
- Cejas caídas.
- Infección de las vías urinarias tanto en niños como en adultos que reciben tratamiento para la incontinencia urinaria.
- Dolor al orinar en adultos tratados por incontinencia urinaria.
- Bacterias, glóbulos blancos y sangre en la orina de los niños tratados por incontinencia urinaria.
- Incapacidad para vaciar la vejiga por su cuenta y está siendo tratado por incontinencia urinaria. Si tiene dificultad para vaciar completamente la vejiga después de recibir **BOTOX**, es posible que deba usar un autocatéter desechable para vaciar la vejiga algunas veces al día hasta que la vejiga pueda comenzar a vaciarse nuevamente.

- Reacciones alérgicas. Los síntomas de una reacción alérgica a **BOTOX** o **BOTOX Cosmetic** pueden incluir: picazón, erupción cutánea, bultos rojos que pican, sibilancias, síntomas de asma o mareos o sensación de desmayo. Llame a su médico u obtenga ayuda médica de inmediato si tiene sibilancias o síntomas de asma, o si se mareo o se desmaya.
- Infección de las vías respiratorias superiores.

Informe a su médico si tiene cualquier efecto secundario molesto o que no desaparece.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de **BOTOX** y **BOTOX Cosmetic**. Para obtener más información, consulte a su médico o a su farmacéutico.

Llame a su médico para recibir asesoramiento médico acerca de los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) llamando al 1-800-FDA-1088.

Información general sobre el uso seguro y eficiente de BOTOX y BOTOX Cosmetic:

A veces, los medicamentos se recetan con fines que no son los detallados en una Guía del medicamento.

Esta Guía del medicamento resume la información más importante acerca de **BOTOX** y **BOTOX Cosmetic**. Si desea obtener más información, hable con su médico. Puede pedirles a su médico o a su farmacéutico información acerca de **BOTOX** y **BOTOX Cosmetic** dirigida a los profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de BOTOX y BOTOX Cosmetic?

Ingrediente activo: onabotulinumtoxinA

Ingredientes inactivos: albúmina humana y cloruro de sodio

Fabricado por: AbbVie Inc.

1 N Waukegan Rd. North Chicago, IL 60064

Número de licencia de los EE. UU. 1889

© 2024 AbbVie. Todos los derechos reservados. BOTOX y su diseño son marcas comerciales registradas de Allergan, Inc., una compañía de AbbVie.

Todas las marcas registradas son propiedad de sus respectivos propietarios.

AbbVie
an AbbVie company

Allergan
Aesthetics

Ref.: V8.0MG1145

Esta Guía del medicamento fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

Revisado: 10/2024

LAB-21010 **VERSIÓN MAESTRA EN INGLÉS**

LAB-12088 **VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL**