LAB-12092 **VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL**

BOTOX® Cosmetic (onabotulinumtoxinA) for injection, for intramuscular use

Solo con receta

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

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

BOTOX® Cosmetic (onabotulinumtoxinA)
for injection, for intramuscular use
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 Cosmetic 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. (5.2)

PRINCIPALES CAMBIOS EFECTUADOS RECIENTEMENTE

Indicaciones y uso (1)	10/2024
Dosificación y administración (2.2, 2.3, 2.4)	10/2024

INDICACIONES Y USO

BOTOX Cosmetic es un inhibidor de la liberación de acetilcolina y un bloqueante neuromuscular que se receta a pacientes adultos para la mejora temporal en la apariencia de lo siguiente (1):

- líneas glabelares de moderadas a graves asociadas con la actividad del músculo corrugador o del músculo prócer;
- líneas cantales laterales de moderadas a graves asociadas a la actividad del músculo orbicular del ojo (orbicularis oculi);
- líneas de la frente de moderadas a graves asociadas a la actividad del músculo frontal;
- bandas platismales moderadas a graves asociadas con la actividad del músculo platisma.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Administración en las líneas glabelares: 0.1 ml (4 unidades) en cada uno de los 5 lugares, para una dosis total de 20 unidades (2.4)
- Administración en las líneas cantales laterales: 0.1 ml (4 unidades) en cada uno de los 3 lugares por lado (6 puntos de inyección en total), con un total de 24 unidades (2.4)
- Administración en las líneas de la frente: 0.1 ml (4 unidades) en cada uno de los 5 lugares de las líneas de la frente (20 unidades) con 0.1 ml (4 unidades) en cada uno de los 5 lugares de las líneas glabelares (20 unidades), para un total recomendado de 40 unidades (2.4)
- Administración de bandas platismales: 0.05 ml (2 unidades) en cada uno de los 4 lugares en el segmento superior del platisma, por debajo de la línea mandibular en cada lado y 0.025 ml (1 unidad) en 5 lugares en cada banda vertical del cuello por lado (1 a 2 bandas por lado) para un total de 26 unidades, 31 unidades o 36 unidades (18, 23 o 28 lugares de inyección, respectivamente) (2.4)
- BOTOX Cosmetic se administra mediante inyección intramuscular (2.2)
- Siga las recomendaciones de dosificación y administración. No exceda la dosis acumulada máxima recomendada en una sesión de tratamiento para ninguna indicación. (2.1, 2.2)
- Consulte las Instrucciones de preparación y reconstitución para obtener más información sobre la reconstitución, el almacenamiento y la preparación de BOTOX Cosmetic antes de la inyección (2.3)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES DE LA DOSIS

Para inyección: 50 unidades o 100 unidades de polvo secado al vacío en un vial de dosis única para la reconstitución (3)

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a cualquier preparación de toxina botulínica o a cualquiera de los componentes de la formulación (4.1, 5.4)
- Infección en el lugar de inyección propuesto (4.2)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Las unidades de concentración de BOTOX Cosmetic no pueden compararse ni convertirse en unidades de ninguna otra preparación de productos de toxina botulínica (5.1, 11)
- 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 (5.2, 5.7)
- Posibles reacciones adversas graves después de la administración de BOTOX para usos no aprobados (5.3)
- Se han recibido informes de eventos adversos que afectan al sistema cardiovascular, algunos con resultados mortales. Tenga cuidado al administrar a pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes. (5.5)
- El trastorno neuromuscular concomitante puede exacerbar los efectos clínicos del tratamiento (5.6).
- Use con precaución en pacientes con función respiratoria comprometida o disfagia (5.7).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes son las siguientes (6.1):

- líneas glabelares: ptosis palpebral (3 %);
- líneas cantales laterales: edema palpebral (1 %);
- líneas en la frente: dolor de cabeza (9 %) y ptosis de las cejas (2 %).

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

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Se debe observar atentamente a los pacientes que reciban tratamiento concomitante de BOTOX Cosmetic y aminoglucósidos u otros agentes que interfieran con la transmisión neuromuscular (p. ej., agentes similares a curare) o relajantes musculares porque el efecto de BOTOX Cosmetic puede verse potenciado (7)

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

Revisado: 10/2024

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

ADVERTENCIA: DISEMINACIÓN A DISTANCIA DEL EFECTO DE LA TOXINA

1 INDICACIONES Y USO
2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN
2.1 Instrucciones de uso seguro
2.2 Dosis recomendada
2.3 Instrucciones de preparación y reconstitución
2.4 Administración
3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES
4 CONTRAINDICACIONES
4.1 Hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica
4.2 Infección en los lugares de inyección
5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
5.1 Falta de equivalencia entre productos de toxina botulínica
5.2 Diseminación de los efectos de la toxina
5.3 Reacciones adversas graves con el uso no aprobado
5.4 Reacciones de hipersensibilidad
5.5 Sistema cardiovascular
5.6 Aumento del riesgo de presentar efectos clínicamente significativos con trastornos neuromusculares preexistentes
5.7 Disfagia y dificultades respiratorias
5.8 Enfermedades preexistentes en el lugar de inyección
5.9 Exposición y ulceración corneales en pacientes tratados con BOTOX para el blefaroespasmo
5.10 Ojos secos en pacientes tratados con BOTOX Cosmetic

5.11 Desorientación espacial, visión doble o dismetría en pacientes tratados para el estrabismo
5.12 Albúmina humana y transmisión de enfermedades virales
6 REACCIONES ADVERSAS
6.1 Experiencia en ensayos clínicos
6.2. 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
12.2 Farmacodinámica
12.3 Farmacocinética
12.6 Inmunogenicidad
13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
13.1 Carcinogenia, mutagenia, deterioro de la fertilidad
14 ESTUDIOS CLÍNICOS
14.1 Líneas glabelares
14.2 Líneas cantales laterales
14.3 Líneas de la frente
14.4 Bandas platismales
16 PRESENTACIÓN/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 Cosmetic 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 (5.2)].*

1 INDICACIONES Y USO

BOTOX Cosmetic (onabotulinumtoxinA) está indicado en pacientes adultos para la mejora temporal en la apariencia de lo siguiente:

- líneas glabelares de moderadas a graves asociadas con la actividad del músculo corrugador o del músculo prócer;
- líneas cantales laterales de moderadas a graves asociadas a la actividad del músculo orbicular del ojo (orbicularis oculi);
- líneas de la frente de moderadas a graves asociadas a la actividad del músculo frontal;
- bandas platismales moderadas a graves asociadas con la actividad del músculo platisma.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Instrucciones de uso seguro

Las unidades de concentración de BOTOX Cosmetic (onabotulinumtoxinA) para inyección son específicas del método de preparación y análisis utilizado. BOTOX Cosmetic no es equivalente a otras preparaciones de productos de toxina botulínica y, por lo tanto, las unidades de actividad biológica de BOTOX Cosmetic 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 (5.1) y Descripción (11)].*

Siga las recomendaciones de dosificación y administración específicas de la indicación. No exceda la dosis acumulada máxima recomendada en una sesión de tratamiento para ninguna indicación.

El uso seguro y eficaz de BOTOX Cosmetic depende del almacenamiento adecuado del producto, la selección de la dosis correcta y las técnicas adecuadas de reconstitución y administración. Los médicos que administren BOTOX Cosmetic 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.

No utilice BOTOX Cosmetic 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 los EE. UU. 1889 no está presente en la etiqueta del vial ni en el etiquetado de la caja de cartón *[consulte Presentación/almacenamiento y manipulación (16)]*

2.2 Dosis recomendada

La dosis total recomendada en pacientes adultos por zona de tratamiento se muestra en la Tabla 1. BOTOX Cosmetic se administra mediante inyección intramuscular.

Tabla 1: Dosis total recomendada del tratamiento

Zona del tratamiento	Dosis total recomendada del tratamiento
Líneas glabelares	20 unidades en 0.5 ml
Líneas cantales laterales	24 unidades en 0.6 ml
Líneas de la frente y líneas glabelares	40 unidades en 1 ml
Bandas platismales	Una banda en cada lado: 26 unidades en 0.65 ml 1 banda en un lado, 2 bandas en el otro lado: 31 unidades en 0.78 ml Dos bandas en cada lado: 36 unidades en 0.9 ml

No se ha evaluado clínicamente la seguridad y la eficacia de la administración de BOTOX Cosmetic con más frecuencia que cada 3 meses.

2.3 Instrucciones de preparación y reconstitución

BOTOX Cosmetic se suministra en dosis única de 50 unidades y 100 unidades por vial. Antes de la inyección intramuscular, reconstituya cada vial de BOTOX Cosmetic secado al vacío con una inyección estéril de cloruro sódico al 0.9 % sin conservantes, Farmacopea de los Estados Unidos (USP) (consulte la Tabla 2). Extraiga la cantidad adecuada de diluyente con la aguja y jeringa de tamaño adecuado para obtener una solución reconstituida a una concentración de 4 unidades/0.1 ml.

Tabla 2: Instrucciones de dilución para viales de BOTOX Cosmetic (50 unidades y 100 unidades)

Vial	Cantidad de diluyente* agregado	Unidades de dosis resultantes por 0.1 ml
50 unidades	1.25 ml	4 unidades
100 unidades	2.5 ml	4 unidades

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

Inyecte lentamente el diluyente en el vial. Deseche el vial si un aspirador no introduce el diluyente en el vial. Mezcle suavemente BOTOX Cosmetic con la solución salina girando el vial. Anote la fecha y la hora de reconstitución en el espacio de la etiqueta. Administre BOTOX Cosmetic en las 24 horas siguientes a la reconstitución. Durante este período, conserve el BOTOX Cosmetic reconstituido en un refrigerador entre 2 °C y 8 °C (36 °F a 46 °F). No congele el BOTOX Cosmetic reconstituido. Los viales de BOTOX Cosmetic son solo para una dosis única. Deseche cualquier solución restante.

El BOTOX Cosmetic reconstituido es transparente, una solución entre incolora y ligeramente amarilla, 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. No utilizar si la solución está turbia o contiene escamas o partículas.

2.4 Administración

Extraiga la toxina debidamente reconstituida en la jeringa estéril, preferiblemente una jeringa de tuberculina y expulse cualquier burbuja de aire en el cuerpo de la jeringa (consulte la Tabla 3). Retire la aguja utilizada para reconstituir el producto y acople una aguja de calibre entre 30 y 33. Confirme la permeabilidad de la aguja.

Tabla 3: Cantidad de toxina reconstituida para extraer por zona de tratamiento

Zona del tratamiento	Cantidad de toxina reconstituida para extraer
Líneas glabelares	Al menos 0.5 ml
Líneas cantales laterales	Al menos 0.6 ml
Líneas de la frente y líneas glabelares	Al menos 1 ml
Bandas platismales	• 1 banda en cada lado: Al menos 0.65 ml • 1 banda en un lado, 2 bandas en el otro lado: Al menos 0.78 ml • 2 bandas en cada lado: Al menos 0.9 ml

Líneas glabelares

Una dosis eficaz para las líneas faciales se determina mediante la observación macroscópica de la capacidad del paciente para activar los músculos superficiales inyectados.

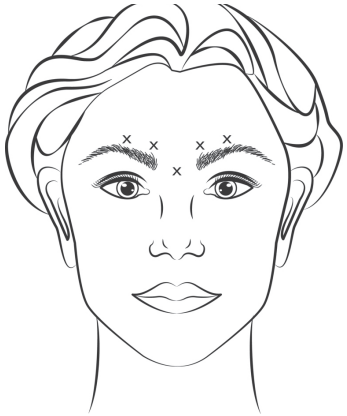
Con el fin de reducir las complicaciones de la ptosis, tome las siguientes medidas:

- Evite colocar la inyección cerca del músculo elevador del párpado superior, especialmente en pacientes con complejos depresores más grandes de las cejas.
- Coloque las inyecciones en los corrugadores laterales al menos 1 cm por encima del arco superciliar óseo.
- Asegúrese de que el volumen/la dosis inyectado sea preciso y, cuando sea posible, se mantenga al mínimo.
- No inyecte toxina a menos de 1 cm por encima del centro de las cejas.

Inyecte 4 unidades (0.1 ml) de BOTOX Cosmetic reconstituido por vía intramuscular en cada uno de los 5 lugares, 2 en cada músculo corrugador y 1 en el músculo prócer para obtener una dosis total de 20 unidades (consulte la Figura 1). Normalmente, las dosis iniciales de BOTOX Cosmetic reconstituido inducen la denervación química de los músculos inyectados entre uno y dos días después de la inyección y aumenta en intensidad durante la primera semana.

La duración del efecto de BOTOX Cosmetic para las líneas glabelares es aproximadamente de 3 a 4 meses.

Figura 1:



Líneas cantales laterales

Administre las inyecciones con la punta biselada de la aguja hacia arriba y orientadas hacia afuera del ojo. Inyecte 4 unidades (0.1 ml) de BOTOX Cosmetic reconstituido en 3 lugares por lado (6 puntos de inyección totales) en el músculo orbicular ocular lateral, lo que supone un total de 24 unidades (0.6 ml) (12 unidades por lado). Administre la primera inyección (A) debe ser aproximadamente de 1.5 cm a 2 cm hacia la región temporal desde el canto lateral y hacia la región temporal en el reborde orbitario. Si las líneas de la región cantal lateral están por encima y por debajo del canto lateral, inyecte como se muestra en la Figura 2. Por otro lado, si las líneas de la región cantal lateral están principalmente por debajo del canto lateral, inyecte como se muestra en la Figura 3.

Figura 2:

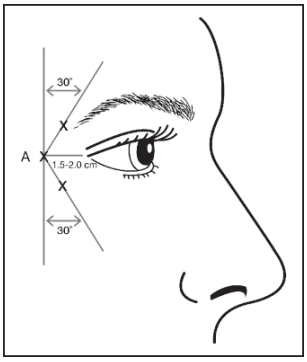
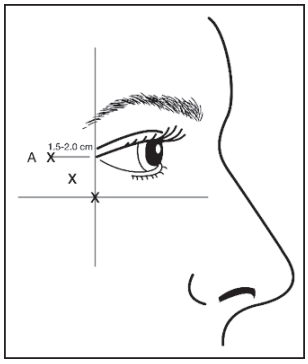


Figura 3:



Para el tratamiento simultáneo de las líneas glabelares, la dosis es de 24 unidades para las líneas cantales laterales y 20 unidades para las líneas glabelares (consulte la Administración en las líneas glabelares y la Figura 1), con una dosis total de 44 unidades.

Líneas de la frente junto con las líneas glabelares

Trate las líneas de la frente junto con las líneas glabelares (consulte la Administración en las líneas glabelares y la Figura 1) para minimizar la posibilidad de ptosis de las cejas. La dosis total recomendada para el tratamiento de las líneas de la frente (20 unidades [0.5 ml]) junto con las líneas glabelares (20 unidades [0.5 ml]) es de 40 unidades (1 ml).

Al identificar la ubicación de los lugares de inyección adecuados en el músculo frontal, evalúe la relación general entre el tamaño de la frente del sujeto y la distribución de la actividad del músculo frontal.

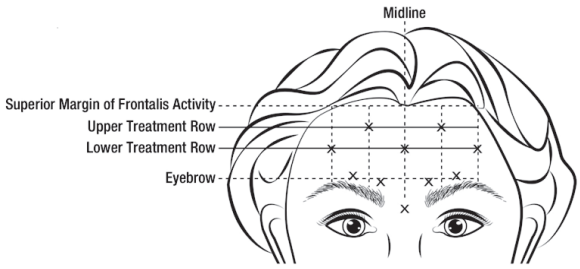
Ubique las siguientes filas de tratamiento horizontal mediante palpación ligera de la frente en reposo y la elevación máxima de las cejas:

- margen superior de actividad del músculo frontal: aproximadamente 1 cm por encima del pliegue más alto de la frente;
- fila de tratamiento inferior: entre medio del margen superior de la actividad frontal y las cejas, al menos 2 cm por encima de las cejas;
- fila de tratamiento superior: entre medio del margen superior de la actividad frontal y la fila de tratamiento inferior.

Inyecte 4 unidades (0.1 ml) de BOTOX Cosmetic reconstituido en 5 lugares del músculo frontal, con un total de 20 unidades (0.5 ml). Coloque las 5 inyecciones en la intersección de las filas de tratamiento horizontales con los siguientes puntos de referencia verticales (consulte la Figura 4):

- En la fila de tratamiento inferior, en la línea media de la cara, y de 0.5 cm a 1.5 cm hacia la región medial en la línea de fusión temporal palpada (cresta temporal); repetir para el otro lado.
- En la fila de tratamiento superior, en el medio de los lugares lateral y medial de la fila de tratamiento inferior; repita para el otro lado.

Figura 4:



Para el tratamiento simultáneo de las líneas cantales laterales, la dosis total es de 64 unidades, compuestas por 20 unidades para las líneas de la frente, 20 unidades para las líneas glabelares y 24 unidades para las líneas cantales laterales (consulte la Administración en las líneas cantales laterales y las Figuras 2 y 3).

Bandas platismales

Con una jeringa estéril de tamaño adecuado, aguja y técnica aséptica, inyecte 2 unidades (0.05 ml) de BOTOX Cosmetic reconstituido en 4 lugares en el segmento superior del músculo platisma, por debajo de la línea mandibular en cada lado. Para cada lado, administre las 4 inyecciones en la mandíbula en el músculo platisma superior aproximadamente de 1 a 2 cm en la parte inferior y

de forma paralela al borde mandibular inferior. Asegúrese de que el lugar de inyección anterior esté en línea con la comisura oral y que la inyección posterior sea ligeramente anterior al ángulo de la mandíbula. Administre las 2 inyecciones restantes de manera equidistante (aproximadamente 1 a 2 cm de separación) entre los puntos de inyección anterior y posterior (consulte las Figuras 5 y 6).

Además, inyecte 1 unidad (0.025 ml) de BOTOX Cosmetic reconstituido en 5 lugares a lo largo de cada banda vertical del cuello, de 1 a 2 bandas verticales del cuello por lado. Para cada banda vertical del cuello identificada, de 1 a 2 por lado, distribuya 5 inyecciones de forma vertical con aproximadamente 1 a 2 cm de diferencia (consulte las Figuras 5 y 6). Asegúrese de que el lugar de inyección más superior se encuentre aproximadamente 1 a 2 cm por debajo de las inyecciones en la línea mandibular.

Dependiendo de la gravedad de la banda platismal, la dosis total puede ser de 26 unidades (1 banda/lado), 31 unidades (1 banda en un lado, 2 bandas en el otro lado) o 36 unidades (2 bandas/lado) (consulte la Tabla 4 y las Figuras 5 y 6 a continuación).

Figura 5: Lugares de inyección para la banda platismal (2 bandas)

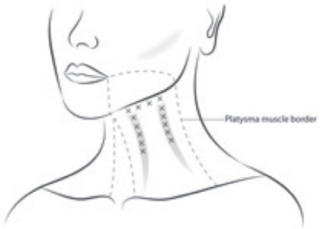
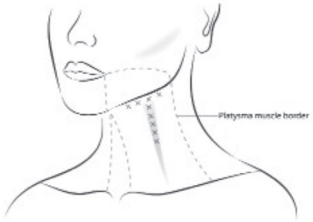


Figura 6: Lugares de inyección para la banda platismal (1 banda)



Administre todas las inyecciones en el músculo platisma de manera superficial e intramuscular con la aguja perpendicular a la superficie de la piel. Para las inyecciones verticales en la banda del cuello, identifique cada banda mientras el paciente contrae el platisma. Pellizque suavemente la banda para aislar el músculo de las estructuras anatómicas cercanas durante la administración (consulte la Tabla 4).

Para reducir las complicaciones relacionadas con la inyección, inyecte al menos 1 cm por debajo del borde mandibular inferior. No inyecte en estructuras profundas del músculo platisma, particularmente en la región anterior del cuello.

Tabla 4: Dosificación para las bandas platismales

Presentación de bandas platismales	Inyecciones en la línea de la mandíbula	Inyecciones en la banda del cuello	Número total de lugares de inyección	Dosis total
1 banda en cada lado	2 unidades (0.05 ml) en 4 lugares por lado (total de 8 lugares y 16 unidades)	1 unidad (0.025 ml) en 5 lugares por banda (total de 10 lugares y 10 unidades)	18 lugares	26 unidades (0.65 ml)
1 banda en un lado, 2 bandas en el otro lado	2 unidades (0.05 ml) en 4 lugares por lado (total de 8 lugares y 16 unidades)	1 unidad (0.025 ml) en 5 lugares por banda (total de 15 lugares y 15 unidades)	23 lugares	31 unidades (0.78 ml)
2 bandas en cada lado	2 unidades (0.05 ml) en 4 lugares por lado (total de 8 lugares y 16 unidades)	1 unidad (0.025 ml) en 5 lugares por banda (total de 20 lugares y 20 unidades)	28 lugares	36 unidades (0.9 ml)

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Para inyección: 50 unidades de polvo secado al vacío en un vial de dosis única para la reconstitución.
- Para inyección: 100 unidades de polvo secado al vacío en un vial de dosis única para la reconstitución.

4 CONTRAINDICACIONES

4.1 Hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica

BOTOX Cosmetic está contraindicado en personas con hipersensibilidad conocida a cualquier preparación de toxina botulínica o a cualquiera de los componentes de la formulación *[consulte las Advertencias y precauciones (5.4)]*.

4.2 Infección en los lugares de inyección

BOTOX Cosmetic está contraindicado en presencia de una infección en los lugares de inyección propuestos.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Falta de equivalencia entre productos de toxina botulínica

Las unidades de concentración de BOTOX Cosmetic son específicas del método de preparación y análisis utilizado. BOTOX Cosmetic no es equivalente a otras preparaciones de productos de toxina botulínica y, por lo tanto, las unidades de actividad biológica de BOTOX Cosmetic 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)]*.

5.2 Diseminación de los efectos de la toxina

Los datos de seguridad posteriores a la comercialización de BOTOX Cosmetic 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 predisponga 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. Aconseje 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 asociado al uso dermatológico de BOTOX/ BOTOX Cosmetic en la dosis indicada en la etiqueta de 20 unidades (para las líneas glabelares), de 24 unidades (para las líneas cantales laterales), de 40 unidades (para las líneas de la frente y las líneas glabelares), de 44 unidades (para el tratamiento simultáneo de las líneas cantales laterales y de las líneas glabelares), de 64 unidades (para el tratamiento simultáneo de las líneas cantales laterales, de las líneas glabelares, y de la frente), o de 100 unidades (para la hiperhidrosis axilar primaria grave).

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

5.3 Reacciones adversas graves con el uso no aprobado

Se han notificado reacciones adversas graves, incluidas debilidad excesiva, disfagia 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 disfagia 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, interrumpa la inyección de BOTOX Cosmetic e instaure 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 Sistema cardiovascular

Después de la administración de BOTOX/BOTOX Cosmetic, 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 una enfermedad cardiovascular preexistente. Tenga cuidado al administrar a pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes.

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

Los pacientes con trastornos neuromusculares pueden tener un mayor riesgo de presentar efectos clínicamente significativos, entre los que se incluyen debilidad muscular generalizada, diplopía, ptosis, disfonía, disartria, disfagia grave y compromiso respiratorio debido a la onabotulinumtoxinA *[consulte Advertencias y precauciones (5.2, 5.7)]*. Monitoree a 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) cuando se administra toxina botulínica.

5.7 Disfagia 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 (5.2)]*.

Se han notificado muertes como complicación de la disfagia grave después del tratamiento con toxina botulínica. La disfagia puede persistir durante varios meses y requerir el uso de una sonda de alimentación para mantener una nutrición e hidratación adecuadas. La aspiración puede ser consecuencia de una disfagia 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 disfagia. Limitar la dosis inyectada en el músculo esternocleidomastoideo puede reducir la aparición de disfagia. Las inyecciones en el elevador de las escápulas pueden estar asociadas a un mayor riesgo de infección de las vías respiratorias altas y la disfagia.

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 (5.2)]*.

5.8 Enfermedades preexistentes en el lugar de inyección

Tenga precaución cuando se utiliza el tratamiento con BOTOX Cosmetic en presencia de inflamación en los lugares de inyección propuestos, ptosis o cuando hay debilidad o atrofia excesiva en los músculos objetivo.

5.9 Exposición y ulceración corneales en pacientes tratados con BOTOX para el blefaroespasmo

La reducción del parpadeo por la inyección de productos de toxina botulínica en el músculo orbicular o cerca de este puede provocar exposición corneal, defecto epitelial corneal persistente y ulceración corneal, especialmente en pacientes con trastornos del nervio VII.

Emplee un tratamiento intenso de cualquier defecto epitelial corneal. Esto puede requerir gotas protectoras, ungüento, lentes de contacto blandos terapéuticos o cierre del ojo mediante parches u otros medios.

5.10 Ojos secos en pacientes tratados con BOTOX Cosmetic

Se han notificado casos de ojos secos asociados a la inyección de BOTOX Cosmetic en el músculo orbicular del ojo o cerca de este. Si persisten los síntomas de ojos secos (p. ej., irritación ocular, sensibilidad a la luz o cambios en la visión), considere derivar a los pacientes a un oftalmólogo *[consulte Advertencias y precauciones (5.9)]*.

5.11 Desorientación espacial, visión doble o dismetría en pacientes tratados para el estrabismo

La inducción de la parálisis en uno o más músculos extraoculares puede producir desorientación espacial, visión doble o dismetría. Cubrir el ojo afectado puede aliviar estos síntomas.

5.12 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 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), que también se consideraría 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 a BOTOX Cosmetic (onabotulinumtoxinA) para inyección se analizan en mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Diseminación de los efectos de la toxina *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)]*
- Reacciones de hipersensibilidad *[consulte Contraindicaciones (4.1) y Advertencias y precauciones (5.4)]*
- Disfagia y dificultades respiratorias *[consulte Advertencias y precauciones (5.7)]*

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 tienen el mismo ingrediente activo en la misma formulación, pero con diferentes Indicaciones y usos etiquetados. Por lo tanto, los eventos adversos observados con el uso de BOTOX también tienen el potencial de observarse con el uso de BOTOX Cosmetic.

En general, las reacciones adversas se producen durante la primera semana posterior a la inyección de BOTOX Cosmetic y, aunque en muchos casos 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. El dolor o la ansiedad relacionados con la aguja pueden dar lugar a respuestas vasovagales (incluidos, p. ej., el síncope, la 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 (5.2)]*.

Líneas glabelares

En la Tabla 5, se enumeran las reacciones adversas seleccionadas notificadas por ≥1 % de los sujetos tratados con BOTOX Cosmetic (N = 405) entre los 18 años y los 75 años que se evaluaron en los estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo para evaluar el uso de BOTOX Cosmetic en la mejora del aspecto de las líneas glabelares.

Tabla 5: Reacciones adversas notificadas por ≥1 % de los sujetos tratados con BOTOX Cosmetic y más frecuentes que en los sujetos tratados con el placebo en estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo, del tratamiento de las líneas glabelares

Reacciones adversas según la Clasificación por órganos y sistemas	BOTOX Cosmetic (N = 405)	Placebo (N = 130)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración Dolor facial	6 (1 %)	0 (0 %)
Trastornos del sistema nervioso Paresia facial	5 (1 %)	0 (0 %)
Trastornos oculares Ptosis palpebral	13 (3 %)	0 (0 %)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Debilidad muscular	6 (1 %)	0 (0 %)

Líneas cantales laterales

En la Tabla 6, se enumeran las reacciones adversas seleccionadas notificadas en el plazo de los 90 días posteriores a la inyección por ≥1 % de los sujetos tratados con BOTOX Cosmetic (N = 526) de 18 años a 75 años que se evaluaron en dos estudios clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo para evaluar el uso de BOTOX Cosmetic en la mejora del aspecto de las líneas cantales laterales solamente.

Tabla 6: Reacciones adversas notificadas por ≥1 % de los sujetos tratados con BOTOX Cosmetic y más frecuentes que en los sujetos tratados con el placebo en el plazo de los 90 días en estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo, del tratamiento de las líneas cantales laterales

Reacciones adversas según la Clasificación por órganos y sistemas	BOTOX Cosmetic 24 unidades (N = 526)	Placebo (N = 530)
Trastornos oculares Edema palpebral	5 (1 %)	0 (0 %)

Líneas de la frente

En la Tabla 7, se enumeran las reacciones adversas seleccionadas notificadas por ≥1 % de los sujetos tratados con BOTOX Cosmetic (N = 665) entre los 18 años y los 77 años que se evaluaron en dos estudios clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo para evaluar el uso de BOTOX Cosmetic en la mejora de la apariencia de las líneas de la frente y de las líneas glabelares.

Tabla 7: Reacciones adversas notificadas por ≥1 % de los sujetos tratados con BOTOX Cosmetic más frecuentemente que en los sujetos tratados con el placebo en estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo, del tratamiento de las líneas de la frente

Reacciones adversas según la Clasificación por órganos y sistemas	BOTOX Cosmetic (20 unidades para las líneas de la frente y 20 unidades para las líneas glabelares) (N = 665)	Placebo (N = 315)
Trastornos del sistema nervioso dolor de cabeza	58 (9 %)	17 (5 %)
Trastornos oculares Ptosis palpebral	12 (2 %)	1 (0 %)
Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo Ptosis de las cejas Rigidez de la piel	 13 (2 %) 10 (2 %)	 0 (0 %) 0 (0 %)

No se notificaron reacciones adversas al fármaco adicionales con el tratamiento simultáneo de las líneas de la frente, las líneas glabelares y las líneas cantales laterales.

Bandas platismales

La seguridad de BOTOX Cosmetic (26 unidades, 31 unidades o 36 unidades) se evaluó en dos ensayos clínicos a doble ciego, controlados con placebo, con 407 sujetos tratados con BOTOX Cosmetic y 425 sujetos que recibieron placebo.

El perfil de seguridad del tratamiento con BOTOX Cosmetic de las bandas platismales es congruente con el perfil de seguridad conocido de BOTOX Cosmetic para otras indicaciones.

6.2. Experiencia posterior a la comercialización

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.

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, 5.7)].*

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.

También se han informado convulsiones nuevas o recurrentes, típicamente en pacientes con predisposición a experimentar estos eventos.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas según la Clasificación por órganos y sistemas durante el uso de BOTOX/BOTOX Cosmetic posterior a la aprobación:

Trastornos del oído y del laberinto
Hipoacusia; acúfenos; vértigo

Trastornos oculares
Diplopía; ojos secos; edema palpebral; lagoftalmos; estrabismo; alteraciones visuales; visión borrosa

Trastornos gastrointestinales
Dolor abdominal; diarrea; sequedad de boca; náuseas; vómitos

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración
Denervación; malestar general; fiebre

Trastornos del metabolismo y la nutrición
Anorexia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Contracciones musculares localizadas/contracciones musculares involuntarias; signo de Mephisto; atrofia muscular; mialgia

Trastornos del sistema nervioso
Plexopatía braquial; disartria; parálisis facial; hipoestesia; entumecimiento localizado; miastenia gravis; parestesia; neuropatía periférica; radiculopatía; síncope

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Neumonía por aspiración; disnea; depresión respiratoria o insuficiencia respiratoria

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Alopecia, incluida la madarosis; hiperhidrosis; prurito; erupción cutánea (incluidos eritema polimorfo, psoriasis y erupción psoriásica)

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica con BOTOX Cosmetic (onabotulinumtoxinA) inyectable.

7.1 Aminoglucósidos y otros agentes que interfieren en la transmisión neuromuscular

La administración concomitante de BOTOX Cosmetic y aminoglucósidos u otros agentes que interfieren con la transmisión neuromuscular (p. ej., compuestos similares al 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 Cosmetic 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 Cosmetic.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

No hay estudios ni datos adecuados de la vigilancia posterior a la comercialización sobre el riesgo para el desarrollo asociado al uso de BOTOX Cosmetic en mujeres embarazadas.

En estudios con animales, la administración de BOTOX Cosmetic durante la preñez provocó efectos adversos en el crecimiento fetal (disminución del peso corporal fetal y osificación esquelética) en dosis clínicamente relevantes, que se asociaron a toxicidad materna *[consulte Datos].*

Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos conllevan un riesgo de fondo de defectos congénitos, pérdidas y otros resultados adversos. 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.

Datos

Datos en animales

Cuando BOTOX Cosmetic (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 4 veces la dosis alta para humanos promedio para las líneas glabelares, las líneas cantales laterales y las líneas de la frente de 64 unidades, en función del peso corporal (unidades/kg).

Cuando BOTOX Cosmetic 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 en el desarrollo en estos estudios de 1 unidad/kg en ratas es aproximadamente igual a la dosis alta para humanos promedio de 64 unidades. basada en unidades/kg, y la dosis sin efecto en el desarrollo de 0.25 unidades/kg en conejos es menor que la dosis alta para humanos promedio basada en 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 16 veces la dosis alta en humanos promedio de 64 unidades, basada en unidades/kg.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de BOTOX Cosmetic 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 Cosmetic y con cualquier posible efecto adverso en el lactante del BOTOX Cosmetic o de las afecciones maternas subyacentes.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de BOTOX Cosmetic en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

Líneas glabelares

En los dos estudios clínicos iniciales de líneas glabelares de BOTOX Cosmetic, las tasas de respuesta parecieron ser más altas en los sujetos menores de 65 años que en los sujetos mayores de 65 años *[consulte Estudios clínicos (14)]*.

Líneas cantales laterales

En los dos estudios clínicos de líneas cantales laterales de BOTOX Cosmetic, las tasas de respuesta parecieron ser más altas en los sujetos menores de 65 años que en los sujetos mayores de 65 años.

Líneas de la frente

En los dos estudios clínicos de líneas de la frente de BOTOX Cosmetic, las tasas de respuesta parecieron ser más altas en los sujetos menores de 65 años que en los sujetos mayores de 65 años.

Bandas platismales

En los dos estudios clínicos de bandas platismales de BOTOX Cosmetic, el 3.6 % de los sujetos (13 sujetos) tratados con BOTOX Cosmetic tenían 65 años o más. Si bien las tasas de pacientes con respuesta parecieron ser más altas para los sujetos menores de 65 años que para los sujetos mayores de 65 años, los estudios clínicos de BOTOX Cosmetic no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos mayores de 65 años para determinar si respondían de manera diferente a los más jóvenes.

10 SOBREDOSIS

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

Es probable que los síntomas de sobredosis no estén presentes inmediatamente después de la inyección. En caso de inyección accidental o ingestión oral, o si se sospecha una sobredosis, considere a estos pacientes para una evaluación médica posterior e instaure inmediatamente la terapia médica adecuada, que puede incluir la hospitalización. Se debe supervisar médicamente al paciente 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 (5.2, 5.7)]*.

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

BOTOX Cosmetic (onabotulinumtoxinA) para inyección es una toxina botulínica purificada de tipo A estéril y secada al vacío, producida a partir de la fermentación de la cepa Hall de *Clostridium botulinum* de tipo A destinada al uso intramuscular. 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 Cosmetic 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 Cosmetic corresponde a la mediana calculada de la dosis letal (DL_{50}) 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 Cosmetic no se pueden comparar ni convertir en unidades de ninguna otra toxina botulínica ni de ninguna toxina evaluada con ningún otro método de análisis específico. La actividad específica de BOTOX Cosmetic es de aproximadamente 20 unidades/nanogramo de complejo de neurotoxina.

Cada vial de BOTOX Cosmetic contiene 50 unidades de complejo de neurotoxina Clostridium botulinum de tipo A, 0.25 mg de albúmina humana y 0.45 mg de cloruro sódico; o 100 unidades de complejo de neurotoxina Clostridium botulinum de tipo A, 0.5 mg de albúmina humana y 0.9 mg de cloruro sódico en una forma estéril y secada al vacío sin conservante.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

BOTOX Cosmetic bloquea la transmisión neuromuscular uniéndose a los lugares aceptores de las terminales nerviosas motoras, ingresando en las terminales nerviosas e inhibiendo la liberación de acetilcolina. Esta inhibición se produce cuando la neurotoxina escinde SNAP-25, una proteína integral presináptica 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 Cosmetic produce una denervación química parcial del músculo, lo que 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 Cosmetic.

12.2 Farmacodinámica

No se han realizado estudios formales de farmacodinámica con BOTOX Cosmetic (onabotulinumtoxinA) inyectable.

12.3 Farmacocinética

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

12.6 Inmunogenicidad

Dado que BOTOX Cosmetic es una proteína terapéutica, existe un potencial de 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 BOTOX Cosmetic en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros productos puede ser engañosa.

En tres ensayos de las líneas cantales laterales, se obtuvieron muestras de 916 sujetos (517 sujetos con 24 unidades y 399 sujetos con 44 unidades) tratados con BOTOX Cosmetic para analizar la formación de anticuerpos. De los 916 sujetos tratados con BOTOX Cosmetic, 14 sujetos (1.5 %) desarrollaron anticuerpos vinculantes y ningún sujeto (0 %) desarrolló la presencia de anticuerpos neutralizantes.

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

Los factores críticos para la formación de anticuerpos neutralizantes no se han caracterizado bien. Los resultados de algunos estudios sugieren que las inyecciones de toxina botulínica 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.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogenia, mutagenia, deterioro de la fertilidad

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

BOTOX Cosmetic 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).

En los estudios de fertilidad de BOTOX Cosmetic (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. La dosis sin efecto para la toxicidad de la reproducción (4 unidades/kg en machos, 8 unidades/kg en hembras) es aproximadamente entre 4 y 8 veces la dosis alta promedio en humanos para las líneas glabelares, las líneas cantales laterales y las líneas de la frente de 64 unidades, en función del peso corporal (unidades/kg).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Líneas glabelares

Se realizaron dos estudios aleatorizados, multicéntricos, doble ciego y controlados con un placebo de diseño idéntico para evaluar BOTOX Cosmetic para su uso en la mejora temporal del aspecto de las líneas faciales glabelares de moderadas a graves. En los estudios se incluyó a adultos sanos (entre los 18 años y los 75 años) con líneas glabelares de gravedad al menos moderada al fruncir el ceño al máximo. Se excluyó a los sujetos si tenían ptosis, cicatrices dérmicas profundas o incapacidad para reducir sustancialmente las líneas glabelares incluso al separarlas físicamente. Los sujetos recibieron un único tratamiento con BOTOX Cosmetic (N = 405, estudios combinados) o un placebo (N = 132, estudios combinados). El volumen de inyección fue de 0.1 ml/lugar de inyección, para una dosis/lugar de inyección en los grupos de tratamiento activo de 4 unidades. Se inyectó a los sujetos por vía intramuscular en cinco lugares, 1 en el músculo prócer y 2 en cada músculo corrugador superciliar, para obtener una dosis total de 20 unidades en los grupos de tratamiento activo.

Los criterios de valoración coprincipales de la eficacia fueron la calificación del investigador de la gravedad de la línea glabelar al fruncir el ceño al máximo y la evaluación global del sujeto del cambio en el aspecto de las líneas glabelares, ambos el día 30 después de la inyección. Para la evaluación del investigador, se definió que los pacientes con respuesta tenían un grado de gravedad de 0 o 1 utilizando una escala de clasificación de 4 puntos (0 = ninguna, 3 = grave). Para la evaluación global del cambio por parte del sujeto, las puntuaciones fueron de +4 (mejora completa) a -4 (empeoramiento muy notable). Se definió que un paciente con respuesta tuvo un grado de al menos +2 (mejoría moderada). Tras la finalización de los estudios aleatorizados, se ofreció a los sujetos participar en un estudio abierto de repetición del tratamiento para evaluar la seguridad de las sesiones de tratamiento repetidas.

Los resultados combinados de estos dos estudios de eficacia se presentan aquí. La edad media fue de 46 años y hubo 32 sujetos (6 %) ≥65 años. La mayoría de los sujetos eran mujeres (82 %) y blancos (84 %). Al inicio, 210 sujetos (39 %) tenían puntuaciones de la gravedad de las líneas glabelares en reposo de moderada a grave.

En estos estudios, la gravedad de las líneas glabelares se redujo durante un máximo de 120 días en el grupo de BOTOX Cosmetic en comparación con el grupo de placebo, según la medición tanto con la calificación del investigador de la gravedad de las líneas glabelares al fruncir el ceño al máximo (Tabla 8) como con la evaluación global del sujeto del cambio en la apariencia de las líneas glabelares (Tabla 9).

Tabla 8: Evaluación del investigador de la gravedad de las líneas glabelares al fruncir el ceño al máximo: tasas de respuesta (% y número de sujetos con ninguna gravedad o gravedad leve)

Día	BOTOX Cosmetic	Placebo	Diferencia[a]
7	74 % 299/405	6 % 8/132	68 % (62, 74)
30[b]	80 % 325/405	3 % 4/132	77 % (72, 82)
60	70 % 283/403	2 % 2/130	69 % (64, 74)
90	48 % 192/403	2 % 3/128	45 % (40, 51)
120	25 % 102/403	2 % 2/128	24 % (19, 29)

[a]Los intervalos de confianza del 95 % se muestran entre paréntesis
[b]Día 30: Punto temporal coprincipal de la eficacia, p <0.001

Tabla 9: Evaluación del cambio en el aspecto de las líneas glabelares por parte del sujeto: tasas de respuesta (% y número de sujetos con una mejoría moderada como mínimo)

Día	BOTOX Cosmetic	Placebo	Diferencia[a]
7	82 % 334/405	9 % 12/132	73 % (68, 80)
30[b]	89 % 362/405	7 % 9/132	83 % (77, 88)
60	82 % 330/403	4 % 5/130	78 % (73, 83)
90	63 % 254/403	3 % 4/128	60 % (54, 66)
120	39 % 157/403	1 % 1/128	38 % (33, 43)

[a]Los intervalos de confianza del 95 % se muestran entre paréntesis
[b]Día 30: Punto temporal coprincipal de la eficacia, p <0.001

En el subconjunto de sujetos con puntuaciones de gravedad en reposo de moderada o grave, más sujetos tratados con BOTOX Cosmetic (74 %, 119/161) también alcanzaron la evaluación del investigador de una gravedad en reposo leve o ninguna el día 30 con respecto a sujetos tratados con placebo (20 %, 10/49).

El análisis del número limitado de sujetos mayores de 65 años sugirió una respuesta menor asociada al tratamiento en comparación con los sujetos menores de 65 años (Tabla 10).

Tabla 10: Evaluación del investigador y del sujeto: tasas de respuesta para sujetos <65 y ≥65 años en el día 30

Evaluación	Grupo etario	BOTOX Cosmetic (N = 405)	Placebo (N = 132)	Diferencia[a]
Investigadores (ceño fruncido al máximo)	<65	83 % 316/382	2 % 2/123	81 % (77, 86)
Sujetos	<65	91 % 346/382	7 % 8/123	84 % (79, 90)
Investigadores (ceño fruncido al máximo)	≥65	39 % 9/23	22 % 2/9	17 % (-17, 51)
Sujetos	≥65	70 % 16/23	11 % 1/9	58 % (31, 86)

[a]Los intervalos de confianza del 95 % se muestran entre paréntesis

Según los análisis exploradores por sexo, las tasas de respuesta en el grupo tratado con BOTOX Cosmetic fueron más altas en las mujeres que en los hombres tanto en la evaluación del investigador (día 30; el 85 % de 334 mujeres, el 59 % de 71 hombres) como en la evaluación del sujeto (día 30; el 93 % de las mujeres, el 72 % de los hombres). En el número limitado de sujetos que se identificaron como de otras razas (N = 64 en el grupo tratado con BOTOX Cosmetic), las tasas de respuesta fueron similares a las observadas en los sujetos blancos.

14.2 Líneas cantales laterales

En dos estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, se evaluó BOTOX Cosmetic (N = 833, aleatorizados para recibir cualquier tratamiento con BOTOX Cosmetic o N = 529 aleatorizados para recibir el placebo) para la mejora temporal de la apariencia de las líneas cantales laterales (LCL) de moderadas a graves. En el estudio 1, se evaluó el tratamiento BOTOX Cosmetic de las LCL solas; en el estudio 2, también se evaluó el tratamiento simultáneo de las LCL y de las líneas glabelares (LG). En ambos estudios, se inscribió a adultos sanos con LCL de moderadas a graves al sonreír al máximo al inicio; en el estudio 2, también se exigió que los sujetos presentaran LG de moderadas a graves al fruncir el ceño al máximo al inicio.

En el estudio 1 de 5 meses, se aleatorizó a los sujetos para recibir un único tratamiento ciego de 24 unidades/0.6 ml (12 unidades por lado) que consistía en 4 unidades/0.1 ml en 3 lugares de cada músculo orbicular con BOTOX Cosmetic (N = 222) o un placebo (N = 223).

En el estudio 2 de 7 meses, se aleatorizó a los sujetos para recibir BOTOX Cosmetic en la región de las LCL y el placebo en la región de las LG (24 unidades; N = 306), o BOTOX Cosmetic en las regiones de las LCL y de las LG (44 unidades [24 unidades para las LCL y 20 unidades para las LG]; N = 305), o el placebo en las regiones de las LCL y de las LG (0 unidades; N = 306). Los sujetos recibieron el mismo régimen de 24 unidades para las LCL que en el estudio 1 y las 20 unidades indicadas en la etiqueta (5 inyecciones, 4 unidades por sitio) para las LG. Los sujetos recibieron el mismo tratamiento los días 1 y 120.

La medida principal de la eficacia fue la evaluación de la gravedad de las LCL al sonreír al máximo utilizando la escala de líneas faciales (ELF) de 4 puntos con la guía fotonumérica (ELF; 0 = ninguna, 1 = leve, 2 = moderada, 3 = grave).

Tanto los investigadores como los sujetos realizaron la evaluación de la ELF de forma independiente. El punto temporal principal fue el día 30 después del primer tratamiento, en comparación con el inicio.

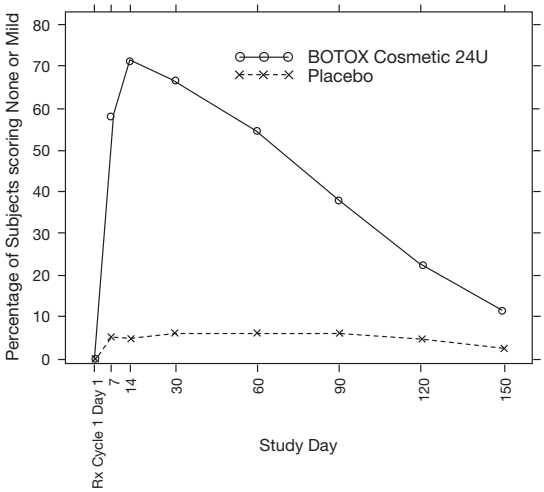
La definición de la respuesta de eficacia principal fue una mejoría compuesta de ≥2 grados con respecto al inicio en la gravedad de las LCL al sonreír al máximo, evaluada tanto por el investigador como por el sujeto en función de cada sujeto. En los estudios 1 y 2, la proporción de pacientes con respuesta fue estadísticamente significativa a favor de BOTOX Cosmetic (24 unidades [solo las LCL] y 44 unidades [las LCL y las LG]) en comparación con el placebo el día 30 (Tabla 11).

Tabla 11: Estudios 1 y 2: Evaluación compuesta del investigador y del sujeto de las LCL al sonreír al máximo el día 30: tasas de respuesta (% y número de sujetos que logran una mejoría de ≥2 grados con respecto al inicio)

Estudio	BOTOX Cosmetic 24 unidades	BOTOX Cosmetic 24 unidades en las LCL y 20 unidades en las LG	Placebo
Estudio 1	26.1 % 58/222	-	1.3 % 3/223
Estudio 2	20.3 % 62/306	21.3 % 65/305	0.0 % 0/306

El criterio de valoración secundario de un paciente con respuesta, definido como lograr un grado de ninguna o leve para el estudio 1, medido por el investigador, se presenta en la Figura 7 a continuación.

Figura 7: Porcentaje de sujetos con tratamiento exitoso (% de sujetos que lograron ninguna o leve desde el inicio) por visita (estudio 1)



14.3 Líneas de la frente

En dos estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con un placebo, se evaluó BOTOX Cosmetic (N = 921, aleatorizados para recibir cualquier tratamiento con BOTOX Cosmetic o N = 257 aleatorizados para recibir el placebo) para la mejora temporal de la apariencia de las líneas de la frente (LF) de moderadas a graves.

En el estudio 1, se evaluó el tratamiento BOTOX Cosmetic de las LF con las líneas glabelares (LG); en el estudio 2, también se evaluó el tratamiento simultáneo de las LF, las LG y las líneas cantales laterales (LCL). En ambos estudios, se inscribió a adultos sanos con LF de moderadas a graves al elevar las cejas al máximo al inicio y con LG de moderadas a graves al fruncir el ceño al máximo al inicio; en el estudio 2, también se exigió que los sujetos presentaran LCL de moderadas a graves al sonreír al máximo al inicio.

En el estudio 1 de 12 meses, se aleatorizó a los sujetos para recibir 20 unidades de BOTOX Cosmetic en el músculo frontal con 20 unidades en la región glabelar (para un total de 40 unidades) o un placebo en ambas áreas.

En el estudio 2 de 12 meses, se aleatorizó a los sujetos para recibir 20 unidades de BOTOX Cosmetic en el músculo frontal, 20 unidades en la región glabelar y 0 unidades en la región de las LCL (para un total de 40 unidades) o 20 unidades de BOTOX Cosmetic en el músculo frontal, 20 unidades en la región glabelar y 24 unidades en la región de las LCL (para un total de 64 unidades) o un placebo en las tres áreas.

La medida principal de la eficacia fue la evaluación de la gravedad de las LF al elevar las cejas al máximo utilizando la escala de líneas faciales de 4 puntos con la guía fotonumérica (ELF; 0 = ninguna, 1 = leve, 2 = moderada, 3 = grave). Tanto los investigadores como los sujetos realizaron la evaluación de la ELF de forma independiente. El punto temporal principal fue el día 30 después del primer tratamiento.

La definición de la respuesta de eficacia principal fue una mejoría compuesta de ≥2 grados con respecto al inicio en la gravedad de las LF al elevar las cejas al máximo, evaluada tanto por el investigador como por el sujeto en función de cada sujeto. En los estudios 1 y 2, la proporción de pacientes con respuesta fue mayor en los grupos de BOTOX Cosmetic en comparación con el placebo el día 30 (p <0.0001 para los estudios 1 y 2) (Tabla 12).

Tabla 12: Estudios 1 y 2: Evaluación compuesta del investigador y del sujeto de las LF al elevar las cejas al máximo el día 30: tasas de respuesta (% y número de sujetos que logran una mejoría de ≥2 grados con respecto al inicio)

Estudio	BOTOX Cosmetic (20 unidades en las LF con 20 unidades en las LG)	BOTOX Cosmetic (20 unidades en las LF, 20 unidades en las LG y 24 unidades en las LCL)	Placebo
Estudio 1	N = 290 61 %	-	N = 101 0 %
Estudio 2	N = 318 46 %	N = 313 53 %	N = 156 1 %

Un total de 165 y 197 sujetos recibieron 3 ciclos durante 1 año de 40 unidades (20 unidades en las LF y 20 unidades en las LG) y 64 unidades (20 unidades en las LF, 20 unidades en las LG y 24 unidades en las LCL) de BOTOX Cosmetic, respectivamente. La tasa de respuesta para las LF fue similar en todos los ciclos de tratamiento.

Los resultados de un criterio de valoración secundario clave de los pacientes con respuesta que logran un grado de ninguna o leve de gravedad de las LF en las puntuaciones del investigador con una elevación máxima de las cejas se presentan a continuación para los estudios 1 y 2.

Figura 8: Porcentaje de sujetos con tratamiento exitoso (que logran ninguna LF o LF leves desde el inicio al elevar las cejas al máximo) por visita (estudio 1)

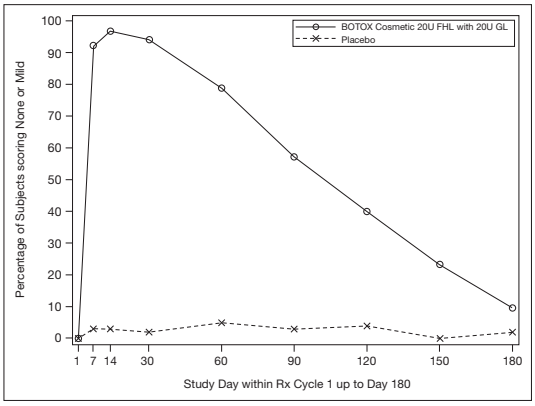
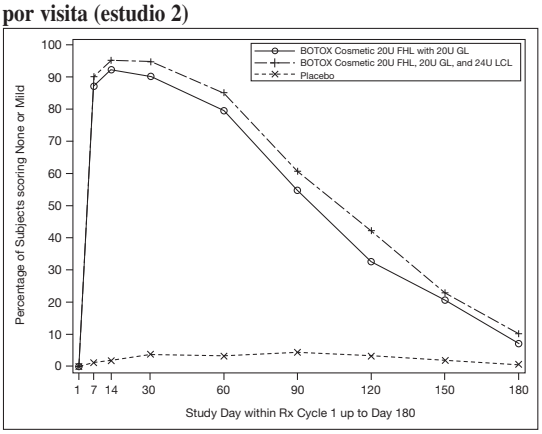


Figura 9: Porcentaje de sujetos con tratamiento exitoso (que logran ninguna LF o LF leves desde el inicio al elevar las cejas al máximo) por visita (estudio 2)



Los resultados del Cuestionario de satisfacción con las líneas faciales se presentan en la Tabla 13.

Tabla 13: Frecuencia de respuesta del Cuestionario de satisfacción con las líneas faciales el día 60 (porcentaje de sujetos)

	Estudio 1		Estudio 2	
	BOTOX Cosmetic (20 unidades en las LF con 20 unidades en las LG) N = 289	Placebo N = 99	BOTOX Cosmetic (20 unidades en las LF con 20 unidades en las LG) N = 317	Placebo N = 155
"Muy satisfecho"	57 %	1 %	35 %	0 %
"Mayormente satisfecho"	33 %	0 %	47 %	3 %
"Ni insatisfecho ni satisfecho"	4 %	22 %	9 %	23 %
"Mayormente insatisfecho"	4 %	21 %	7 %	20 %
"Muy insatisfecho"	2 %	56 %	2 %	54 %

14.4 Bandas platismales

Dos ensayos multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo (estudio M21-309 [NCT04949399] y estudio M21-310 [NCT04994535]) evaluaron BOTOX Cosmetic (N = 408 BOTOX Cosmetic y N = 426 placebo) para la mejoría temporal en el aspecto de bandas platismales de moderado a grave. En función de la gravedad inicial, los sujetos fueron aleatorizados para recibir un único tratamiento de BOTOX Cosmetic (26 unidades, 31 unidades o 36 unidades) o placebo.

La medida de eficacia primaria fue la evaluación de la gravedad de la banda platismal en la contracción máxima usando la escala clínica de banda platismal de 5 grados por parte de los investigadores, y la escala clínica de banda platismal de 5 grados del participante por parte de los sujetos. Para ambas escalas, los 5 grados son 1 = Mínimo, 2 = Leve, 3 = Moderado, 4 = Grave, 5 = Extremo (Tabla 14). Las evaluaciones de los investigadores y de los sujetos se realizaron de forma independiente.

Tabla 14: Grados y descripciones de gravedad de la banda platismal

Grado	Descripción de la gravedad
1	Mínimo; sin bandas visibles en el cuello y sin afectar la definición de la línea mandibular
2	Leve; bandas visibles en el cuello y sin afectar la definición de la línea mandibular
3	Moderado; 1 banda continua visible en el cuello que afecta la definición de línea mandibular
4	Grave; 2 bandas visibles continuas en el cuello que afectan la definición de la línea mandibular
5	Extremo; 3 o más bandas visibles del cuello que afectan la definición de la línea mandibular

El punto temporal principal fue el día 14 después del primer tratamiento. En los estudios, se inscribieron adultos sanos con bandas platismales de moderadas a graves. En estos estudios, el 94 % eran mujeres, el 91 % de ellas eran blancas, el 5 % asiáticas, el 3 % negras o afroamericanas; en cuanto al origen étnico, el 86 % se identificó como no hispana ni latina. Los sujetos tenían entre 19 y 82 años, con una edad media de 49 años.

El criterio de valoración primario de eficacia fue un criterio de valoración de múltiples componentes definido como el logro de un grado 1 o 2 (mínimo o leve) y al menos una mejora de 2 grados con respecto al inicio en la gravedad de la banda platismal en la contracción máxima, evaluada por el investigador y el sujeto el día 14 (Tabla 15).

Tabla 15: Estudios M21-309 y M21-310: Porcentaje de sujetos que alcanzaron un grado 1 o 2 (mínimo o leve) con una mejoría de ≥2 grados con respecto al inicio en función de las evaluaciones del investigador y del sujeto de la gravedad de la banda platismal en la contracción máxima el día 14

	Estudio M21-309			Estudio M21-310		
	26, 31 o 36 unidades de BOTOX Cosmetic (N = 199)	Placebo (N = 209)	Diferencia[d]	26, 31 o 36 unidades de BOTOX Cosmetic (N = 209)	Placebo (N = 217)	Diferencia[d]
Evaluación de múltiples componentes[a]	32 %	2 %	30 % (24 %, 37 %)	31 %	0 %	31 % (24 %, 37 %)
Componentes individuales						
Evaluación del investigador[b]	45 %	4 %	-	42 %	2 %	-
Evaluación del sujeto[c]	44 %	4 %	-	40 %	3 %	-

a. Grado 1 o 2 (mínimo o leve) y mejoría de ≥2 grados desde el inicio en la contracción máxima en las evaluaciones del investigador y del sujeto el día 14.
b. Grado 1 o 2 (mínimo o leve) y mejoría de ≥2 grados desde el inicio en la contracción máxima en la evaluación del investigador el día 14.
c. Grado 1 o 2 (mínimo o leve) y mejoría de ≥2 grados desde el inicio en la contracción máxima en la evaluación del sujeto el día 14.
d. Los intervalos de confianza del 95 % se muestran entre paréntesis.

Los porcentajes de sujetos que alcanzaron estos criterios de valoración con el transcurso del tiempo se muestran en la Figura 10 (estudio M21-309) y la Figura 11 (estudio M21-310).

Figura 10: Porcentajes de sujetos que alcanzaron un grado 1 o 2 (mínimo o leve) con una mejoría de al menos 2 grados con respecto al inicio en función de las evaluaciones del investigador y del sujeto de la gravedad de la banda platismal en la contracción máxima a lo largo del tiempo (estudio M21-309)

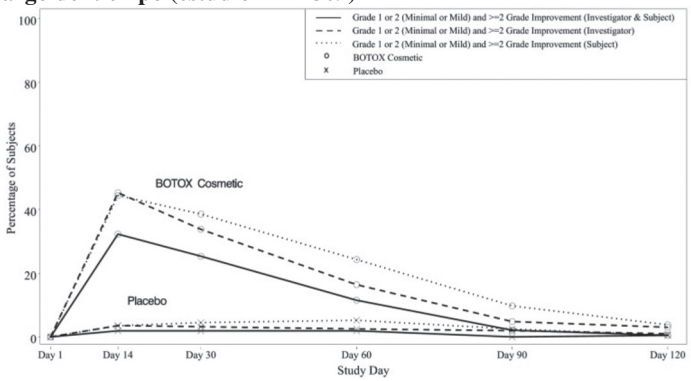
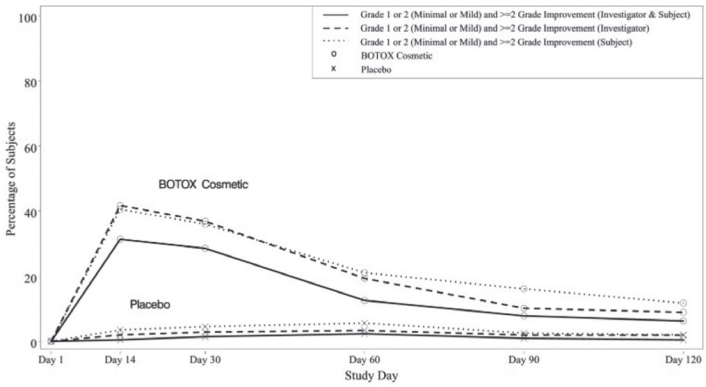


Figura 11: Porcentajes de sujetos que alcanzaron un grado 1 o 2 (mínimo o leve) con una mejoría de al menos 2 grados con respecto al inicio en función de las evaluaciones del investigador y del sujeto de la gravedad de la banda platismal en la contracción máxima a lo largo del tiempo (estudio M21-310)



Los resultados del Cuestionario sobre el aspecto del cuello y la cara inferior: Los criterios de valoración secundarios de satisfacción (seguimiento) del punto 5 el día 14 se presentan para los estudios M21-309 y M21-310 en la Tabla 16.

Tabla 16: Estudios M21-309 y M21-310: Resultados del Cuestionario sobre el aspecto del cuello y la cara inferior: Satisfacción (seguimiento) Punto 5 (Satisfacción con el efecto del tratamiento en las bandas platismales) el día 14 (porcentaje de sujetos)

Respuestas	Estudio M21-309		Estudio M21-310	
	26, 31 o 36 unidades de BOTOX Cosmetic (N = 199)	Placebo (N = 209)	26, 31 o 36 unidades de BOTOX Cosmetic (N = 209)	Placebo (N = 217)
"Muy satisfecho"	31 %	3 %	22 %	2 %
"Satisfecho"	34 %	9 %	40 %	10 %
"Ni satisfecho ni insatisfecho"	25 %	31 %	25 %	32 %
"Insatisfecho"	7 %	34 %	10 %	29 %
"Muy insatisfecho"	2 %	24 %	3 %	27 %

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

BOTOX Cosmetic (onabotulinumtoxinA) para inyección es un polvo secado al vacío que se suministra en un vial de dosis única en los siguientes tamaños:
50 unidades: NDC 0023-3919-50
100 unidades: NDC 0023-9232-01

Las cajas de cartón de BOTOX Cosmetic tienen características para alertar a los usuarios si el contenido ha sido comprometido. Cada etiqueta y caja de cartón de los viales de BOTOX Cosmetic también contiene el número de licencia de los 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.

Almacenamiento
Conserve los viales sin abrir de BOTOX Cosmetic en un refrigerador entre 2 °C y 8 °C (36 ºF a 46 ºF). No utilice después de la fecha de caducidad indicada en el vial. Almacene el BOTOX Cosmetic reconstituido en un refrigerador a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) y administre en un plazo de 24 horas *[consulte Dosificación y administración (2.3)]*.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Indique al paciente que lea la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Guía del medicamento).
Proporcione una copia de la Guía del medicamento y revise el contenido con el paciente.

Dificultades para tragar, hablar o respirar, u otros síntomas inusuales
Aconseje a los pacientes 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 (5.2, 5.7)]*.

Capacidad para operar maquinaria o vehículos
Aconseje a los pacientes que si se produce pérdida de fuerza, debilidad muscular, visión borrosa o párpados caídos, eviten conducir un automóvil o participar en otras actividades potencialmente peligrosas.

Reacciones adversas oftálmicas
Informe a los pacientes que la inyección de BOTOX Cosmetic puede provocar sequedad ocular. Aconseje a los pacientes que notifiquen a su médico los síntomas de sequedad ocular (p. ej., dolor ocular, irritación ocular, fotosensibilidad o cambios en la visión).

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.

Allergan
Aesthetics
an AbbVie company

Ref.: V4.1USPI3919

LAB-11979 **VERSIÓN MAESTRA EN INGLÉS**

LAB-12092 **VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL**

GUÍA DEL MEDICAMENTO
BOTOX®
BOTOX® Cosmetic
(Bo-tox)
(onabotulinumtoxinA)
for injection, for intramuscular, intradetrusor, or intradermal use

¿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 blefaroespasmo 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 (blefaroespasmo) 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 glabelares)
- 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 blefaroespasmo
- 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.
- 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 automóvil, utilice maquinaria 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 marea 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 sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la 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 Allergan Aesthetics an AbbVie company

Ref.: V8.0MG1145

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

Revisado: 10/2024

LAB-11979 **VERSIÓN MAESTRA EN INGLÉS**

LAB-12092 **VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL**