BOTOX®
Toxina Botulínica Tipo A*

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA



Allergan

Allergan



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

BOTOX®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Toxina Botulínica tipo A"

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Forma farmacéutica

Solución

Composición

Ingrediente Activo: Toxina Botulínica tipo A*

**** Complejo Purificado de Neurotoxina (900KD) de Toxina Onabotulínica Tipo A.***

Excipientes: Albúmina humana y cloruro de sodio

Cada vial contiene 50 Unidades, 100 Unidades ó 200 Unidades.

Una unidad de BOTOX® corresponde a la dosis letal media (LD_{50}) intraperitoneal calculada en un ensayo de potencia en ratones. Este método de ensayo es específico para el producto BOTOX® de Allergan. Debido a detalles específicos del método, tales como el vehículo, esquema de dilución y diferentes entre los protocolos de laboratorio de los distintos ensayos deLD_{50} en ratón, las unidades de actividad biológica de BOTOX® no pueden ser comparadas con -no convertidas a- unidades de otras toxinas botulínicas. La actividad específica de BOTOX® es de aproximadamente 20 unidades/nanogramo de complejo proteico de neurotoxina.

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

BOTOX® está indicado para el tratamiento de:

- Blefaroespasmo (incluyendo blefaroespasmo esencial benigno o trastornos del VII nervio craneal) y espasmo hemifacial en pacientes de 12 años o mayores.
- Estrabismo en pacientes de 12 años o mayores.



- Distonía focal (tortícolis espasmódica) en adultos.
- Espasticidad focal.
  - Espasticidad de extremidades superiores e inferiores asociada con parálisis cerebral en niños de 2 años o mayores.
  - Espasticidad de extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos.
  - Espasticidad de extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos
- Disfonía espasmódica.
- Hiperhidrosis focal primaria que interfiere con las actividades cotidianas (hiperhidrosis facial, axilar, palmar y plantar).
- Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga
- En cualquiera de sus formas de manifestación: Idiopática y neurogénica.
- Líneas hiperquinéticas faciales (Ejemplo: arrugas en la parte superior del rostro - incluyendo líneas en la frente, el canto lateral del ojo y glabelares).
- Profilaxis de cefaleas en adultos con migraña crónica (cefaleas por lo menos 15 días al mes de los cuales al menos 8 días son con características de migraña).

5. CONTRAINDICACIONES

BOTOX® está contraindicado:

- En individuos con hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica tipo A o a cualquiera de sus excipientes.
- En presencia de infección en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s)

La inyección de **BOTOX®** para el tratamiento de la incontinencia urinaria debida a la hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga está contraindicado también en:

- Pacientes con infección del tracto urinario
- Pacientes con retención urinaria aguda que no realizan de forma rutinaria una auto-cateterización intermitente limpia (CIC).

6. PRECAUCIONES GENERALES

Intercambiabilidad entre los productos de toxina botulínica:

Las unidades de potencia de BOTOX® son específicos para la preparación y el método de ensayo utilizado, estas unidades no son intercambiables con otras preparaciones de productos de toxina botulínica y, por lo tanto, las unidades de actividad biológica de **BOTOX®** no se pueden comparar ni convertir en unidades de cualquier otro producto de toxina botulínica evaluado con cualquier otro método de ensayo específico.

El uso eficaz y seguro de **BOTOX®** depende del adecuado almacenamiento del producto, de la elección de la dosis adecuada y de la técnica apropiada de reconstitución y administración. La anatomía relevante y



cualquier alteración de la anatomía debido a procedimientos quirúrgicos previos deben ser ponderadas antes de administrar **BOTOX®** y se debe tener cuidado cuando la inyección es en, o cerca de estructuras anatómicas vulnerables. Los efectos adversos graves incluyendo resultados fatales han sido reportados en pacientes que habían recibido tratamiento con **BOTOX®** inyectado directamente en las glándulas salivales, la región buco-linguales o de la faringe, el esófago y el estómago. Algunos pacientes tenían antecedentes de disfagia o debilidad significativa. Neumotórax asociado con el procedimiento de inyección se ha reportado después de la administración de **BOTOX®** cerca del tórax. Se recomienda precaución cuando se inyectan en las proximidades del pulmón, especialmente los ápices.

Se debe tener precaución cuando botox se utiliza en presencia de inflamación en el sitio(s) de la inyección propuesto o cuando exista excesiva debilidad y atrofia en el músculo blanco. Cómo es de esperarse en cualquier procedimiento de una inyección dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, dolor, hinchazón/edema, Infección localizada, sangrado y diagonal o hematomas se han asociado con inyección. Dolor relacionado con la aguja y/o ansiedad han dado lugar a respuestas vasovagales, incluyendo hipotensión transitoria sintomática y síncope.

Reacciones de Hipersensibilidad

Reacciones graves y/o inmediatas de hipersensibilidad (por ejemplo, anafilaxis y enfermedad del suero) han sido reportadas en raras ocasiones, Como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de **BOTOX®** ya sea por sí solo o en conjunto con otros productos asociados con reacciones similares. De presentarse una reacción de esta naturaleza, no se deberán administrar más inyecciones y se deberá instituir una terapia médica apropiada en forma inmediata. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se inyectara **BOTOX®** diluido inapropiadamente en 5 ML de lidocaína Al 1%. El papel causal de **BOTOX®** , de la lidocaína o de ambos no puede ser determinado de manera confiable.

Trastornos Neurológicos Preexistentes

Se deberá tener precaución extrema al administrar **BOTOX®** a pacientes con neuropatías motoras periféricas (p. ej., esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía motora) o con trastornos de la conexión neuromuscular (p. ej., miastenia gravis o síndrome de Lambert-Eaton). Los pacientes con trastornos de la conexión neuromuscular pueden llegar a presentar un incremento del riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos (y disfagia severa y afectación respiratoria) al recibir dosis clínicas típicas de **BOTOX®**. Ha habido casos raros de administración de toxina botulínica a pacientes con trastornos conocidos o no reconocidos de la conexión neuromuscular, en los cuales los pacientes han mostrado sensibilidad extrema a los efectos sistémicos de las dosis clínicas típicas. En algunos de estos casos como la disfagia ha durado varios meses y ha sido necesario colocar un tubo de alimentación gástrica. Al ser expuestos a dosis sumamente elevadas, los



pacientes con trastornos neurológicos (p. ej., parálisis cerebral pediátrica o espasticidad del adulto) también pueden llegar a presentar un aumento del riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos.

Efectos adversos distantes del sitio de inyección

Datos de seguridad obtenidos después de la comercialización para **BOTOX®** y otras toxinas botulínicas aprobadas sugieren que, en ciertos casos, es posible que los efectos de la toxina sean observados más allá del sitio de inyección local. Los síntomas concordantes con el mecanismo de acción de la toxina botulínica han sido reportados horas a semanas después de la inyección y han incluido debilidad muscular, ptosis, diplopía, visión borrosa, debilidad facial, trastornos del habla y la deglución, estreñimiento, neumonía por aspiración, dificultad para respirar y depresión respiratoria. Es probable que el riesgo de presentar síntomas sea mayor en los niños tratados para espasticidad, pero los síntomas también pueden presentarse en pacientes con condiciones y comorbilidades subyacentes que los predispondrían a padecer dichos síntomas, incluyendo a adultos Tratados para espasticidad y otras condiciones, en pacientes que son tratados con dosis elevadas. Las dificultades para tragar y para respirar pueden amenazar la vida y se ha reportado la muerte, aunque no se ha establecido una asociación causal definitiva con **BOTOX®**. Se deberá aconsejar a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata de surgir trastornos de la deglución, del habla o de tipo respiratorio.

Sistema Cardiovascular

Ha habido reportes de eventos adversos que han involucrado al sistema cardiovascular después de la administración de **BOTOX®**, incluyendo arritmia infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular preexistente. Se desconoce la relación exacta de estos eventos con **BOTOX®**.

Crisis convulsivas

Se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes, típicamente en pacientes con predisposición para presentar estos eventos. La relación exacta entre estos eventos y la inyección con **BOTOX®** no ha sido establecida. Los reportes en niños correspondieron predominantemente a pacientes con parálisis cerebral tratados con espasticidad.

Inmunogenicidad

La formación de anticuerpos neutralizantes para la toxina botulínica tipo a puede reducir la efectividad del tratamiento con **BOTOX®** por inactivación de la actividad biológica de la toxina. Los factores críticos para la formación de anticuerpos neutralizantes no han sido bien establecidos. El potencial de formación de anticuerpos puede ser minimizado por la inyección de la dosis efectiva más baja a intervalos lo más largo posibles entre las inyecciones.



Albúmina Humana

Este producto contiene albúmina sérica humana, un derivado de la sangre humana. Con base en procesos eficaces de selección de donadores y manufactura del producto, éste conlleva un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. El riesgo teórico de transmisión de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) También es considerado como extremadamente remoto. Jamás se han identificado casos de transmisión de enfermedades virales y JCD en asociación con la albúmina.

Blefaroespasmo / Espasmo hemifacial

La reducción del parpadeo después de la inyección de **BOTOX®** en el músculo orbicular del ojo puede traer consigo exposición de la córnea, defectos epiteliales persistentes y ulceración de la córnea, especialmente en pacientes con trastornos del nervio craneal VII. Se ha presentado un caso de perforación de la córnea en un ojo afáquico que hizo necesario un injerto de córnea debido a este efecto. Se deberá efectuar una evaluación cuidadosa de la sensación de la córnea en los ojos previamente operados y evitar la inyección en el área del párpado medial inferior para evitar ectropión, así como tratar eficazmente todo defecto epitelial. Puede que esto haga necesario el uso de gotas protectoras, ungüentos o lentes de contacto blandos terapéuticos o el cierre del ojo con un parche y otros medios. Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica, se deberá tener precaución al tratar a pacientes con riesgo de glaucoma por cierre angular, incluyendo pacientes con ángulos anatómicamente estrechos.

Estrabismo

BOTOX® no es eficaz para el estrabismo paralítico crónico excepto para reducir la contractura del antagonista en conjunción con reparación quirúrgica. La eficacia de **BOTOX®** en desviaciones De más de 50 dioptrías de prisma, en el estrabismo restrictivo, en el síndrome de duane con debilidad del recto lateral y en el estrabismo secundario causado por recesión quirúrgica excesiva previa del antagonista es dudosa. Puede que para aumentar la eficacia sea necesario realizar múltiples inyecciones a través del tiempo. Durante la administración de **BOTOX®** para el tratamiento del estrabismo se han presentado hemorragias retrobulbares suficientes para afectar la circulación retiniana como consecuencia de penetraciones de la aguja en la órbita. Se recomienda tener acceso a instrumentos apropiados para examinar y descomprimir la órbita. En adición a lo anterior, se han presentado penetraciones del globo ocular por las agujas. Deberá haber un oftalmoscopio disponible para diagnosticar esta condición.

Puede que la inducción de parálisis en uno o más músculos extraoculares produzca desorientación espacial, visión doble o señalización pasada (“past-pointing”). Puede que el cubrir el ojo afectado alivie estos síntomas.

Distonía

La disfagia es un evento adverso reportado comúnmente después del tratamiento de pacientes con distonía cervical con todos los tipos de toxinas botulínicas. Se deberá informar a los pacientes con distonía cervical



acerca de la posibilidad de experimentar disfagia que puede ser leve, pero podría ser severa. Puede que la disfagia persista por dos a tres semanas después de la inyección, pero se ha reportado una duración de hasta 5 meses después de la inyección. Como consecuencia de la disfagia existe el potencial de que se presente aspiración, disnea y, ocasionalmente, la necesidad de alimentación con tubo. En casos raros se ha reportado disfagia seguida de neumonía por aspiración y muerte.
Puede que las inyecciones en el elevador de la escápula estén asociadas con un aumento del riesgo de infección de las vías respiratorias superiores y disfagia.

La disfagia ha contribuido a una disminución de la ingesta de alimentos y agua que ha traído consigo pérdida de peso y deshidratación. Puede que los pacientes con disfagia subclínica presenten un mayor riesgo de experimentar disfagia más severa después de una inyección de **BOTOX®**.
Puede que el limitar la dosis inyectada en ambos músculos esternocleidomastoideos a menos de 100 unidades reduzca la incidencia de disfagia. Se ha reportado qué los pacientes con menor masa muscular en el cuello o los pacientes que reciben inyecciones bilaterales en los esternocleidomastoideos presentan mayor riesgo de disfagia. La disfagia es atribuible a la difusión localizada de la toxina a la musculatura esofágica.
Se deberá aconsejar a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata de surgir trastornos de la deglución, del habla o de tipo respiratorio.

Espasticidad focal asociada con parálisis cerebral pediátrica y espasticidad focal de las extremidades superiores e inferiores asociadas con evento cerebrovascular en adultos

BOTOX® es un tratamiento de la espasticidad focal que solo ha sido estudiado en asociación con regímenes de atención estándar usuales y no tiene por propósito reemplazar a dichas modalidades de tratamiento. No es probable que **BOTOX ®**sea eficaz para mejorar el rango de movimiento en una articulación afectada por una contractura fija.

Botox no debe utilizarse para el tratamiento de la espasticidad del miembro inferior focal en pacientes adultos post-evento cerebrovascular si no se espera que la reducción del tono muscular para dar como resultado mejoría de la función (por ejemplo, la mejora en la marcha), o mejora de los síntomas (por ejemplo, reducción del dolor), o para facilitar la atención.
Se debe tener precaución al tratar a pacientes adultos con espasticidad posterior al accidente cerebrovascular que pueden estar en mayor riesgo de caída.
BOTOX® se debe utilizar con precaución en el tratamiento de la espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes post-accidente cerebrovascular de edad avanzada con comorbilidad significativa y el tratamiento sólo debe iniciarse si el beneficio se considera superior a los riesgos potenciales.



Ha habido reportes espontáneos raros de muerte —en ocasiones asociadas con neumonía por aspiración— en niños con parálisis cerebral severa después del tratamiento con toxina botulínica. Se deberá tener precaución al tratar a pacientes pediátricos que presenten debilidad neurológica significativa, disfagia o un historial reciente de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

Disfonía espasmódica

En general, el tratamiento de la disfonía espasmódica con inyecciones de **BOTOX®** en pacientes que habrán de someterse a una cirugía electiva que requerirá anestesia general, ya que **BOTOX®** relaja las cuerdas vocales, lo cual potencialmente incrementa el riesgo de aspiración perioperatoria, etc. Se recomienda que este procedimiento sea llevado a cabo por médicos apropiadamente capacitados en instalaciones preparadas para manejar el estridor reflejo [sic] si el mismo llegara a presentarse en asociación con el procedimiento.

Hiperhidrosis Axilar primaria

Los pacientes deberán ser evaluados para detectar potenciales causas de hiperhidrosis secundaria (p. ej. hipertiroidismo o feocromocitoma) a fin de evitar el tratamiento sintomático de la hiperhidrosis sin diagnóstico y/o tratamiento de la enfermedad subyacente.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga: Idiopática

Se deberá tener precaución médica apropiada para realizar una cistoscopia.
En pacientes no caracterizados, el volumen de orina residual posterior a la micción deberá ser evaluado dentro de las 2 semanas posteriores al tratamiento y en forma periódica según sea médicamente apropiado hasta por 12 semanas. Se deberá indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico si se experimentan dificultades relacionadas con la micción, ya que es posible que sea necesaria una cateterización.
Debido al riesgo de retención urinaria, solamente los pacientes que estén dispuestos y/o en condiciones de iniciar un cateterismo (si fuera necesario) se deben considerar para tratamiento.

Hiperactividad del músculo detrusor: Neurogénica

En estos pacientes puede presentarse disreflexia autonómica asociada con el procedimiento con la cual podría hacer necesaria una terapia médica inmediata.

Líneas hiperquinéticas (arrugas en la parte superior del rostro-frente, canto lateral del ojo y glabelares)

La reducción del parpadeo causada por la inyección de **BOTOX®** en el músculo orbicular del ojo puede ocasionar exposición de la córnea, defectos epiteliales persistentes y ulceración de la córnea, especialmente en pacientes con trastornos del VII nervio craneal. Se deberá tener precaución al utilizar tratamiento con



BOTOX® en pacientes con inflamación en el sitio de inyección, asimetría facial pronunciada, ptosis, dermatocalasia excesiva, cicatrices dérmicas profundas o piel sebácea gruesa o en quienes no es posible reducir sustancialmente las líneas glabelares.

Migraña Crónica

Consulte las precauciones anteriores con las cuales incluyen información específica para las inyecciones en cabeza y cuello, ya que los sitios de inyección son similares.

Uso pediátrico y geriátrico

Uso Pediátrico: Ha habido reportes espontáneos raros de muerte en ocasiones asociadas con neumonía por aspiración en niños con parálisis cerebral severa después del tratamiento con toxina botulínica. No se ha establecido una asociación causal con **BOTOX®** en estos casos. Ha habido reportes posteriores a la comercialización sumamente raros de posibles efectos distantes del sitio de inyección en pacientes pediátricos con comorbilidades, predominantemente con parálisis cerebral, quienes recibieron >8 U/kg. Se deberá tener precaución extrema al tratar a pacientes pediátricos con debilidad neurológica significativa, disfagia o historial reciente de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

La seguridad y eficacia de **BOTOX®** no ha sido establecida en niños menores de 2 años para la indicación de parálisis cerebral; en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasmo, espasmo hemifacial, estrabismo, disfonía espasmódica o hiperhidrosis; en pacientes menores de 16 años para la indicación de distonía cervical; ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con evento cerebro vascular, cefaleas en migraña crónica, hiperactividad del músculo detrusor y arrugas en la parte superior del rostro.

Uso Geriátrico: La experiencia clínica con **BOTOX®** no ha identificado diferencias entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes en términos de la respuesta. La selección de la dosis para un paciente de edad avanzada deberá ser cuidadosa, comenzando usualmente en el extremo inferior del rango de dosis.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

Ha habido reportes de astenia, debilidad muscular, mareos y alteración visual después del tratamiento con **BOTOX®** y este último podría hacer que resulte peligroso conducir o utilizar maquinaria.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

No hay datos adecuados sobre el uso de toxina botulínica tipo A en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.



BOTOX® no deberá ser utilizado durante el ambarazo a menos que los beneficios superen claramente a los riesgos potenciales. Si se determina que el uso de **BOTOX®** es necesario durante el embarazo o la paciente se embaraza durante el tratamiento con **BOTOX®**, se le deberá advertir acerca de los riesgos potenciales.

Lactancia

No hay información que indique si **BOTOX®** es o no excretado en la leche materna. No se recomienda utilizar **BOTOX®** durante la lactancia.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

General

En general, las reacciones adversas se presentan dentro de los primeros días posteriores a la inyección y, si bien suelen ser transitorias, pueden llegar a durar varios meses (o más tiempo en casos raros).
La debilidad muscular local representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica en el tejido muscular. Sin embargo, se ha reportado debilidad de los músculos adyacentes y/o de músculos distantes del sitio de inyección.
Tal como cabe esperar para cualquier procedimiento de inyección, ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, edema, eritema, infección localizada, sangrado y formación de hematomas en asociación con inyección. El dolor y/o ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido sintomática transitoria y síncope.

Reacciones adversas - frecuencia por indicación

Se proporciona la frecuencia de reacciones adversas documentada durante los estudios clínicos para cada indicación. La frecuencia es definida de la siguiente manera: muy comunes (11/10), comunes (*1/100, <1/10), poco comunes (*1/1,000, <1/100) raros (11/10,000, <1/1,000) y muy raros (<1/10,000).

Blefaroespasmo / espasmo hemifacial

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de estudios clínicos controlados y de estudios abiertos que incluyeron a 1732 pacientes tratados con **BOTOX®**. Se reportaron las siguientes reacciones adversas:

Trastornos del sistema nervioso

Poco comunes: Mareos, parálisis facial

Trastornos oculares

Muy comunes: Ptosis del párpado

Comunes: Queratitis punteada, lagoftalmos, ojo seco, fotofobia, irritación ocular, aumento del lagrimeo

Poco comunes: Queratitis, ectropión, diplopía, entropión, visión borrosa

Raros: Edema de los párpados

Muy raros: Queratitis ulcerativa, defecto epitelial corneal, perforación corneal



Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos

Comunes: Equimosis

Poco comunes: Sarpullido

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Poco comunes: Fatiga

Estrabismo

En los datos de seguridad recopilados a partir de estudios clínicos controlados, los cuales incluyeron a aproximadamente 2058 pacientes tratados con BOTOX®, se reportaron las siguientes reacciones adversas:

Trastornos oculares

Muy comunes: Ptosis del párpado, trastorno del movimiento ocular

Poco comunes: Hemorragias retrobulbares oculares, penetración en el ojo, pupila de Holmes-Adie Raros: Hemorragia vítrea

Distonía

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de un estudio doble ciego controlado con placebo que incluyó a 231 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas:

Infecciones

Comunes: Rinitis, infección del tracto respiratorio superior

Trastornos del sistema nervioso

Comunes: Mareos, hipertonía, hipoestesia, somnolencia, cefalea

Trastornos oculares

Poco comunes: Diplopía, ptosis del párpado

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco comunes: Disnea

Trastornos gastrointestinales

Muy comunes: Disfagia

Comunes: boca seca y náuseas

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy comunes: debilidad muscular

Comunes: Rigidez musculoesquelética

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Muy comunes: Dolor

Comunes: Astenia, malestar, enfermedad tipo influenza

Poco comunes: Pirexia



Parálisis cerebral pediátrica

Espasticidad de las extremidades superiores

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en 74 niños tratados para espasticidad de las extremidades superiores:

Infecciones

Comunes: Influenza, neumonía

Trastornos del sistema nervioso

Comunes: Torpeza, hipoquinesia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Comunes: Debilidad muscular, espasmos musculares, dedo en gatillo

Trastornos renales y urinarios

Comunes: Polaquiuria

Trastornos gastrointestinales

Comunes: Vómito

Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos

Comunes: Dislocación de articulación, caída, contusión

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Muy comunes: Molestia en el sitio de inyección

Comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección

Espasticidad de las extremidades inferiores

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo y de un estudio de extensión abierto, los cuales incluyeron a aproximadamente 304 pacientes tratados con **BOTOX®**:

Infecciones

Muy comunes: Infección viral, infección del oído

Trastornos del sistema nervioso

Comunes: Somnolencia, alteración de la marcha, parestesia

Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos

Comunes: Sarpullido

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Comunes: Mialgia, debilidad muscular, dolor en extremidad

Trastornos renales y urinarios

Comunes: Incontinencia urinaria

Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos

Comunes: Caída



Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Comunes: Malestar, dolor en el sitio de inyección, asteni

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con evento cerebrovascular en adultos

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos que incluyeron a 339 pacientes tratados con **BOTOX®**:

Trastornos del sistema nervioso

Comunes: Hipertonía

Poco comunes: Hipoestesia, cefalea, parestesia

Trastornos vasculares

Poco comunes: Hipotensión ortostática

Trastornos gastrointestinales

Poco comunes: Náuseas

Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos

Comunes: Equimosis

Poco comunes: Dermatitis, prurito, sarpullido

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Comunes: Debilidad muscular, dolor en extremidad

Poco comunes: Artralgia, bursitis

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Comunes: Dolor en el sitio de inyección, pirexia, enfermedad similar a influenza

Poco comunes: Astenia, dolor, hipersensibilidad en el sitio de inyección, malestar

Espasticidad focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas por >1% de los pacientes tratados con **BOTOX®** y más frecuentes que en los pacientes tratados con placebo en adultos con espasticidad de las extremidades inferiores, en estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo, se enumeran a continuación.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: edema periférico

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: artralgia, rigidez músculo esquelética

La piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Rash

No se observó ningún cambio en el perfil global de seguridad con la administración repetida.



Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas por >1% de los pacientes tratados con **BOTOX®** y más frecuentes que en los pacientes tratados con placebo en los ensayos clínicos doble ciego controlado con placebo realizados con espasticidad de extremidades inferiores para adultos se enumeran a continuación.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: edema periférico

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Común: artralgia

No se observó ningún cambio en el perfil global de seguridad con la administración repetida.

Disfonía espasmódica

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados A partir de los estudios clínicos sobre tratamiento con **BOTOX®**:

Trastornos del sistema nervioso

Muy comunes: Disfonía

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Comunes: Aspiración, estridor

Poco comunes: Tos

Trastornos gastrointestinales

Muy comunes: Disfagia

Poco comunes: Náuseas

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Comunes: Dolor

Poco comunes: Enfermedad similar a influenza

Hiperhidrosis axilar primaria

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos, los cuales incluyeron a 397 pacientes tratados con **BOTOX®**:

Trastornos del sistema nervioso

Comunes: Cefalea, parestesia

Trastornos vasculares

Comunes: rubor

Trastornos gastrointestinales

Comunes: Náusea

Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos

Comunes: Hiperhidrosis, olor anormal de la piel, prurito, nódulo subcutáneo, alopecia



Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Común: Dolor en extremidad

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Muy comunes: Dolor en el sitio de inyección

Comunes: Dolor, edema en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección, astenia

Nota: se reporta un incremento de la sudoración no axilar en 4.5% de los pacientes dentro del mes posterior a la inyección sin que se observará un patrón en lo que se refiere a los sitios anatómicos afectados. Se observó una resolución en aproximadamente 30% de los pacientes dentro de un período de 4 meses.

En un estudio abierto de **BOTOX®** (50 U por axila) en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad (N=144), los eventos adversos más comunes (reportados en >3% de los pacientes) Incluyeron los de amigdalitis (3.5%), nasofaringitis (4.9%) e infección del tracto respiratorio superior (21.5%). Las reacciones adversas de dolor en el sitio de inyección de hiperhidrosis fueron reportadas en los pacientes cada una. El perfil de seguridad de **BOTOX®** para el tratamiento de la hiperhidrosis en adolescentes fue similar al observado en la población adulta.

Hiperactividad del músculo detrusor: Idiopática

Se reportaron las siguientes tasas en los estudios Fase 3, pivotal, doble ciego controlado con placebo, con **BOTOX®** 100 unidades durante el ciclo de tratamiento completo de los ensayos clínicos:

Infecciones

Muy comunes: Infección del tracto urinario

Común: Bacteriuria

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes: disuria

Frecuentes: retención urinaria, polaquiuria

Investigación:

Común: volumen de orina residual*

*PVR elevador que no requieren cateterismo

Las reacciones adversas relacionadas con el procedimiento que se produjeron con una frecuencia común fueron disuria y hematuria. Se inició cateterización en 6.5% después de tratamiento con **BOTOX®** 100 unidades contra 0.4% en el grupo de placebo.

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



Hiperactividad del músculo detrusor: Neurogénica

Se reportaron las siguientes tasas en los estudios doble ciego sobre **BOTOX®** (200 U) durante el ciclo de tratamiento completo (duración mediana de la exposición: 44 semanas) de los estudios clínicos controlados con placebo:

Infecciones

Muy comunes: Infección del tracto urinario

Trastornos psiquiátricos

Comunes: Insomnio

Trastornos gastrointestinales

Comunes: Estreñimiento

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Comunes: Debilidad muscular, espasmo muscular

Trastornos renales y urinarios

Muy comunes: Retención urinaria

Comunes: Hematuria*, disuria*, divertículo de la vejiga

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Comunes: Fatiga, alteriación de la marcha

Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos

Comunes: Disreflexia autonómica*, caída

*Reacciones adversas relacionadas con procedimientos

No se observó un cambio del perfil de seguridad general con administración de dosis repetidas.
No se observó una diferencia de la tasa anualizada de exacerbaciones de MS (número de eventos de exacerbación de MS por año-paciente) (**BOTOX®** = 0.23, placebo = 0.20) En los pacientes con MS enrolados en los estudios esenciales.
De los pacientes sin cateterización en la línea basal antes del tratamiento, de inicio cateterización en 38.9% después del tratamiento con **BOTOX®** (200 U) en comparación con 17.3 % con el placebo.

Se realiza un estudio doble ciego, controlado con placebo y posterior a la aprobación de **BOTOX®** en pacientes con esclerosis múltiple (EM) con incontinencia urinaria debido a la hiperactividad del detrusor neurogénica. Estos pacientes no fueron manejados adecuadamente con al menos un agente anticolinérgico y no cateterizaron al inicio del estudio. La lista a continuación presenta las reacciones adversas informadas con más frecuencia durante el ciclo de tratamiento completo (duración media de 51 semanas de exposición).

Infecciones

Muy frecuente: Infección del tracto urinario, bacteriuria



Trastornos renales y urinarios

Muy común: retención urinaria

Frecuente: disuria

Investigación:

Muy común: volumen de orina residual*

*PVR elevador que no requieren cateterismo

Las reacciones adversas relacionadas con el procedimiento que ocurrieron con una frecuencia común fueron disuria y hematuria.

No se observó una diferencia de la tasa anualizada de exacerbaciones de EM (es decir, número de eventos de exacerbación de MS por paciente-año) (**BOTOX®** = 0, placebo = 0,07).
La cateterización se inició en el 15.2% de los pacientes luego del tratamiento con **BOTOX®** 100 U versus el 2.6% en el placebo.

Líneas faciales hiperquinética (arrugas en la parte superior del rostro incluyendo líneas en la frente, en el canto lateral del ojo y glabelares)

Líneas glabelares

se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados A partir de dos estudios doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo que incluyeron a 405 pacientes tratados con **BOTOX®**:

Trastornos del sistema nervioso

Comunes: Cefalea, parestesia

Trastornos oculares

Comunes: Ptosis del párpado

Trastornos gastrointestinales

Comunes: Náuseas

Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos

Comunes: Eritema, piel reseca

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Comunes: Debilidad muscular

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Comunes: Dolor facial, edema en el sitio de inyección, equimosis, dolor en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección.



Frente

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos sobre tratamiento con **BOTOX®**:

Trastornos del sistema nervioso

Muy comunes: cefalea

Trastornos oculares

Muy comunes: edema de los párpados

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Muy comunes: formación de hematomas en el sitio de inyección, prurito en el sitio de aplicación, dolor facial

Canto lateral de los ojos

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos sobre tratamiento con **BOTOX®**:

Trastornos del sistema nervioso

Comunes: cefalea

Trastornos oculares

Comunes: Ptosis del párpado

Raros: Diplopía

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raros: Debilidad muscular

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Muy comunes: formación de hematomas en el sitio de inyección

Comunes: dolor facial

Migraña Crónica

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de dos estudios doble ciego controlados con placebo que incluyeron a 687 pacientes tratados con **BOTOX®**. Se reportaron las siguientes reacciones adversas:

Trastornos del sistema nervioso

Comunes: Cefalea, migraña, paresia facial

Trastornos oculares

Comunes: Ptosis del párpado

Trastornos gastrointestinales

Poco comunes: Disfagia

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Comunes: dolor en el sitio de inyección



Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos

Comunes: Prurito, sarpullido

Poco comunes: Dolor de la piel

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Comunes: Dolor del cuello, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular, mialgia, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, tensión muscular

Poco comunes: Dolor en la mandíbula

Se reportó migraña (incluyendo empeoramiento de migraña) en 3.8% de los pacientes tratados con **BOTOX®** y 2.6% de quienes recibieron un placebo, típicamente dentro del primer mes posterior al tratamiento. Estas acciones no volvieron a presentarse en forma constante con los ciclos de tratamiento subsecuentes y la incidencia general disminuyó con las repeticiones del tratamiento. La tasa de descontinuaciones es debidas a eventos adversos en estos estudios de Fase 3 fue de 3.8% con **BOTOX®** versus 1.2% con placebo.

Experiencia posterior a la comercialización

Ha habido reportes espontáneos raros de muerte -en ocasiones asociada con disfagia, neumonía y/o alguna otra debilidad significativa- después del tratamiento con **BOTOX®** .

Reacciones graves e inmediatas de hipersensibilidad (por ejemplo, anafilaxis y enfermedad del suero) han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de **BOTOX®** ya sea por sí solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara **BOTOX®** diluido inapropiadamente en 5 ML de lidocaína al 1%. El papel causal de **BOTOX®** , de la lidocaína o de ambos no puede ser determinado de manera confiable.

En adición a lo anterior, habido reportes de eventos adversos relacionados con el sistema cardiovascular (incluyendo arritmia infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal) después de tratamiento con **BOTOX®** . Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular.

También se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes después del tratamiento con **BOTOX®**, típicamente en pacientes con predisposición para sufrir estos eventos. Se ha reportado glaucoma por cierre angular en muy raras ocasiones después de tratamiento con **BOTOX®** para blefaroespasmo.

Se ha reportado lagoftalmos seguido de la inyección de **BOTOX®** en líneas glabelares.



La siguiente lista incluye reacciones medicamentosas adversas u otros eventos adversos médicamente relevantes que han sido reportados desde que el fármaco fue comercializado: denervación/atrofia muscular, depresión respiratoria y/o insuficiencia respiratoria (indicaciones no cosméticas), disnea y neumonía por aspiración (indicaciones no cosméticas), disartria, disfonía, boca seca, estrabismo, neuropatía periférica, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito, pirexia, anorexia, visión borrosa, alteración visual, hipoacusia, tinnitus, vértigo, parálisis facial, paresia facial, plexopatía braquial, radiculopatía, síncope, hipoestesia, malestar, mialgia, miastenia grave, parestesia, sarpullido, eritema multiforme, prurito, dermatitis, psoriasiforme, hiperhidrosis y alopecia, incluyendo madarosis, ojo seco y espasmos musculares localizados/contracciones musculares involuntarias.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

En teoría, el efecto de la toxina botulínica tipo A podría ser potenciado por los antibióticos aminoglucósidos o por otros fármacos productos medicinales que interfieren con la transmisión neuromuscular (p. ej., agentes bloqueadores neuromusculares).
No se han realizado pruebas específicas para establecer la posibilidad de interacción clínica con otros fármacos. No se han reportado interacciones medicamentosas de significancia clínica.
El efecto de la administración de diferentes serotipos de neurotoxina botulínica al mismo tiempo o con pocos meses de separación uno respecto al otro es desconocido. Puede que la debilidad descriptiva se vea exacerbada por la administración de una toxina botulínica antes de que los efectos de otra toxina botulínica administrada previamente se hayan resuelto.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

No se encontró que **BOTOX®** puede ser selectivamente tóxico para el embrión y el feto en ninguna de las especies investigadas. Los niveles que produjeron efectos maternos en tales especies fueron iguales o menores que los niveles que indujeron efectos fetales, lo cual indica ausencia de fetal selectiva.

Los efectos maternos observados con tal dosis se debieron sobre todo a las acciones farmacológicas anticipadas de **BOTOX®**. Los efectos sobre el desarrollo (disminución del peso corporal, osificación retardada) en fetos de ratón, rata y conejo fueron observados con dosis que variaron entre 0.5 y 16 unidades/kg dependiendo del esquema de inyecciones (diarias o periódicas). No sé observaron malformaciones macroscópicas externas, de los tejidos blandos o del esqueleto que estuviesen relacionadas con el fármaco en fetos de ratón, rata o conejo con las dosis más elevadas investigadas en los estudios definitivos.

Se llevaron a cabo los siguientes estudios de seguridad preclínica para **BOTOX®**: toxicidad aguda, toxicidad con inyecciones repetidas, tolerancia local, mutagenicidad, antigenicidad y compatibilidad con sangre



humana. Estos estudios no señalaron un peligro especial para los seres humanos a los niveles de dosis clínicamente relevantes. La LD_{50} intramuscular publicada para monos jóvenes es de 39 unidades/kg.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: subcutánea / intramuscular / intradérmica

BOTOX® solo deberá ser administrado por médicos con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento de pacientes y en el uso del equipo necesario. Los niveles de dosis óptimos y el número de sitios de inyección por músculo no han sido establecidos para todas las indicaciones. La dosis exacta y el número de sitios de inyección deberán ser determinados de acuerdo con las necesidades del paciente con base en el tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, en la severidad de la enfermedad, en la presencia de debilidad muscular local, en la respuesta al tratamiento previo y en la condición médica del paciente.
Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la administración inicial en un paciente sin experiencia previa de tratamiento (exceptuando las indicaciones estéticas) deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. Si ello es necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en tratamiento subsecuentes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada.

En general, **BOTOX®** no deberá ser inyectado con una frecuencia que exceda un tratamiento cada tres meses. Se deben seguir la indicación de dosis específica y recomendaciones de administración. Si bien no hay datos disponibles derivados de estudios clínicos controlados acerca del tratamiento concurrente de múltiples indicaciones, en general, como consideración práctica al tratar a pacientes adultos -incluyendo el tratamiento para múltiples indicaciones- la dosis acumulativa máxima no deberá exceder 400 unidades en un intervalo de 3 meses.[i] En el tratamiento de pacientes pediátricos, en general, la dosis acumulativa máxima no deberá exceder 8 U/kg (300 unidades como máximo) en un intervalo de 3 meses, el que sea más bajo.

Los resultados clínicos (incluyendo los riesgos) para dosis más elevadas en los diferentes grupos de edad no han sido establecidos cabalmente.

El término de "unidad" en el cual se basa la dosis es una medición específica de la actividad de la toxina que es propia de la formulación de toxina botulínica tipo A de Allergan. Por lo tanto, las unidades utilizadas para describir la actividad de **BOTOX®** son diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las unidades representativas de la actividad de **BOTOX®** no son intercambiables con las unidades de otros productos.
Las dosis para los pacientes mayores de 65 años son las mismas que para los adultos más jóvenes. La administración inicial deberá comenzar con la dosis más baja recomendada para la indicación específica.



La seguridad y la eficacia de **BOTOX®** no han sido establecidas en niños menores de 2 años para la indicación de parálisis cerebral, en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasmo, espasmo hemifacial, estrabismo, disfonía espasmódica o hiperhidrosis, en pacientes menores de 16 años para la indicación de distonía cervical y en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores (tobillo) asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga o arrugas en la parte superior del rostro.

Blefaroespasmo

La dosis recomendada inicial es de 1.25 a 2.5 unidades (volumen de 0.05 ml a 0.1ml en cada sitio) inyectadas en el orbicular medial y lateral del párpado superior y en el orbicular lateral del párpado inferior. Puede que el evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior reduzca la incidencia de ptosis del párpado. Puede que el evitar la inyección en el párpado inferior medial (reduciendo así la difusión oblicuo inferior) reduzca la incidencia de diplopía. Puede presentarse equimosis con facilidad en los tejidos blandos de los párpados. Ello puede ser aminorado aplicando presión ligera al sitio de inyección inmediatamente después de la administración.

En general, el efecto inicial de las inyecciones es observado dentro de 3 días y el efecto pico es alcanzado una a 2 semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente 3 meses, una vez transcurridos los cuales el procedimiento puede ser repetido según sea necesario.

La dosis inicial no deberá exceder 25 unidades por ojo. En las sesiones de tratamiento sucesivas, la dosis puede ser incrementada al doble en comparación con la dosis administrada previamente si se considera que la respuesta al tratamiento inicial fue insuficiente (definida como un efecto que dura menos de dos meses). Sin embargo, en la mayoría de las situaciones parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 unidades por sitio.

En general, la dosis acumulativa de **BOTOX®** para el tratamiento del blefaroespasmo no deberá exceder 200 unidades en un período de 2 meses.

Espasmo hemifacial

Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del VII nervio craneal deberán ser tratados como los pacientes con blefaroespasmo unilateral, inyectándose otros músculos faciales afectados (corrugador, cigomático mayor, orbicular de la boca) según sea necesario.
En general, la dosis acumulativa de **BOTOX®** para el tratamiento de espasmo hemifacial no deberá exceder 200 unidades en un período de 2 meses.



Estrabismo

BOTOX® al ser inyectado en los músculos extraoculares, siendo necesaria orientación electromiográfica. Para preparar el ojo para una inyección de **BOTOX®** , se recomienda la administración de varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular varios minutos antes de la inyección. Dosis inicial es: utilícese dosis más bajas para el tratamiento de desviaciones leves y dosis más elevadas para desviaciones más pronunciadas.
Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1.25 a 2.5 unidades (0.05 a 0.10 ml) en cualquier músculo individual dado.
Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2.5 a 5 unidades (0.10 a 0.20 ml) en cualquier músculo individual dado.
Para parálisis del nervio craneal se persiste durante un mes o má:s 1.25 a 2.25 unidades (0.05 a 0.10 ml) en el recto medial

La dosis inicial es de **BOTOX®** diluido suelen inducir parálisis de los músculos inyectados una a 2 semanas después de la inyección. La intensidad de la parálisis se incrementa durante la primera semana.

La parálisis dura 2 a 6 semanas y se resuelve gradualmente a lo largo de un período similar. Las correcciones excesivas de más de 6 meses de duración han sido raras.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados necesitará dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo después de la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como restricciones o desviaciones grandes o a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación.

Se recomienda que los pacientes sean reexaminados 7-14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de la dosis en cuestión.

Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis adecuadas del músculo diana deberán ser comparables a la dosis inicial. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo diana pueden ser incrementadas hasta dos veces en comparación con la dosis administrada previamente. No se deberán administrar nuevas inyecciones hasta que los efectos de la dosis anterior hayan desaparecido, como la evidencia el retorno de la función del músculo inyectado y de los músculos adyacentes.

La dosis máxima recomendada en forma de una inyección única para cualquier músculo individual dado es de 25 unidades. El volumen recomendado de inyección de **BOTOX®** para el tratamiento del estrabismo es de 0.05 ml a 0.15 ml por músculo.



Distonía

El tratamiento de la distonía cervical puede incluir, aunque sin limitarse a, la inyección de **BOTOX®** en el músculo esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, los escalenos, el esplenio de la cabeza, el semiespinal, el longísimo y/o el trapecio o trapecios. En caso de haber cualquier dificultad para aislar los músculos individuales, las inyecciones deberán ser realizadas por un médico experimentado empleando asistencia electromiográfica.

En un estudio clínico controlado, las dosis variaron entre 95 y 360 unidades (con una media aproximada de 240 unidades). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa de tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 unidades en un sitio individual dado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 unidades o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo.

Por lo general, la mejoría clínica suele tener lugar dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. El beneficio clínico máximo suele presentarse antes de que transcurran 6 semanas después de la inyección. No se recomienda que los intervalos de tratamiento sean menores de 2 meses la duración del efecto benéfico reportada en estudios clínicos han mostrado una variación sustancial (de 2 a 32 semanas) y típicamente ácido de 12 a 16 semanas aproximadamente.
En general, la dosis acumulativa máxima para distonía cervical no deberá exceder 360 unidades en un intervalo de 3 meses.

Espasticidad

Espasticidad focal en niños de ≥2 años de edad

La identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad deberá ser realizada antes de la inyección de **BOTOX®**. Es necesario un examen clínico para evaluar a los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica aumente la precisión de las inyecciones de **BOTOX®**.

En el tratamiento de pacientes pediátricos, la dosis acumulativa máxima en un intervalo de 3 meses generalmente no debe exceder 8.0 U/kg de peso corporal o 300U, lo que sea menor.

En estudios clínicos para el tratamiento de espasticidad de miembros superiores, la dosis por músculo varió entre 0.5 y 2.0 unidades/kg de peso corporal en las extremidades superiores por sesión. La dosis total varió entre 3.0 y 8.0 unidades/kg de peso corporal (y no excedió 300 unidades divididas entre los músculos seleccionados) en una sesión de tratamiento dada.



En estudios clínicos para tratamiento de deformidad de pie equino, la dosis por músculo varió entre 2.0 y 4.0 unidades/kg de peso corporal en las extremidades inferiores por sesión de tratamiento. La dosis total es de hasta 4 unidades/kg de peso corporal o 200 unidades (la que sea menor) dividida entre 1-2 sitios en las cabezas medial y lateral de gastrocnemio de una o ambas piernas en cualquier sesión de tratamiento. Puede que, después de la inyección inicial en el músculo gastrocnemio, sea necesario considerar involucrar al tibial anterior o al tibial posterior para una mejoría adicional de la posición del pie al golpear el talón y al permanecer de pie. La siguiente tabla busca proporcionar lineamientos de dosificación para la inyección de **BOTOX®** en el tratamiento de la espasticidad focal en niños de 2 años y mayores.

Músculos de extremidad superior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Bíceps	0.5 - 2.0	2-4 sitios
Braquial	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Braquiorradial	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor radial del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador redondo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador cuadrado	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor profundo de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor superficial de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor largo del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor corto del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Oponente del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Aductor del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio

Músculos de extremidad inferior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Aductores de la cadera (aductor largo, aductor corto, aductor magno, isquiotibiales mediales)	4.0	2 sitios
Gastrocnemio, medial	2.0	1-2 sitios
Gastrocnemio, lateral	2.0	1-2 sitios

Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deberán administrar nuevas dosis cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido, pero típicamente la frecuencia de inyección no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede hacer necesarios ajustes en la dosis de **BOTOX®** y en los músculos a inyectar.



Espasticidad focal en las extremidades superiores asociada con evento cerebrovascular en adultos
En estudios clínicos controlados y abiertos se utilizaron las siguientes dosis para los músculos individuales (dosis máxima total de 400 unidades por sesión de tratamiento):

Músculo	Dosis Total; Número de sitios
Bíceps	100-200 unidades; 1 a 4 sitios
Flexor profundo de los dedos	15-50 unidades; 1 a 2 sitios
Flexor superficial de los dedos	15-50 unidades; 1 a 2 sitios
Flexor radial del carpo	15-60 unidades; 1 a 2 sitios
Flexor ulnar del carpo	10-50 unidades; 1 a 2 sitios
Aductor del pulgar	20 unidades; 1 a 2 sitios
Flexor largo del pulgar	20 unidades; 1 a 2 sitios

En estudios clínicos controlados y no controlados (abiertos) se administraron dosis que usualmente variaron entre 200 y 240 unidades en los músculos flexores de la muñeca (las cuales fueron divididas entre los músculos seleccionados) en una sesión de tratamiento dada.
En estudios clínicos controlados como la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas como observándose por lo general el efecto pico dentro de un período de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular hubo disminuido. Los pacientes en cuestión recibieron hasta cuatro inyecciones con una dosis acumulativa máxima de 960 unidades a lo largo de 54 semanas. Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la inyección pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de **BOTOX®** y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis más baja que sea eficaz.

Espasticidad de extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos

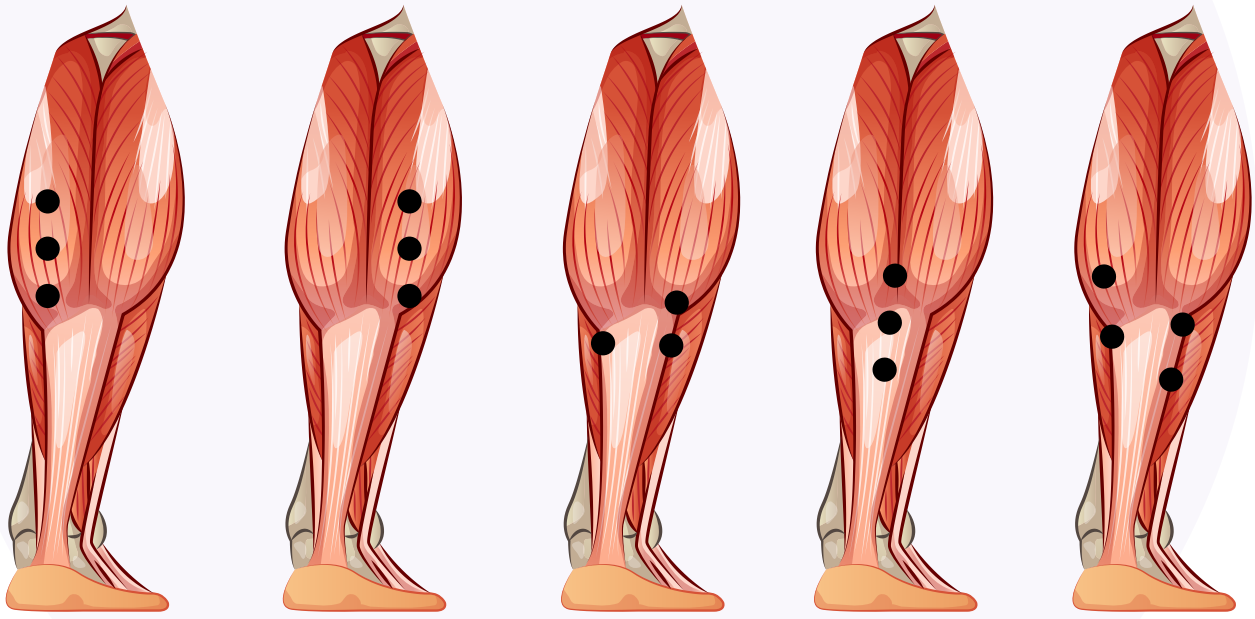
La dosis recomendada para el tratamiento de espasticidad de las extremidades inferiores de adultos que implica el tobillo y los dedos es de 300 unidades divididas entre hasta 5 músculos (gastrocnemio, sóleo, tibial posterior, flexor largo del dedo gordo y flexor largo de los dedos) (ver tabla debajo).
Si se considera apropiado por el médico tratante, del tratamiento repetido con **BOTOX®** se puede administrar cuando el efecto de una inyección previa ha disminuido, pero en general no antes de 12 semanas después de la inyección previa.



Dosis de **BOTOX®** por músculo para Espasticidad de Extremidades Inferiores en Adultos

Músculo	Dosis recomendada Dosis Total; Número de sitios
Gastrocnemio	
Cabeza medial	75 unidades; 3 sitios
Cabeza lateral	75 unidades; 3 sitios
Sóleo	75 unidades; 3 sitios
Tibia posterior	75 unidades; 3 sitios
Flexor largo Hallucis	50 unidades; 2 sitios
Flexos largo digitorum	50 unidades; 2 sitios

Figura: Sitio de inyección para espasticidad de extremidades inferiores en adultos.



Cabezal medial del gastrocnemio | **Cabezal lateral del gastrocnemio** | **Sóleo** | **Tibial posterior** | **Flexor digitorum largo y Flexor hallucis largo**

Disfonía espasmódica

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con Teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 unidades en un volumen de 0.1ml inyectado en cada músculo tiroaritenoideo. En los tratamientos subsecuentes, la dosis puede ser ajustada alterando la concentración de acuerdo con los requisitos del paciente y con la respuesta a la terapia previa. Puede que en ocasiones un paciente necesite hasta 3 unidades por cuerda vocal. Sin embargo, con el paso



de los años de tratamiento, muchos pacientes han reducido su dosis hasta una dosis tan baja como 0.2 unidades por músculo tiroaritenoideo.
Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 unidades de **BOTOX®** unilateralmente en un músculo cricoaritenoideo posterior a través de un abordaje transcricoideo, supracricoideo o retrocricoideo lateral.

La inyección suele ser administrada con el paciente en posición supina y con una almohada pequeña colocada bajo los hombros para mejorar la exposición laríngea. Para la disfonía espasmódica doctora se identifican los puntos de referencia de la superficie laríngea, incluyendo el cartílago tiroides y cricoides, y en particular el pequeño hueco de la membrana cricotiroidea. La identificación precisa de los puntos de referencia es una parte crítica de este procedimiento y puede llegar a resultar difícil en los individuos con cuello grueso.

También para el tratamiento de la disfonía espasmódica aductora, la aguja de registro MG avanzada en la línea media a través de la membrana cricotiroidea, dirigiendo la aguja en dirección rostral y con un ángulo aproximado de 30° en dirección lateral hacia el músculo tiroaritenoideo designado. Para un procedimiento bilateral con la aguja es redirigida hacia el músculo contralateral correspondiente. Una vez dentro del músculo como a la actividad electromiográfica de inserción es audible y la colocación puede ser confirmada pidiendo al paciente que articule una "e". Una vez confirmada la colocación de la aguja se inyecta la cantidad deseada de **BOTOX®** en un volumen de 0.1ml (por lo general sin exceder las 5 unidades).

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis.

Típicamente se elige al músculo cricoaritenoideo posterior (PCA) del lado más activo para la terapia. Se deberá utilizar un abordaje retrocricoideo en el cual la aguja de inyección, la cual contiene entre 2 y 5 unidades de **BOTOX®** en un volumen de 0.1ml, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del cartílago cricoides para posicionarla detrás de la laringe. La laringe puede ser rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia EMG característico. A continuación se efectúa la inyección de **BOTOX®** . Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento dada es realizada a través de una revisión endoscópica previa.

Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil.



Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo cricotiroideo -la cual también puede ser evaluada por EMG- y posiblemente se beneficiará de inyecciones suplementarias en dicho músculo.
Por lo general, el efecto pico es observado dentro de los 7 días posteriores a una inyección.

Hiperhidrosis

Hiperhidrosis axilar

La dosis inicial recomendada de 50 unidades de **BOTOX®** es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2ml distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-2cm entre sí dentro del áre hiperhidrótica de cada axila. El área hiperhidrótica puede ser definida utilizando técnicas de tinción estándar, por ejemplo, la prueba yodo-almidón Minor. **BOTOX®** es constituido con solución salina al 0.9% libre de conservadores (100 unidades/4ml). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un ángulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado se quede dentro de la dermis. Por lo general, la mejoría clínica suele presentarse dentro de la primera semana posterior a la inyección.

La duración mediana de la respuesta después de tratamientos repetidos (hasta 4 tratamientos en pacientes tratados con 50 unidades de **BOTOX®**) fue de 6-8 meses. Es posible administrar una nueva inyección de **BOTOX®** cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido y el médico tratante lo considere necesario. Las inyecciones no deberán ser repetidas con una frecuencia que exceda un tratamiento cada dos meses.

Hiperhidrosis palmar

Las inyecciones palmares pueden ser dolorosas para algunos pacientes. La anestesia utilizada en los estudios preliminares abiertos publicados consistió en una crema anestésica tópica o en anestesia local (por ejemplo, para bloquear los nervios cubital y mediano).
El área que será inyectada debe ser definida utilizando técnicas de tinción estándar, por ejemplo, la prueba de yodo-almidón de Minor.
BOTOX® es reconstituido con una solución salina estéril al 0.9% libre de conservadores (100 U/5.0 ml).
Utilizando una aguja calibre 30, se inyectan 2 unidades de **BOTOX®** intradérmicamente en cada sitio de la palma, distribuyéndose los sitios de inyección uniformemente con una separación aproximada de 1-2 cm entre sí dentro del área hiperhidrótica.
En publicaciones derivadas de estudios preliminares abiertos, se reportaron dosis que variaron entre 50 y 150 unidades por palma aproximadamente. La dosis total por palma puede ser modificada con base en el tamaño de la mano.



Se recomienda efectuar inyecciones intradérmicas. Puede que las inyecciones más profundas -aparte de las llamadas elecciones subdérmicas- incrementan el riesgo de debilidad muscular. No se recomienda el uso de dispositivos presurizados sin agujas (por ejemplo, Dermojet®, Robins Instrument, Inc.) ya que los mismos pueden reducir la eficacia y causar efectos colaterales, por ejemplo, hematomas y/o daños a los nervios locales. Se deberán administrar nuevas inyecciones para la hiperhidrosis palmar una vez que los efectos de las inyecciones anteriores disminuyan. En los estudios publicados, los pacientes reportaron una duración mínima del efecto de 3 meses.

Disfunción de la vejiga

Los pacientes no deberán presentar una infección del tracto urinario antes del tratamiento. Se deberán administrar antibióticos profilácticos 1-3 días antes del tratamiento, en el día del tratamiento y 1-3 días después del tratamiento.
Generalmente se recomienda que los pacientes discontinúen en la terapia antiplaquetaria al menos 3 días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes en terapia anticoagulante necesitan ser manejados apropiadamente para disminuir el riesgo de sangrado.

• Hiperactividad del músculo detrusor: Idiopática

Es posible utilizar una instilación intravesical de un anestésico local diluido (con o sin sedación) antes de la inyección de conformidad con la práctica local seguida en el sitio. Si se lleva a cabo una instilación de un anestésico local, la vejiga deberá ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección. La dosis recomendada es de 100 unidades de **BOTOX®** para Vejiga Hiperactiva Idiopática. La dilución recomendada es 100U / 10 ml con solución salina al 0.9% sin conservadores. Deseche la solución salina no utilizada.

Se inyecta **BOTOX®** (100 Units/10 ml) reconstituido en el músculo detrusor a través de un cistoscopio flexible o rígido, evitando el trigono y la base. La vejiga debe ser instilada con solución salina suficiente para lograr una visualización adecuada para las inyecciones, pero el exceso de distensión se debe evitar.

La aguja de inyección debe llenarse (imprimarse) con aproximadamente 1 ml de **BOTOX®** reconstituido antes del inicio de las inyecciones (según la longitud de la aguja) para eliminar el aire.
Se debe insertar la aguja de aproximadamente 2 mm en el músculo detrusor, y 20 inyecciones de 0.5 ml cada una (10 ml de volumen total) deben estar separada por aproximadamente 1 cm de distancia (ver figura). Para la inyección final, aproximadamente 1 ml de solución salina normal estéril debe inyectarse, de esta forma la dosis completa es administrada. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga deberá ser drenada, así el paciente pueda demostrar su habilidad de vaciar antes de dejar la clínica, deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que ocurra un vaciamiento espontáneo.



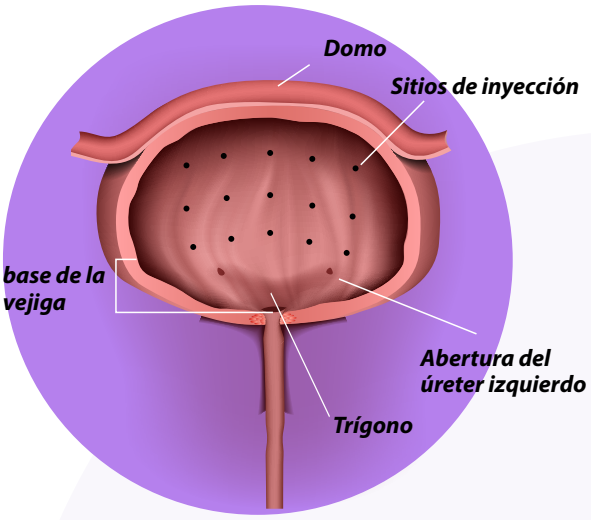
La mejoría clínica se puede presentar dentro de un período de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media en estudios clínicos fase 3 fue de 166 días o 24 semanas, pero no antes de 3 meses después de la administración anterior en la vejiga).
Basado en los pacientes que recibieron tratamiento con solo **BOTOX®** 100 unidades de los estudios pivotales mediante el estudio de extensión de etiqueta abierta (N = 438) la duración media general de la respuesta fue de ~212 días (~30 semanas).

• Hiperactividad del músculo detrusor: Neurogénica

Es posible utilizar una instilación intravesical de un anestésico local diluido (con o sin sedación) o anestesia antes de la inyección de conformidad con la práctica local seguida en el sitio. Si se lleva a cabo una instilación de un anestésico local, la vejiga deberá ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.
La dosis recomendada es de 200 unidades de **BOTOX®** para Vejiga Hiperactiva Neurogénica.
Reconstituya 200 unidades de **BOTOX®** con 6ml de solución salina al 0.9% libre de conservadores y mezcle con cuidado el contenido del vial. Extraiga 2 ml del vial a cada una de tres jeringas de 10 ml. Complete la reconstitución añadiendo 8 ml de solución salina al 0.9% libre de conservadores a cada una de las jeringas de 10ml y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10ml que contendrán 10ml (~67 unidades) cada una, para un total de 200 unidades de **BOTOX®** reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa.
Deseche la solución salina no utilizada.
Reconstituya 2 viales de 100 unidades de **BOTOX®** con 6ml de solución salina al 0.9% libre de conservadores cada uno y mezcle con cuidado el contenido de cada vial. Extraiga 4 ml de un vial a una jeringa de 10ml. Extraiga 4 ml del segundo vial a otra jeringa de 10ml. Extraiga los 2 ml restantes de cada vial a una tercera jeringa de 10 ml. Complete la reconstitución añadiendo 6 ml de solución salina al 0.9% libre de conservadores a cada una de las jeringas de 10ml y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 ml que contendrán 10 ml (~67 unidades) cada una, para un total de 200 unidades de **BOTOX®** reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

BOTOX® reconstituido (200 U/30 ml) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido evitando el trígono. La vejiga deberá ser instilada con suficiente solución salina para obtener una visualización adecuada para las inyecciones pero se deberá evitar una distensión excesiva.
La aguja de inyección deberá ser llenada (sellada) con aproximadamente 1 ml antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar todo aire presente.

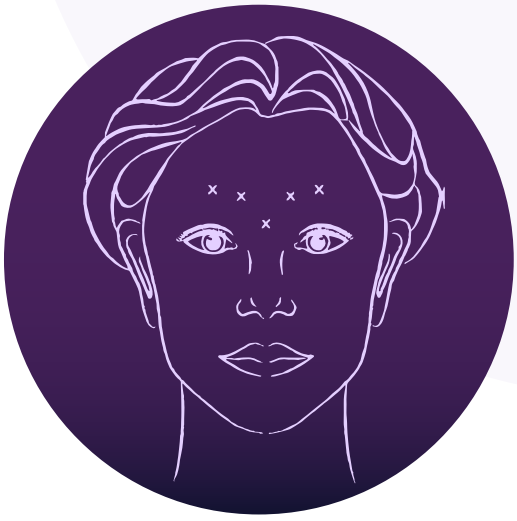




La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el músculo detrusor y se deberán realizar 30 inyecciones de 1 ml cada una (para un volumen total de 30 ml) con una separación aproximada de un centímetro entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 ml de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga deberá ser drenada. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un período de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración mediana en estudios clínicos de Fase 3 fue de 256-295 días (36-42 semanas) para **BOTOX®** 200 U), pero no antes de tres meses después de la administración anterior de la vejiga.
Basado en los pacientes que recibieron tratamientos con solo **BOTOX®** 200 unidades de los estudios pivotales a través del estudio de extensión de etiqueta abierta (N=174), la duración media general de la respuesta fue de 253 días (~36 semanas).

Líneas faciales hiperquinética: arrugas en la parte superior del rostro



Línea glabelares

BOTOX® reconstituido (50 unidades/1.25 ml o 100 unidades/ 2.5 ml) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Se administra un volumen de 0.1 ml (4 unidades) en cada uno de los cinco sitios de inyección (ver figura): dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo prócer para una dosis total de 20 unidades (ver la figura siguiente).

A fin de reducir la incidencia de ptosis, evitar las inyecciones cerca del músculo elevador palpebral superior, particularmente en los pacientes con complejos depresores del entrecejo de mayor tamaño. Las inyecciones en la parte medial del corrugador y en la parte central de la ceja deberán ser aplicadas al menos 1 cm por encima del reborde óseo supraorbitario.



La mejoría de las líneas verticales entre las cejas (líneas glabelares) suele comenzar dentro de un periodo de 1 a 2 días, incrementándose en intensidad durante la primera semana posterior al tratamiento. La duración del efecto es de aproximadamente 3-4 meses en la mayoría de los pacientes, pero se ha reportado una duración de hasta 6 meses en algunos pacientes.
La frecuencia de tratamiento no deberá exceder un tratamiento cada tres meses.

Líneas en la frente

BOTOX® reconstituido (50 unidades/1.25 mL ó 100 unidades/2.5 ml) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 unidades intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el músculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 unidades.

Líneas en el canto lateral

BOTOX® reconstituido (50 unidades/1.25 mL ó 100 unidades/2.5 ml) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 unidades bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada. Las inyecciones deben ser aplicadas al menos 1 cm fuera de la órbita ósea y no deben ser aplicadas en la parte medial de la línea vertical que atraviesa al canto lateral, ni tampoco cerca del margen inferior del cigoma.

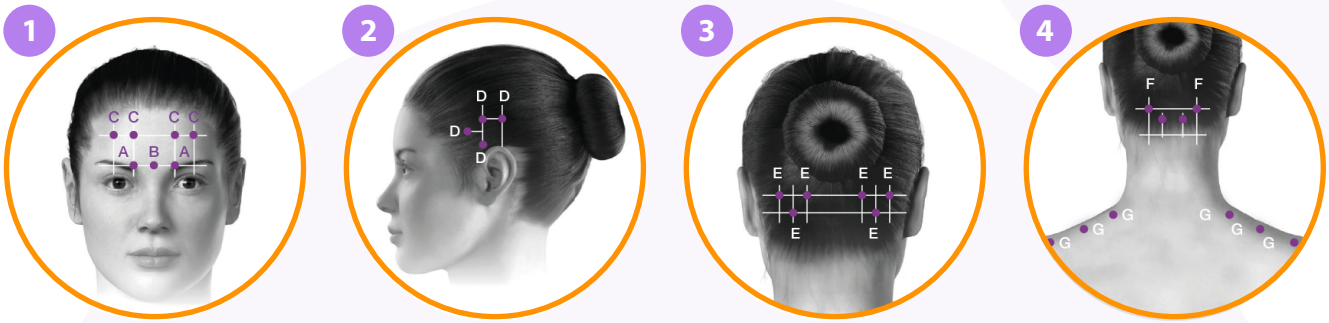
Migraña Crónica

La dilución recomendada es de 100 unidades/2 ml con una concentración final de 5 unidades por 0.1 ml. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja calibre 30 estéril de 0.5 pulgadas en forma de inyecciones de 0.1 ml (5 unidades) por sitio. Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede que sea necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.



Sitios de inyección recomendados para migraña crónica:

Diagramas del 1 al 4: Sitios de inyección recomendados para una dosis mínima de 155 U para migraña crónica:



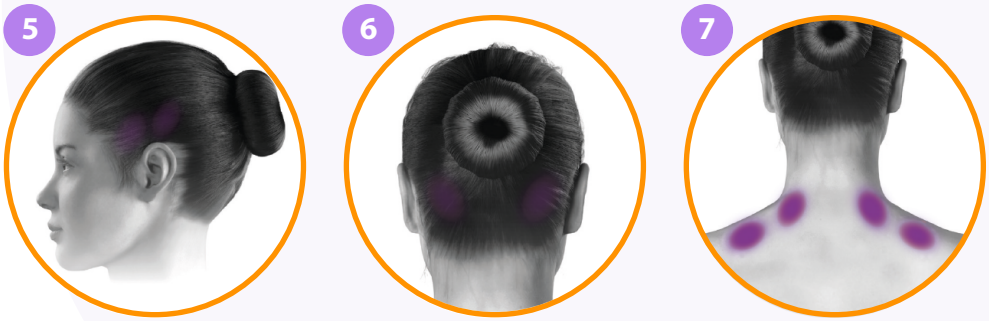
A: Corrugador: 5 U en c/lado
B: Prócer: 5 U (un sitio)
C: Frontal: 10 U en c/lado

D: Temporal: 20 U en c/lado

E: Occipital: 15 U en c/lado

F: Paraespinales cervicales: 10 U en c/lado
G: Trapecio: 15 U en c/lado

Diagramas del 5 al 7: Grupos de músculos recomendados para una inyección adicional óptima para migraña crónica.



D: Temporales 5 U / sitio (≤ 2 sitios adicionales)

E: Occipitales 5 U / sitio (≤ 2 sitios adicionales)

G: Trapecio 5 U / sitio (≤ 4 sitios adicionales)

Dosis de BOTOX® por Músculo para la Migraña Crónica

Área de la Cabeza/Cuello	Dosis Recomendada / Número Total de Unidades (número de sitios de inyección IM[a])
Frontal [b]	20 unidades (4 sitios)
Corrugador [b]	10 unidades (2 sitios)
Procerus	5 unidades (1 sitio)



Área de la Cabeza/Cuello	Dosis Recomendada / Número Total de Unidades (número de sitios de inyección IMa)
Occipitalb	30 unidades (6 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)
Temporalb	40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Trapeciob	30 unidades (6 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Grupo de músculos paraespinales cervicalesb	20 unidades (4 sitios)
Rango de Dosis Total:	**155 unidades a 195 unidades**

a Cada sitio e inyección IM = 0.1 ml = 5 unidades de BOTOX®
b Dosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima

Todas las indicaciones

En ausencia del efecto deseado después de la primera sesión de tratamiento (es decir ausencia de mejoría clínica significativa con respecto a la línea basal antes de que transcurra un mes de la inyección), se deberán tener en consideración las siguientes acciones:

- Verificación clinica de la acción de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista en electromiografía experimentado;
- Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;
- Reevaluación de la idoneidad del tratamiento con toxina botulínica tipo A.

Para la segunda sesión de tratamiento, en ausencia de efectos no deseados después de la primera sesión de tratamiento, el médico deberá tener en consideración lo siguiente:

- Ajuste de la dosis tomando en cuenta el análisis del fracaso del tratamiento previo;
- Uso de orientación EMG según sea apropiado;
- Mantenimiento de un intervalo de tres meses entre las dos sesiones de tratamiento.

De tener lugar un fracaso del tratamiento o una disminución del efecto después de un nuevo tratamiento, tomando en cuenta los ajustes de la dosis y las dianas de las inyecciones, se deberán tener en consideración métodos de tratamiento alternativos.

Técnica de dilución

En investigaciones clínicas, **BOTOX®** reconstituido es inyectado utilizando una aguja estéril calibre 25 a 33 con una longitud de aguja adecuada para alcanzar los músculos diana. Puede que resulte útil el localizar los



músculos involucrados empleando orientación electromiográfica, estimulación nerviosa o técnicas de ultrasonido muscular. Se han realizado inyecciones intra-detrusor bajo visualización directa por cistoscopia con una aguja apropiada. Se recomienda **BOTOX®** sea utilizado para tratar a un solo paciente durante una sesión individual.

Instrucciones de uso, manejo y eliminación

Cómo buena práctica, se recomienda reconstituir el vial y preparar la jeringa sobre toallas papel con un recubrimiento de plástico por si tuviera lugar cualquier derrame. Reconstituya BOTOX® solamente con solución salina sin conservador (0.9% cloruro de sodio para inyección). Extraiga una cantidad apropiada de diluyente en la jeringa.

Para la técnica de reconstitución para inyecciones en el músculo detrusor, para actividad neurogénica del detrusor, refiérase: Hiperactividad del Músculo Detrusor: Neurogénica.
Extraiga una cantidad apropiada de diluyente (vea la Tabla de Dilución siguiente) en la jeringa.

Tabla de Dilución para viales de 50 Unidades, 100 Unidades y 200 Unidades

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

Inyecte el diluyente lentamente dentro del vial. Deseche el vial de haber evidencia de pérdida del vacío (es decir, si el diluyente no es succionado hacia la botella al introducir la aguja). **BOTOX®** reconstituido es una solución transparente incolora a ligeramente amarillenta libre de partículas suspendidas. La solución reconstituida previo uso debe ser inspeccionada visualmente para verificar su transparencia y su ausencia de partículas. El producto debe ser utilizado una sola vez y la solución sobrante debe ser desechada.
Todos los viales, incluyendo viales expirados o equipo utilizado en contacto directo con el medicamento deben ser desechado con cuidado como se hace con todos los desechos médicos. Por ejemplo todos los viales, jeringas y derrames, etc utilizados; pueden ser esterilizados en autoclave o el **BOTOX®** residual inactivarse con solución de hipoclorito diluido (0.5 o 1°/) durante 5 minutos y luego tratados como residuos médicos.



12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

La sobredosis de **BOTOX®** es un término relativo y depende de la dosis, del sitio de inyección y de las propiedades de los tejidos subyacentes. Es probable que los signos y síntomas de la sobredosis no sean evidentes inmediatamente después de la inyección. Puede que las dosis excesivas produzcan parálisis neuromuscular local (o distante) generalizada y profunda.

De tener lugar una inyección o ingestión oral accidental, o bien, de sospecharse sobredosis, el paciente deberá ser monitoreado médicamente durante varias semanas para detectar posibles signos o síntomas progresivos de debilidad muscular sistémica, la cual puede ser local o distante del sitio de inyección e incluir ptosis, diplopía, disfagia, disartria, debilidad generalizada o insuficiencia respiratoria. En el caso de estos pacientes se deberá tener en consideración una evaluación médica más a fondo y se deberá instituir una terapia médica apropiada (la cual puede incluir hospitalización) de manera inmediata.

Si la musculatura de la orofaringe y del esófago se ve afectada, puede que se presente aspiración, la cual puede traer consigo el desarrollo de neumonía por aspiración. Si los músculos respiratorios se paralizan o se debilitan en forma suficiente, puede ser necesario recurrir a intubación y respiración asistida hasta que tenga lugar la recuperación. El apoyo paliativo podría llegar a incluir una traqueotomía y/o ventilación mecánica prolongada en adición a otras medidas paliativas generales.

13. PRESENTACIONES

Caja de cartón con frasco ámpula etiquetado con polvo con 50 U, 100 U o 200 U de toxina botulínica tipo A e instructivo anexo.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Requiere receta médica.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No se use durante el embarazo y la lactancia.

No se administre si el cierre ha sido violado.

No se administre si la solución no es transparente, sí contiene partículas en suspensión o sedimentos.



15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:

Hecho en Irlanda por:

Allergan Pharmaceuticals Ireland.

Castlebar Road,

Westport, Co. Mayo, Irlanda.

Para:

Allergan Productos Farmacéuticos Ltda.

Avenida Guarulhos 3272, Ponte Grande, Guarulhos

07030-000, SP, Brasil

Representante Legal en México e Importador:

Allergan, S.A. de C.V.

Avenida Santa Fe No. 505, Piso 11,

Col. Cruz Manca Santa Fe, C.P. 05349

Deleg. Cuajimalpa de Morelos,

Ciudad de México, México.

Almacenado y Distribuido por:

Logística y Transporte para la Industria de la Salud, S.A.P.I de C.V.

Av. Industria Automotriz No. 128, Lote C, Edificio A-2, Parque Industrial el Coecillo, C.P. 50246, Toluca, México, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO:

Reg. No. 119M93 SSA IV