FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BOTOX 50 Unidades Allergan polvo para solución inyectable.
BOTOX 100 Unidades Allergan polvo para solución inyectable.
BOTOX 200 Unidades Allergan polvo para solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

BOTOX 50 Unidades Allergan polvo para solución inyectable.
toxina botulínica* tipo A, 50 Unidades Allergan/vial

BOTOX 100 Unidades Allergan polvo para solución inyectable.
toxina botulínica* tipo A, 100 Unidades Allergan/vial

BOTOX 200 Unidades Allergan polvo para solución inyectable.
toxina botulínica* tipo A, 200 Unidades Allergan/vial

* de *Clostridium botulinum*

Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables con otros medicamentos que contengan toxina botulínica.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.
Polvo blanco.
BOTOX se presenta como una película blanca muy fina en el fondo del vial que puede ser difícil de ver.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Trastornos neurológicos

BOTOX está indicado para el tratamiento sintomático de:

- **Espasticidad focal** del tobillo y pie en pacientes pediátricos ambulantes con **parálisis cerebral**, de dos o más años de edad como adyuvante a la terapia de rehabilitación.
- **Espasticidad focal** de la muñeca y de la mano **secundaria a un ictus en el adulto.**
- **Espasticidad focal** del tobillo y pie **secundaria a un ictus en el adulto** (ver sección 4.4.).
- **Blefarospasmo, espasmo hemifacial** y distonías focales asociadas.
- **Distonía cervical** (tortícolis espasmódica).

- Alivio de los síntomas en los adultos que cumplen los criterios de **migraña crónica** (cefaleas en ≥ 15 días al mes, de los que al menos ocho días corresponden a migraña), en los pacientes que no han respondido adecuadamente o que son intolerantes a los medicamentos profilácticos de la migraña (ver sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

BOTOX está indicado para el tratamiento de:

Trastornos vesicales

- **Vejiga hiperactiva idiopática** con síntomas de incontinencia urinaria, urgencia y frecuencia en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente o que son intolerantes a los medicamentos anticolinérgicos.
- Incontinencia urinaria en adultos con **hiperactividad neurogénica del detrusor** debida a vejiga neurógena por lesión medular subcervical estable o esclerosis múltiple.

Trastornos de la piel y órganos anejos

- **Hiperhidrosis primaria de la axila** severa y persistente, que interfiere con las actividades de la vida cotidiana y es resistente a tratamiento tópico.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables de un producto a otro. Las dosis recomendadas en Unidades Allergan son diferentes de otras preparaciones a base de toxina botulínica.

La migraña crónica debe diagnosticarse y BOTOX debe administrarse exclusivamente bajo la supervisión de los neurólogos que son expertos en el tratamiento de la migraña crónica.

Pacientes de edad avanzada
No se requiere un ajuste específico de dosis para los pacientes de edad avanzada. La dosificación inicial debería comenzar por la menor dosis recomendada para cada indicación. Para inyecciones repetidas, se recomienda la menor dosis efectiva con el mayor intervalo entre inyecciones indicado clínicamente. Se debe tratar con precaución a pacientes de edad avanzada con antecedentes médicos significativos y medicación concomitante. Existen datos clínicos limitados en pacientes mayores de 65 años tratados con BOTOX para espasticidad de miembro superior e inferior secundaria a un ictus. Ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1 para más información.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de BOTOX en indicaciones distintas a las descritas para la población pediátrica en la sección 4.1. No se puede hacer una recomendación posológica para indicaciones diferentes a espasticidad focal infantil asociada con parálisis cerebral. Para esta indicación, BOTOX solamente debe ser administrado por médicos con experiencia en la evaluación y el tratamiento de espasticidad focal infantil y como parte de un programa estructurado de rehabilitación.
Los datos actualmente disponibles en población pediátrica se describen en las secciones 4.2, 4.4, 4.8 y 5.1, tal y como se muestran en la siguiente tabla.

• Blefarospasmo/espasmo hemifacial	12 años (ver secciones 4.4 y 4.8)
• Distonía cervical	12 años (ver secciones 4.4 y 4.8)
• Espasticidad focal en pacientes pediátricos	2 años (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.8)
• Hiperhidrosis primaria de la axila	12 años (experiencia limitada en adolescentes entre 12 y 17 años de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	edad, ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1)
• Hiperactividad neurogénica del detrusor en pediatría	5 - 17 años (ver secciones 4.8 y 5.1)
• Vejiga hiperactiva en pediatría	12 - 17 años (ver secciones 4.8 y 5.1)

La siguiente información es importante:

Si se utilizan diferentes tamaños de viales de BOTOX como parte de un procedimiento de inyección, se debe tener cuidado para usar la cantidad correcta de diluyente cuando se reconstituye un número concreto de unidades por 0,1 ml. La cantidad de diluyente varía entre BOTOX 50 Unidades Allergan, BOTOX 100 Unidades Allergan y BOTOX 200 Unidades Allergan. Cada jeringa se debe etiquetar apropiadamente.

BOTOX sólo se debe reconstituir con una solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% estéril sin conservantes.Se debe preparar la cantidad apropiada de diluyente en la jeringa. Ver tablas de dilución en la sección 6.6.

Este producto es para un solo uso y se debe eliminar cualquier solución restante.

Para las instrucciones de uso, manipulación y eliminación de los viales por favor ver sección 6.6.

Forma de administración

Consultar la guía específica para cada indicación como se describe más abajo.

BOTOX solamente deberá ser administrado por médicos especialistas y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario.

En general no se han establecido los niveles de dosis óptimas válidas ni el número de puntos de inyección por músculo en todas las indicaciones. En estos casos, el médico estimará los regímenes individuales de tratamiento. Los niveles óptimos de dosis deben determinarse mediante ajuste individual pero no se debe exceder la dosis máxima recomendada.

TRASTORNOS NEUROLÓGICOS

Espasticidad focal del miembro inferior en pacientes pediátricos

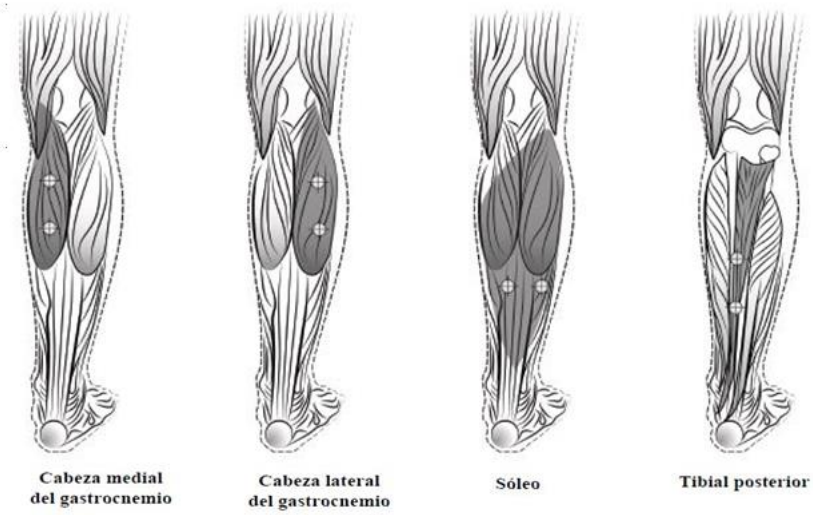
Aguja recomendada: Aguja estéril de tamaño adecuado. La longitud de la aguja se debe determinar en base a la localización y profundidad del músculo.

Guía de administración: Se recomienda localizar los músculos implicados con técnicas como la guía electromiográfica (EMG) con aguja, estimulación nerviosa, o ultrasonidos. Antes de la inyección, se puede utilizar anestesia local o anestesia local en combinación con sedación leve o moderada, de acuerdo

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

a la práctica habitual local. No se ha evaluado la eficacia y seguridad de BOTOX en el tratamiento de espasticidad infantil bajo anestesia general o sedación profunda /analgesia.

El siguiente diagrama indica los puntos de inyección para espasticidad de miembro inferior infantil:



Dosis recomendada:

La dosis recomendada para tratar la espasticidad de miembro inferior infantil es de 4 Unidades/kg a 8 Unidades/kg de peso corporal dividida entre los músculos afectados.

Dosificación de BOTOX por músculo para Espasticidad de Miembro Inferior Infantil

Músclos inyectados	**BOTOX 4 Unidades/kg* (Unidades máximas por músculo)**	**BOTOX 8 Unidades/kg** (Unidades máximas por músculo)**	**Número de puntos de Inyección**
Músculos obligatorios del tobillo Gastrocnemio cabeza medial	1 Unidad/kg (37,5 Unidades)	2 Unidades/kg (75 Unidades)	2
Gastrocnemio cabeza lateral	1 Unidad/kg (37,5 Unidades)	2 Unidades/kg (75 Unidades)	2
Sóleo	1 Unidad/kg (37,5 Unidades)	2 Unidades/kg (75 Unidades)	2
Tibial posterior	1 Unidad/kg (37,5 Unidades)	2 Unidades/kg (75 Unidades)	2

* no superó la dosis total de 150 Unidades

** no superó la dosis total de 300 Unidades

Dosis total máxima:

La dosis total de BOTOX administrada por sesión de tratamiento en el miembro inferior no debe exceder de 8 Unidades/kg de peso corporal o

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

300 Unidades, lo que sea menor. Si se considera apropiado por el médico inyector, el paciente deberá considerarse para re-inyección cuando disminuya el efecto clínico de la inyección anterior, pero nunca antes de 12 semanas tras la inyección previa. Cuando se traten los dos miembros inferiores, la dosis total no debe exceder de 10 Unidades/kg de peso corporal o 340 Unidades, en un intervalo de 12 semanas.

Información adicional: El tratamiento con BOTOX no debe entenderse como sustituto de los regímenes habituales de rehabilitación asistencial. La mejoría clínica generalmente aparece durante las dos semanas siguientes a la inyección. La repetición de tratamiento se debe realizar cuando disminuya el efecto clínico de la inyección anterior, pero nunca con una frecuencia inferior a tres meses.

Espasticidad de miembro superior secundaria a un ictus en adultos

Aguja recomendada: Aguja estéril de calibre 25, 27 ó 30. La longitud de la aguja se determinará en función de la profundidad y localización del músculo.

Guía de administración: Puede ser útil localizar la musculatura afectada mediante electromiografía o técnicas de neuroestimulación o ultrasonido. La inyección del producto en múltiples puntos permitirá un contacto más uniforme entre BOTOX y las áreas musculares inervadas, lo cual es especialmente útil en los músculos de mayor tamaño.

El siguiente diagrama indica los puntos de inyección para espasticidad de miembro superior en el adulto:

Dosis recomendada: La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de miembro superior en el adulto es de hasta 240 Unidades divididas entre los

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

músculos afectados tal y como se indica en la siguiente tabla. La dosis máxima en un tratamiento es de 240 Unidades.

La dosis exacta y el número de puntos de inyección se ajustarán en cada caso de forma individual, según el tamaño, número y localización de los músculos afectados, de la gravedad de la espasticidad, de la presencia de debilidad muscular local y de la respuesta del paciente al tratamiento previo.

Músculo	**Dosis recomendada; número de puntos de inyección**
Antebrazo	
Pronador cuadrado	10-50 Unidades; 1 punto
Muñeca	
Flexor radial del carpo	15-60 Unidades; 1-2 puntos
Flexor cubital del carpo	10-50 Unidades; 1-2 puntos
Dedos de la mano/mano	
Flexor profundo de los dedos	15-50 Unidades; 1-2 puntos
Flexor superficial de los dedos	15-50 Unidades; 1-2 puntos
Lumbricales*	5-10 Unidades; 1 punto
Interóseos*	5-10 Unidades; 1 punto
Pulgar	
Aductor del pulgar	20 Unidades; 1-2 puntos
Flexor largo del pulgar	20 Unidades; 1-2 puntos
Flexor corto del pulgar	5-25 Unidades; 1 punto
Oponente del pulgar	5-25 Unidades; 1 punto

*Al inyectar los lumbricales y/o interóseos, la dosis máxima recomendada es de 50 U por mano.

Información adicional:

En ensayos clínicos controlados se hizo un seguimiento de los pacientes durante 12 semanas tras un tratamiento único. La mejoría del tono muscular se produjo en las dos semanas siguientes a la administración del tratamiento, observándose el efecto máximo entre las cuatro y seis semanas. En un estudio de seguimiento abierto, se re-inyectó nuevamente a la mayoría de los pacientes tras un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Estos pacientes recibieron hasta cuatro inyecciones con una dosis acumulada máxima de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

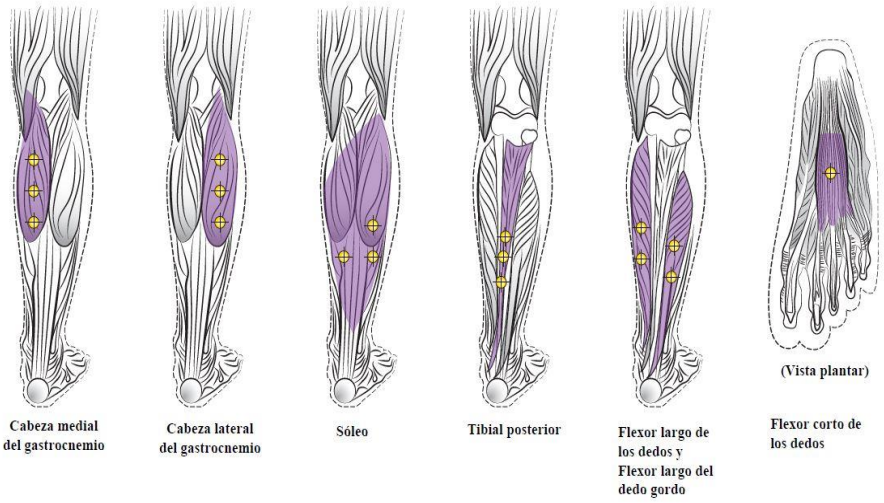
960 unidades en un período de 54 semanas. A criterio del médico, se podrá repetir las dosis, cuando haya disminuido el efecto de una inyección previa, pero no antes de 12 semanas tras la inyección previa. La dosis de BOTOX y la distribución de los músculos a inyectar pueden cambiar en cada reinyección según el grado y patrón de la espasticidad muscular. Se deberá administrar la mínima dosis eficaz.

Espasticidad de miembro inferior secundaria a un ictus en adultos

Aguja recomendada: Aguja estéril de calibre 25, 27 ó 30. La longitud de la aguja se determinará en función de la profundidad y localización del músculo.

Guía de administración: Puede ser útil localizar la musculatura afectada mediante electromiografía o técnicas de neuroestimulación. La inyección del producto en múltiples puntos permitirá un contacto más uniforme entre BOTOX y las áreas musculares inervadas, lo cual es especialmente útil en los músculos de mayor tamaño.

El siguiente diagrama indica los puntos de inyección para la espasticidad de miembro inferior en adultos:



Dosis recomendada: La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de miembro inferior en adultos que afecta al tobillo y pie es de 300 Unidades a 400 Unidades divididas entre hasta 6 músculos, como se indica en la siguiente tabla. La dosis máxima recomendada para una sesión de tratamiento es de 400 Unidades.

Posología de BOTOX por músculo para la espasticidad de miembro inferior en adultos:

Músculo	**Dosis recomendada** **Dosis total; número de puntos de inyección**

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Gastrocnemio Cabeza medial Cabeza lateral	 75 Unidades; 3 puntos 75 Unidades; 3 puntos
Sóleo	75 Unidades; 3 puntos
Tibial posterior	75 Unidades; 3 puntos
Flexor largo del dedo gordo	50 Unidades; 2 puntos
Flexor largo de los dedos	50 Unidades; 2 puntos
Flexor corto de los dedos	25 Unidades; 1 punto

Información adicional: Si el médico lo considera apropiado, debe considerarse repetir las inyecciones cuando se reduzca el efecto clínico de la inyección anterior, no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la inyección anterior.

Blefarospasmo/ Espasmo hemifacial

Aguja recomendada: Aguja estéril, de calibre 27-30/ 0,40-0,30 mm

Guía de administración: No se requiere guía electromiográfica.

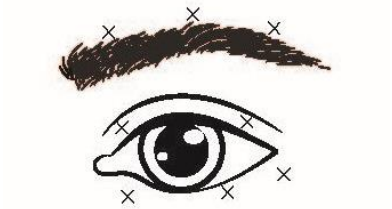
Dosis recomendada: La dosis inicial recomendada es de 1,25-2,5 Unidades inyectada en –los músculos orbiculares del ojo medial y lateral del párpado superior y en el músculo orbicular del ojo lateral del párpado inferior. Si los espasmos interfieren con la visión también se pueden administrar inyecciones adicionales en la región de las cejas, en el músculo orbicular lateral y en la región facial superior.

Dosis total máxima: La dosis inicial no debe exceder las 25 Unidades por ojo. En el tratamiento del blefarospasmo la dosis total nunca debe exceder las 100 Unidades cada 12 semanas

Información adicional: Evitando la inyección próxima al elevador palpebral superior se pueden reducir las complicaciones de ptosis. Evitando las inyecciones en la zona medial del párpado inferior y por tanto disminuyendo la difusión hacia el músculo oblicuo inferior, se pueden reducir posibles complicaciones de diplopia. Los gráficos que aparecen a continuación muestran los posibles puntos de inyección:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Ojo abierto



Medial Lateral

Ojo cerrado

Medial Lateral

En general, el efecto inicial de las inyecciones se manifiesta durante los tres días siguientes y alcanza un máximo una o dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente tres meses, tras lo cual se puede repetir el procedimiento si fuera necesario. Al repetir el tratamiento, se puede aumentar la dosis hasta el doble si se considera insuficiente la respuesta al tratamiento inicial. Sin embargo, el beneficio derivado de inyectar más de 5,0 Unidades por sitio parece ser muy pequeño.

Normalmente, no se obtiene beneficio adicional aplicando el tratamiento con una frecuencia inferior de cada tres meses.

Los pacientes con espasmo hemifacial o con trastornos del VII par (nervio facial) se deben tratar como a aquellos pacientes con blefarospasmo unilateral, inyectando otros músculos faciales afectados (por ejemplo, cigomático mayor, orbicular de la boca) según se requiera.

Distonía cervical

Aguja recomendada: Aguja del tamaño apropiado (generalmente de calibre 25-30 / 0,50 – 0,30 mm).

Guía de administración: En ensayos clínicos, el tratamiento de la distonía cervical, generalmente implica la inyección de BOTOX en el músculo(s) esternocleidomastoideo, en el elevador de la escápula, escaleno, esplenio de la cabeza, semiespinal, largo del cuello y/o trapecio. Esta lista no es exhaustiva ya que cualquiera de los músculos responsables de controlar la posición de la cabeza puede estar implicado y por tanto requerir tratamiento.

Para seleccionar la dosis adecuada, se debe tener en cuenta la masa muscular y el grado de hipertrofia o atrofia muscular. Los patrones de activación muscular pueden cambiar de forma espontánea en la distonía cervical sin que exista un cambio en la manifestación clínica de la distonía.

En caso de existir alguna dificultad para aislar músculos individuales, las inyecciones se deben realizar con ayuda electromiográfica.

Dosis recomendada: No se deben inyectar más de 200 Unidades totales en la primera sesión de terapia, ajustando la dosis en las sesiones siguientes en función de la respuesta inicial.

En los ensayos clínicos controlados iniciales para establecer la seguridad y

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

eficacia del producto en el tratamiento de la distonía cervical, las dosis de BOTOX reconstituido inyectadas oscilaban entre 140 y 280 Unidades. En estudios más recientes, las dosis oscilan entre 95 y 360 Unidades (con una media aproximada de 240 Unidades). Al igual que con cualquier tratamiento farmacológico, se debe iniciar el mismo con la dosis eficaz más baja en pacientes que no lo hayan recibido previamente. No se deben inyectar más de 50 Unidades en un solo punto. Tampoco se deben administrar más de 100 Unidades en el músculo esternocleidomastoideo. Para reducir al mínimo la incidencia de disfagia, no se debería inyectar el esternocleidomastoideo bilateralmente.

Dosis total máxima: No se debe exceder una dosis total de 300 Unidades en ninguna sesión. El número óptimo de puntos de inyección depende del tamaño del músculo. No se recomienda repetir el tratamiento en intervalos inferiores a 10 semanas.

Información adicional: La mejoría clínica normalmente aparece en las dos primeras semanas posteriores a la inyección. El máximo beneficio clínico generalmente se obtiene aproximadamente seis semanas después de la inyección. Según los ensayos clínicos realizados, la duración del efecto beneficioso mostró una variación substancial (de 2 a 33 semanas), con una duración típica de aproximadamente 12 semanas.

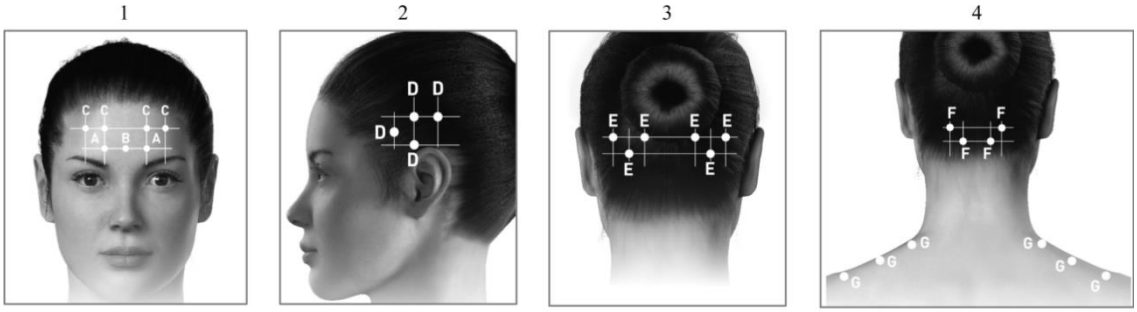
Migraña crónica

Aguja recomendada: Aguja de calibre 30 gauge y 1,25 cm de largo

Guía de administración: Las inyecciones deben dividirse en siete zonas musculares específicas de la cabeza y el cuello, tal como se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesaria una aguja de 2,5 cm en la región del cuello para los pacientes con músculos del cuello sumamente gruesos. Con la excepción del músculo prócer, que debe inyectarse en un punto (línea media), se debe inyectar todos los músculos en ambos lados, administrándose la mitad del número de inyecciones en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello, y la otra mitad, en el derecho. Si existe una o varias localizaciones predominantes del dolor, pueden administrarse más inyecciones en uno o ambos lados, hasta en tres grupos específicos de músculos (occipital, temporal y trapecio), hasta la dosis máxima por músculo que se indica en la siguiente tabla.

Los siguientes diagramas indican los puntos de inyección:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios



A. Corrugador: 5 U cada lado

B. Prócer: 5 U (sitio único)

C. Frontal: 10 U cada lado

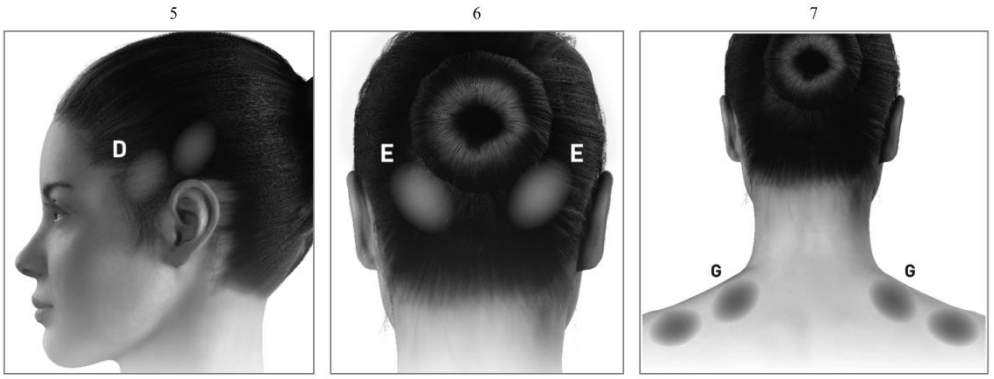
D. Temporal: 20 U cada lado

E. Occipital: 15 U cada lado

F. Cervical paraespinal: 10 U cada lado

G. Trapecio: 15 U cada lado

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



D. Temporal: 5 U/punto (≤2 puntos adicionales)

E. Occipital: 5 U/punto (≤2 puntos adicionales)

G. Trapecio: 5 U/punto (≤4 puntos adicionales)

Dosis recomendada: De 155 a 195 Unidades, administradas por vía intramuscular (IM), en inyecciones de 0,1 ml (5 Unidades), en 31 y hasta 39 puntos.

Posología de BOTOX por músculo para la migraña crónica:

	Dosis recomendada
Región de la cabeza y el cuello	**Dosificación total (número de puntos*)**
Superciliar o corrugador de las cejas**	10 Unidades (2 puntos)
Prócer	5 Unidades (1 punto)
Frontal**	20 Unidades (4 puntos)
Temporal**	40 Unidades (8 puntos) hasta 50 Unidades (hasta 10 puntos)
Occipital**	30 Unidades (6 puntos) hasta 40 Unidades (hasta 8 puntos)
Grupo de músculos paravertebrales	20 Unidades (4 puntos)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

cervicales**	
Trapecio**	30 Unidades (6 puntos) hasta 50 Unidades (hasta 10 puntos)
Rango total de dosis:	**155 a 195 Unidades 31 a 39 puntos**

*Un punto de inyección IM= 0,1 ml = 5 Unidades de BOTOX

**Dosis distribuida en ambos lados.

Información adicional: El calendario recomendado de repetición del tratamiento es cada 12 semanas.

TRASTORNOS VESICALES

Los pacientes no deben presentar infección de las vías urinarias en el momento del tratamiento.

Los antibióticos profilácticos deben administrarse entre 1 y 3 días antes del tratamiento, en el día del tratamiento y entre 1 y 3 días después del mismo.

Se recomienda que los pacientes interrumpan el tratamiento con antiagregantes plaquetarios al menos 3 días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con tratamiento anticoagulante deben tratarse del modo adecuado a fin de reducir el riesgo de hemorragia.

BOTOX debe ser administrado por médicos con experiencia en la evaluación y tratamiento de las disfunciones vesicales (por ejemplo, urólogos y uroginecólogos) para el tratamiento de la incontinencia urinaria.

Vejiga hiperactiva:

Aguja recomendada: Se puede utilizar un cistoscopio rígido o flexible. La aguja de la inyección debe rellenarse (cebada) con aproximadamente 1 ml de BOTOX reconstituido antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar el aire.

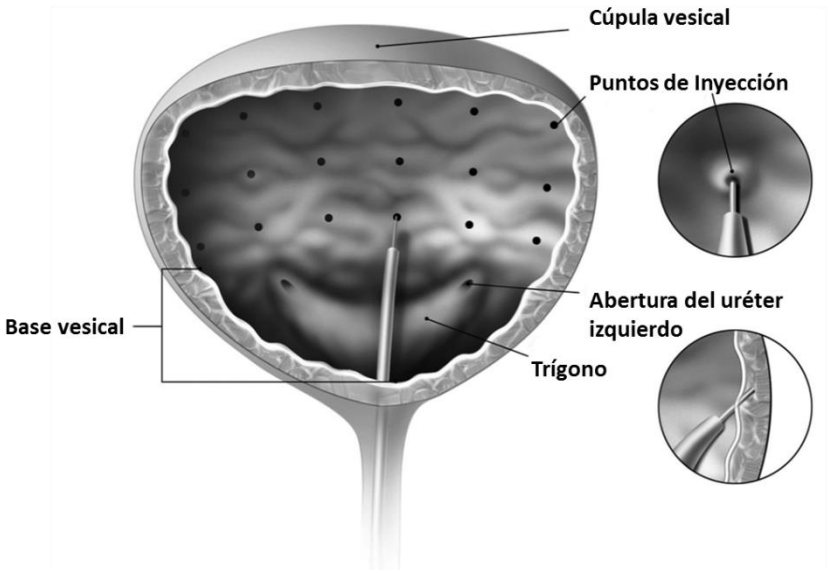
Guía de administración: Antes de la inyección, puede utilizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido (con o sin sedación) según la práctica del centro. Si se realiza una instilación con anestésico local, la vejiga debe vaciarse y enjuagarse con una solución estéril de cloruro de sodio antes de continuar con los siguientes pasos del procedimiento.

Se inyecta BOTOX reconstituido (100 Unidades/10 ml) en el músculo detrusor con ayuda de un cistoscopio rígido o flexible, evitando el trígono y la base. La vejiga debe instilarse con suficiente solución de cloruro de sodio con el fin de alcanzar una visualización adecuada para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

Debe introducirse la aguja aproximadamente 2 mm en el detrusor y las 20 inyecciones, de 0,5 ml cada una (volumen total de 10 ml), deben

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

administrarse con una distancia de en torno a 1 cm (ver el diagrama). En la inyección final, debe inyectarse aproximadamente 1 ml de solución inyectable estéril de cloruro de sodio 0,9 %, de modo que se administre la dosis completa. Tras administrar las inyecciones, la solución de cloruro de sodio empleada para la visualización de la pared de la vejiga no debe vaciarse para que los pacientes puedan probar su capacidad de vaciado antes de abandonar la clínica. Debe mantenerse al paciente en observación durante al menos 30 minutos después de las inyecciones y hasta que se haya producido un vaciado espontáneo.



Dosis recomendada: La dosis recomendada es de 100 Unidades de BOTOX en inyecciones de 0,5 ml (5 Unidades) administradas en 20 puntos del detrusor.

Información adicional: La mejoría clínica suele observarse en un plazo de 2 semanas. Debe considerarse repetir las inyecciones cuando se reduzca el efecto clínico de la inyección anterior (la duración media en los estudios clínicos en fase 3 fue de 166 días [aproximadamente 24 semanas] basada en la solicitud del paciente para repetir el tratamiento), pero no antes de 3 meses desde la inyección anterior en la vejiga.

Incontinencia urinaria debida a hiperactividad neurogénica del detrusor

Aguja recomendada: Se puede utilizar un cistoscopio rígido o flexible. La aguja de la inyección debe rellenarse con aproximadamente 1 ml de BOTOX reconstituido antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar el aire.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Guía de administración: Antes de la inyección, puede utilizarse una instilación intravesical de anestésico diluido (con o sin sedación) o bien anestesia general. Si se realiza una instilación con anestésico local, la vejiga debe vaciarse y enjuagarse con solución estéril de cloruro de sodio antes de continuar con los siguientes pasos del procedimiento de inyección.

Se inyecta BOTOX reconstituido (200 Unidades/30 ml) en el músculo detrusor con ayuda de un cistoscopio rígido o flexible, evitando el trígono y la base. La vejiga debe instilarse con suficiente solución de cloruro de sodio para alcanzar una visualización adecuada para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

Debe introducirse la aguja aproximadamente 2 mm en el detrusor y las 30 inyecciones, de 1 ml cada una (volumen total de 30 ml), deben administrarse con una distancia de en torno a 1 cm (ver la figura más arriba). En la inyección final, debe inyectarse aproximadamente 1 ml de solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% estéril, de modo que se administre la dosis completa. Tras administrar las inyecciones, debe vaciarse la solución de cloruro de sodio empleada para la visualización de la pared de la vejiga. Debe mantenerse al paciente en observación durante al menos 30 minutos después de las inyecciones.

Dosis recomendada: La dosis recomendada es de 200 Unidades de BOTOX en inyecciones de 1 ml (aproximadamente 6,7 Unidades) administradas en 30 puntos del detrusor.

Información adicional: La mejoría clínica suele observarse en un plazo de 2 semanas. Debe considerarse repetir las inyecciones cuando se reduzca el efecto clínico de las anteriores (la duración media en los estudios clínicos de fase 3 fue de entre 256 y 295 días (~36-42 semanas) con 200 Unidades de BOTOX) basada en la solicitud del paciente para repetir el tratamiento, pero no antes de 3 meses desde la inyección anterior en la vejiga.

TRASTORNOS DE LA PIEL Y ÓRGANOS ANEJOS

Hiperhidrosis primaria de la axila

Aguja recomendada: Aguja estéril de calibre 30 gauge.

Guía de administración: El área hiperhidrótica se puede definir empleando técnicas estándar de tinción como por ejemplo el test de almidón-yodo de Minor.

Dosis recomendada: Se inyectan 50 Unidades de BOTOX por vía intradérmica, repartidos equitativamente en distintos puntos del área hiperhidrótica de cada axila separados 1-2 cm entre sí.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Dosis total máxima: No se pueden recomendar dosis distintas a las 50 Unidades por axila. No se debe repetir el tratamiento en intervalos inferiores a 16 semanas (ver sección 5.1).

Información adicional: La mejoría clínica normalmente aparece durante la primera semana posterior a la inyección. La repetición de la inyección de BOTOX se podrá realizar cuando disminuya el efecto clínico de la inyección anterior y el especialista lo considere necesario.

TODAS LAS INDICACIONES

En caso de que el tratamiento no sea eficaz después de la primera sesión, es decir si después de un mes tras la inyección, no se observa mejoría clínica significativa respecto a la situación inicial, se deberán tomar las siguientes medidas:

- Verificación clínica, que puede incluir examen electromiográfico por el especialista, de la acción de la toxina en el músculo(s) inyectado.
- Analizar las causas del fallo, por ejemplo selección errónea del músculo a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección no adecuada, aparición de contractura fija, músculos antagonistas demasiado débiles, formación de anticuerpos neutralizantes frente a la toxina.
- Evaluar nuevamente si es adecuado el tratamiento con toxina botulínica tipo A.
- En ausencia de cualquier efecto indeseable como resultado de la primera sesión de tratamiento, aplicar una segunda sesión teniendo en cuenta lo siguiente: a) ajustar la dosis en base al análisis de falta de respuesta al tratamiento previo; b) utilizar guía electromiográfica (EMG); y c) mantener un intervalo de tres meses entre ambas sesiones de tratamiento.

En caso de que tras inyecciones repetidas no se observe eficacia del tratamiento o disminuya el efecto, se deberán utilizar métodos de tratamiento alternativos.

En el tratamiento de pacientes adultos, incluyendo el tratamiento para múltiples indicaciones, la dosis acumulada máxima no debe superar 400 Unidades, en un intervalo de 12 semanas.

4.3. Contraindicaciones

BOTOX está contraindicado en:

- individuos con hipersensibilidad conocida a toxina botulínica tipo A o a cualquiera de los excipientes de la formulación que se enumeran en la sección 6.1.
- en caso de que exista infección en el (los) punto(s) de inyección propuestos.

BOTOX también está contraindicado para el tratamiento de trastornos vesicales:

- en pacientes que presentan una infección de las vías urinarias en el momento del tratamiento;
- en pacientes con retención urinaria aguda en el momento del tratamiento, que no se cateterizan de modo rutinario;
- en pacientes que no desean o no pueden cateterizarse después del tratamiento en caso necesario.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se deben sobrepasar las dosificaciones y frecuencias de administración de BOTOX recomendadas debido al riesgo de sobredosis, debilidad muscular exagerada, diseminación a distancia de la toxina y

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

formación de anticuerpos neutralizantes. La posología inicial en el tratamiento de pacientes *naïve* debe comenzar con la dosis mínima recomendada para la indicación específica.

Los prescriptores y los pacientes deben conocer que las reacciones adversas pueden ocurrir a pesar de que las inyecciones previas hayan sido bien toleradas. Por tanto, se debe tener precaución en cada administración.

Se han notificado reacciones adversas debidas a la diseminación a distancia de la toxina (ver sección 4.8), que en algún caso ha producido la muerte del paciente, y que en algunos casos se han asociado con disfagia, neumonía y/o debilidad significativa. Los síntomas son consistentes con el mecanismo de acción de la toxina botulínica y se han notificado desde horas a semanas tras la inyección. El riesgo de los síntomas es probablemente mayor en pacientes con afecciones subyacentes y comorbilidades que les pueden predisponer a estos síntomas, incluidos niños y adultos tratados para espasticidad, y que están siendo tratados con dosis altas.

Los pacientes tratados con dosis terapéuticas también pueden experimentar debilidad muscular exagerada.

Se debe considerar las implicaciones del balance beneficio-riesgo para el paciente individual antes de plantear el tratamiento con BOTOX.

También se han descrito casos de disfagia tras la inyección en puntos distintos a la musculatura cervical (ver sección 4.4 “Distonía cervical”).

BOTOX solo se debería utilizar con extrema precaución y bajo estricta supervisión en pacientes con evidencia subclínica o clínica de trastornos de la transmisión neuromuscular, por ejemplo, miastenia gravis o Síndrome de Eaton Lambert, en pacientes con enfermedades tipo neuropatía motora periférica (por ejemplo, esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía motora) y en pacientes con trastornos neurológicos subyacente. Estos pacientes pueden tener una sensibilidad aumentada a agentes como BOTOX, incluso a dosis terapéuticas, lo que puede dar lugar a una debilidad muscular excesiva y efectos sistémicos clínicamente significativos incluidos disfagia grave y compromiso respiratorio. El medicamento que contiene toxina botulínica se debe utilizar bajo la supervisión de un especialista en estos pacientes y sólo se debe utilizar si se considera que el beneficio del tratamiento supera el riesgo. En los pacientes con antecedentes de disfagia y aspiración se deberán extremar las precauciones para dicho tratamiento.

Se debe advertir a los pacientes o a sus cuidadores que busquen asistencia médica inmediata en el caso de que se presenten problemas para tragar, hablar o respirar.

Como con cualquier tratamiento que posibilite a los pacientes previamente sedentarios que pueda reanudar sus actividades, se debe advertir al paciente que posiblemente ha llevado una vida sedentaria durante tiempo, de que debe reanudar la actividad de manera gradual.

Antes de administrar BOTOX es necesario conocer la anatomía relevante y cualquier alteración de la misma debida a intervenciones quirúrgicas previas y se deben evitar las inyecciones en estructuras anatómicas vulnerables.

Se ha notificado neumotórax asociado con el procedimiento de inyección tras la administración de BOTOX cerca del tórax. Se necesita precaución cuando se inyecte en la proximidad del pulmón, particularmente de los ápices u otras estructuras anatómicas vulnerables.

Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo desenlace mortal en pacientes que recibieron inyecciones de BOTOX fuera de indicación, directamente en las glándulas salivares, la región orofaríngea y lingual, esófago y estómago. Algunos pacientes tenían disfagia o debilidad significativa previos al tratamiento.

Se han notificado raramente reacciones de hipersensibilidad graves y/o inmediatas que incluyen anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria, edema de tejidos blandos, y disnea. Algunas de estas reacciones se han

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

descrito tras el uso de BOTOX sólo o junto con otros productos asociados a otras reacciones similares. Si se producen tales reacciones tras la inyección de BOTOX se debe interrumpir e instituir inmediatamente un tratamiento médico apropiado inmediatamente, como epinefrina. Se ha notificado un caso de anafilaxia en el que el paciente murió después de recibir tratamiento con BOTOX inadecuadamente reconstituido con 5 ml de lidocaína al 1%.

Como con cualquier otra inyección, puede producirse una lesión asociada al procedimiento de inoculación. Una inyección puede dar lugar a una infección, dolor, inflamación, parestesia, hipoestesia, hinchazón, edema, eritema, y/o hemorragia/hematoma localizados. El dolor asociado al pinchazo con la aguja y/o ansiedad puede dar lugar a respuestas vasovagales, por ejemplo, síncope, hipotensión, etc.

Se deberá tener precaución al administrar BOTOX cuando exista inflamación en el sitio de inyección propuesto o cuando exista excesiva debilidad o atrofia en el músculo diana. También se deberá tener precaución cuando se administre BOTOX a pacientes con enfermedades neuropáticas motoras periféricas (por ejemplo, esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía motora).

Se han descrito también algunos casos de alteraciones del sistema cardiovascular, tales como arritmia e infarto de miocardio, algunos con desenlace mortal. Algunos de los pacientes afectados, presentaban factores de riesgo tales como afección cardiovascular.

Se han descrito casos de convulsiones de nueva instauración o recurrentes, típicamente en pacientes adultos y pediátricos con predisposición a experimentar estos efectos. No se ha establecido la relación exacta de estas reacciones adversas con la inyección de la toxina botulínica. Los casos descritos en niños eran en su mayoría procedentes de pacientes con parálisis cerebral tratados para espasticidad.

La formación de anticuerpos neutralizantes a la toxina botulínica tipo A puede reducir la efectividad del tratamiento con BOTOX inactivando la actividad biológica de la toxina. Los resultados de algunos estudios sugieren que las inyecciones de BOTOX a intervalos más frecuentes o a dosis más altas pueden provocar una mayor incidencia en la formación de anticuerpos. Cuando resulte apropiado, se puede minimizar el riesgo de formación de anticuerpos neutralizantes inyectando la mínima dosis eficaz con el máximo intervalo posible entre inyecciones.

Las fluctuaciones del efecto clínico durante el uso repetido de BOTOX (al igual que con todas las toxinas botulínicas) pueden ser debidas a los distintos procedimiento de reconstitución del vial, intervalos de inyección, músculos inyectados y ligeras variaciones en los valores de potencia debidos al método biológico empleado.

Trazabilidad
Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de BOTOX en otras indicaciones distintas a las descritas para la población pediátrica en la sección 4.1. Tras la comercialización, se han notificado muy raramente casos de posible diseminación a distancia de la toxina en pacientes pediátricos con comorbilidades, predominantemente con parálisis cerebral. En general, la dosis utilizada en estos casos fue superior a la recomendada (ver sección 4.8).

Se han notificado raramente casos de muerte algunas veces asociada a neumonía por aspiración en niños con parálisis cerebral grave tras el tratamiento con toxina botulínica, incluido el uso fuera de indicación (por ejemplo, en el área del cuello). Se debe tener precaución extrema cuando se traten pacientes pediátricos con una debilidad neurológica significativa, disfagia o que tengan antecedentes recientes de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar. Se debe administrar el tratamiento a aquellos pacientes con un mal estado de salud subyacente sólo si se considera que el beneficio potencial al paciente individual supera los riesgos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

TRASTORNOS NEUROLÓGICOS

Espasticidad focal de tobillo y pie asociada con la parálisis cerebral infantil y espasticidad focal del tobillo, pie, muñeca y mano secundaria a un ictus en adultos
BOTOX es un tratamiento para la espasticidad focal cuya eficacia sólo se ha estudiado en asociación con los regímenes habituales de cuidado de estos pacientes y no está indicado como sustitutivo de los mismos. No parece que BOTOX sea eficaz para mejorar el grado de movilidad en articulaciones afectadas por una contractura fija.

BOTOX no debe utilizarse para el tratamiento de la espasticidad focal de miembro superior (mano y muñeca) y miembro inferior (tobillo y pie) secundaria a un ictus en pacientes adultos si no se espera que la reducción del tono muscular mejore la función (p. ej., mejoría al caminar) o los síntomas (p. ej., reducción del dolor), o que facilite el cuidado. Para la espasticidad de miembro inferior, la mejoría en la función activa puede verse limitada si el tratamiento con BOTOX se inicia más de 2 años después del ictus o en pacientes con una espasticidad del tobillo menos grave (Escala de Ashworth Modificada (EAM) <3).

Se debe tener precaución al tratar a pacientes adultos con espasticidad secundaria a un ictus que puedan tener un mayor riesgo de caídas.

BOTOX debe utilizarse con precaución en el tratamiento de la espasticidad focal de miembro superior (muñeca y mano) y miembro inferior (tobillo y pie) secundaria a un ictus en pacientes de edad avanzada con comorbilidades significativas, y únicamente se debe iniciar el tratamiento si se considera que el beneficio del mismo supera el posible riesgo.

BOTOX sólo debe utilizarse para el tratamiento de la espasticidad del miembro superior y/o inferior secundaria a un ictus tras la evaluación por parte de profesionales sanitarios con experiencia en el manejo de la rehabilitación de pacientes tras un ictus.

Se han notificado espontáneamente algunos casos de muerte (a veces asociada con neumonía por aspiración) y posible diseminación a distancia de la toxina en pacientes pediátricos con comorbilidades, predominantemente con parálisis cerebral tras el tratamiento con toxina botulínica. Ver advertencias en la sección 4.4, “Población pediátrica”.

Blefarospasmo
El parpadeo reducido debido a la inyección de toxina botulínica en el músculo orbicular puede conducir a una exposición corneal, defecto epitelial persistente, y ulceración corneal, especialmente en pacientes con trastorno nervioso del VII par. Se debe comprobar cuidadosamente la sensibilidad de la córnea en aquellos ojos que hayan sido operados previamente, para no inyectar en la región del párpado inferior y evitar el ectropión. Se debe también tratar adecuadamente cualquier defecto epitelial; esto puede requerir el uso de gotas protectoras, pomadas, lentes de contacto blandas terapéuticas o cerrar el ojo mediante parches u otros medios.

En los tejidos blandos del párpado se podría producir equimosis; esto se puede reducir/minimizar aplicando presión en el sitio de inyección inmediatamente después de ésta.

Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica, se deberá tener precaución cuando se trate a pacientes con riesgo de glaucoma de ángulo cerrado, incluyendo pacientes con ángulo anatómicamente estrecho.

Distonía cervical
Se deberá informar a los pacientes con distonía cervical de la posibilidad de que sufran disfagia que puede ser muy leve, pero podría ser grave. La disfagia puede persistir de 2 a 3 semanas tras la inyección, pero se han notificado casos en los que puede durar hasta 5 meses después de la inyección. Como consecuencia de la disfagia, puede aparecer aspiración, disnea y en algunos casos puede ser necesaria alimentación enteral asistida. En raros casos de disfagia se ha notificado tras la misma neumonía por aspiración y muerte.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La inyección de menos de 100 Unidades en el músculo esternocleidomastoideo puede reducir la incidencia de aparición de disfagia. Los pacientes con menor masa muscular en el cuello, o aquellos a los que se les inyecta el músculo esternocleidomastoideo bilateralmente, han mostrado tener mayor riesgo de aparición de disfagia. La disfagia es atribuible a la diseminación de la toxina hacia la musculatura esofágica. Las inyecciones en el músculo elevador de la escápula pueden estar asociadas con un aumento del riesgo de infección de las vías respiratorias superiores y disfagia.

La disfagia puede dar lugar a una menor ingesta de comida y agua provocando pérdida de peso y deshidratación. Los pacientes con disfagia subclínica pueden presentar un mayor riesgo de experimentar una disfagia más grave tras la inyección de BOTOX.

Migraña crónica
No se han establecido la seguridad y la eficacia en la profilaxis de cefalea en los pacientes con migraña episódica (cefaleas en < 15 días al mes) o en la cefalea de tipo tensional crónica. No se han estudiado la seguridad y la eficacia de BOTOX en los pacientes que padecen cefalea por abuso de medicamentos (trastorno de cefalea secundaria).

TRASTORNOS VESICALES

Debe tenerse especial precaución al realizar la cistoscopia.

En pacientes no cateterizados, debe evaluarse el volumen de orina residual tras la micción en las 2 semanas siguientes al tratamiento, y periódicamente del modo que resulte adecuado desde el punto de vista médico durante un máximo de 12 semanas. Debe solicitarse a los pacientes que se pongan en contacto con su médico si sufren dificultades para vaciar la vejiga, ya que puede resultar necesaria una cateterización.

Vejiga hiperactiva:
No deben ser tratados con BOTOX los pacientes varones con vejiga hiperactiva que tengan signos o síntomas de obstrucción urinaria.

Incontinencia urinaria debida a hiperactividad neurogénica del detrusor
Puede aparecer disreflexia autonómica asociada con el procedimiento. Puede necesitarse atención médica urgente.

TRASTORNOS DE LA PIEL Y ÓRGANOS ANEJOS

Hiperhidrosis primaria de la axila
Se deberá realizar una historia clínica y un examen físico, así como las pruebas complementarias específicas que sean necesarias, para excluir posibles causas de la aparición de hiperhidrosis secundaria (por ejemplo, hipertiroidismo, feocromocitoma). Esto evitará el tratamiento sintomático de la hiperhidrosis sin el diagnóstico y/o tratamiento de la enfermedad subyacente.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En teoría, el efecto de la toxina botulínica se puede ver potenciado por los antibióticos aminoglucósidos o espectinomicina, o por otros fármacos que interfieran en la transmisión neuromuscular, como agentes bloqueantes neuromusculares.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

No se han realizado estudios de interacción. No se han descrito interacciones clínicamente significativas.

Población pediátrica

No se han realizado estudios de interacción en niños.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de toxina botulínica tipo A en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en animales han demostrado que existe toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). No se conoce el riesgo potencial en humanos. Por tanto, no se recomienda el uso de BOTOX durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos a no ser que sea totalmente necesario.

Lactancia

Se desconoce si BOTOX se excreta por la leche materna, por lo que no se recomienda su uso durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos adecuados sobre los efectos del uso de toxina botulínica tipo A en la fertilidad en mujeres en edad fértil. Estudios en ratas hembra y macho han demostrado reducción en la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de BOTOX sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, BOTOX puede provocar astenia, debilidad muscular, mareo y trastornos visuales, lo cual puede afectar a la conducción y al uso de máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Generales
Las reacciones adversas consideradas por los investigadores como relacionadas con BOTOX en los ensayos clínicos controlados se notificaron con una frecuencia del 35% de los pacientes con blefarospasmo, en el 28% con distonía cervical, en el 8% con espasticidad infantil, en el 11% con hiperhidrosis axilar primaria, en el 16 % con espasticidad focal de los miembros superiores asociada con ictus y en el 15% con espasticidad focal de los miembros inferiores asociada con ictus. En los ensayos clínicos sobre vejiga hiperactiva, la incidencia fue del 26% con el primer tratamiento y del 22% con un segundo tratamiento. En los ensayos clínicos sobre la hiperactividad neurogénica del detrusor en adultos, la incidencia fue de un 32% con el primer tratamiento, reduciéndose a un 18% con el segundo. Para la hiperactividad neurogénica del detrusor en pacientes pediátricos la incidencia fue del 6,2% con el primer tratamiento. En los ensayos clínicos sobre la migraña crónica, la incidencia fue del 26% con el primer tratamiento y se redujo al 11% con un segundo tratamiento.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En general, las reacciones adversas se producen en los días siguientes a la inyección y, siendo generalmente transitorios, pueden tener una duración de varios meses, o, en raras ocasiones, superior.

La debilidad muscular local es la acción farmacológicamente esperada de la toxina botulínica en el tejido muscular. Sin embargo, se ha notificado debilidad de los músculos adyacentes y/o lejanos del punto de inyección.

Al igual que con la administración de cualquier inyección, puede aparecer dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, dolor a la palpación, inflamación/edema, eritema, infección localizada, hemorragia y/o hematomas. El dolor relacionado con las agujas y/o ansiedad puede resultar en respuestas vasovagales, incluyendo hipotensión sintomática transitoria y síncope. Se han notificado también casos de fiebre y síndrome gripal tras inyecciones de toxina botulínica.

Las reacciones adversas se clasifican en las siguientes categorías dependiendo de la frecuencia con la que ocurren: Muy frecuentes (≥1/10); Frecuentes (≥1/100 a <1/10); Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); Raras (≥1/10.000 a <1/1.000); Muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Se enumeran a continuación las listas de reacciones adversas dependiendo de la parte del cuerpo donde se inyecta BOTOX.

TRASTORNOS NEUROLÓGICOS

Espasticidad focal del miembro inferior en pacientes pediátricos

Clasificación por órganos y sistemas	**Término preferido**	**Frecuencia**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea.	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Debilidad muscular	Poco frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Esguince del ligamento, abrasión cutánea	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Alteración de la marcha, dolor en el sitio de inyección	Frecuentes

Espasticidad focal del miembro superior secundaria a un ictus en adultos

Clasificación por órganos y sistemas	**Término preferido**	**Frecuencia**
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en una extremidad, debilidad muscular	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, edema periférico	Frecuentes

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

Espasticidad focal del miembro inferior secundaria a un ictus en adultos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Clasificación por órganos y sistemas	Término preferido	Frecuencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico	Frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Caídas	Frecuente

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

Blefarospasmo, *espasmo hemifacial y distonías asociadas*

Clasificación por órganos y sistemas	Término preferido	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, paresia facial, parálisis facial	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Ptosis del párpado	Muy frecuentes
	Queratitis punctata, lagoftalmos, ojo seco, fotofobia, irritación ocular, aumento del lagrimeo	Frecuentes
	Queratitis, ectropion, diplopía, entropion, trastorno visual, visión borrosa	Poco frecuentes
	Edema de párpado	Raras
	Queratitis ulcerativa, defecto del epitelio corneal, perforación corneal	Muy raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Equimosis	Frecuentes
	Erupción cutánea, dermatitis	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Irritación, edema facial	Frecuentes
	Fatiga	Poco frecuentes

Distonía cervical

Clasificación por órganos y sistemas	Término preferido	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Rinitis, infección del tracto respiratorio superior	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, hipertonía, hipoestesia, somnolencia, dolor de cabeza	Frecuentes
Trastornos oculares	Diplopía y ptosis del párpado	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, disfonía	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Disfagia	Muy frecuentes
	Sequedad de boca, nauseas	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Debilidad muscular	Muy frecuentes
	Rigidez musculoesquelética, dolor muscular	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor	Muy frecuentes
	Astenia, síndrome gripal, malestar	Frecuentes
	Pirexia	Poco frecuentes

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Migraña crónica

Clasificación por órganos y sistemas	Término preferido	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, migraña incluyendo empeoramiento de migraña, paresia facial	Frecuentes
Trastornos oculares	Ptosis palpebral	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, erupción cutánea	Frecuentes
	Dolor de la piel	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor del cuello, mialgia, dolor musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, espasmos musculares, tirantez muscular y debilidad muscular	Frecuentes
	Dolor en la mandíbula	Poco frecuentes
	Signo de Mefisto (elevación lateral de las cejas)	No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el lugar de la inyección	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Disfagia	Poco frecuentes

La tasa de suspensión a causa de reacciones adversas en estos ensayos clínicos de fase 3 fue del 3,8% con BOTOX, frente al 1,2% con placebo.

TRASTORNOS VESICALES

Vejiga hiperactiva del adulto

Clasificación por órganos y sistemas	Término preferido	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías urinarias	Muy frecuentes
	Bacteriuria	Frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Disuria	Muy frecuentes
	Retención urinaria, polaquiuria, leucocituria	Frecuentes
Exploraciones complementarias	Volumen residual de orina*	Frecuentes

* Volumen elevado de residuo post-miccional (PVR) que no requiere cateterización.

Las reacciones adversas relacionadas con el procedimiento, categorizadas como frecuentes, fueron disuria y hematuria.

El sondaje limpio intermitente se inició en el 6,5% de los pacientes después del tratamiento con 100 Unidades de BOTOX frente al 0,4% en el grupo del placebo

De los 1242 pacientes de los estudios clínicos controlados con placebo, el 41,4% de los pacientes (n= 514) tenían ≥65 años y el 14,7% (n= 182) tenían ≥75 años. No se observó una diferencia global en el perfil de seguridad después del tratamiento con BOTOX entre los pacientes de ≥65 años en comparación con los pacientes de <65 años en estos estudios, salvo por la infección en las vías urinarias donde la incidencia era más alta en los pacientes de edad avanzada tanto en el grupo placebo como en el de BOTOX, en comparación con los pacientes más jóvenes.

No se observó ningún cambio en el perfil general de seguridad con la repetición de las dosis.

Vejiga hiperactiva en pediatría

Clasificación por órganos y	Término preferente	Frecuencia

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

sistemas		
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías urinarias	Frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Disuria*, dolor uretral*	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, dolor abdominal inferior	Frecuentes

** Reacciones adversas relacionadas con el procedimiento*

En un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos y doble ciego realizado en 55 pacientes de 12 a 17 años de edad, las reacciones adversas fueron, en general, comparables con el perfil de seguridad conocido en la vejiga hiperactiva del adulto, aunque también se observaron casos de dolor uretral y abdominal en este pequeño estudio pediátrico de vejiga hiperactiva.

Ver las secciones 4.2 y 5.1.

Incontinencia urinaria en adultos debida a hiperactividad neurogénica del detrusor

Clasificación por órganos y sistemas	**Término preferido**	**Frecuencia**
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías urinarias[a, b], bacteriuria[b]	Muy frecuentes
Exploraciones complementarias	Volumen residual de orina**[b]	Muy frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Insomnio[a]	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento[a]	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Debilidad muscular[a], espasmo muscular[a]	Frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria[a, b]	Muy frecuentes
	Hematuria*[a, b], disuria*[a, b], divertículo vesical[a]	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga[a], dificultad para andar[a]	Frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Disreflexia autonómica*[a], caída[a]	Frecuentes

** Reacciones adversas relacionadas con el procedimiento*
*** Volumen elevado de residuo post-miccional (PVR) que no requiere cateterización*
a Reacciones adversas durante los ensayos clínicos en fase 2 y fase 3 pivotales
b Reacciones adversas durante el estudio post- aprobación de BOTOX 100U en pacientes con EM que no se cateterizaban al inicio

En los ensayos clínicos, la infección de las vías urinarias se notificó en el 49,2% de los pacientes tratados con 200 Unidades de BOTOX y en el 35,7% de los tratados con placebo (el 53% de los pacientes con esclerosis múltiple tratados con 200 Unidades en comparación con el 29,3% de los tratados con placebo; el 45,4% de los pacientes con lesión medular tratados con 200 Unidades en comparación con el 41,7% de los tratados con placebo). Se notificó retención urinaria en el 17,2% de los pacientes tratados con 200 Unidades de BOTOX y el 2,9% de los tratados con placebo (el 28,8% de los pacientes con esclerosis múltiple tratados con 200 Unidades en comparación con el 4,5% de los tratados con placebo; el 5,4% de los pacientes con lesión medular tratados con 200 Unidades en comparación con el 1,4% de los tratados con placebo).

No se observaron cambios en el tipo de reacciones adversas con la repetición de la dosis.

No se observaron diferencias en la tasa anual de exacerbaciones de la esclerosis múltiple (EM) (es decir, el número de exacerbaciones de EM por paciente-año) (BOTOX=0,23, placebo=0,20) en pacientes con EM

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

participantes en estudios pivotales, ni en el estudio post-autorización de BOTOX 100 Unidades en pacientes con EM que no se cateterizaban al inicio (BOTOX= 0, placebo= 0,07).

Entre los pacientes no cateterizados antes del tratamiento, se inició el cateterismo en el 38,9% después del tratamiento con 200 Unidades de BOTOX, en comparación con el 17,3% de los tratados con placebo, en los estudios pivotales.

Se inició la cateterización en el 15,2% de los pacientes tras el tratamiento con BOTOX 100 Unidades frente al 2,6% con placebo en el estudio post-autorización de BOTOX 100 Unidades en pacientes con EM que no se cateterizaban al inicio (ver la sección 5.1).

Hiperactividad neurogénica del detrusor en pacientes pediátricos

Clasificación por órganos y sistemas	**Término preferido**	**Frecuencia**
Infecciones e infestaciones	Bacteriuria	Muy frecuentes
	Infección del tracto urinario, leucocituria	Frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Hematuria, Dolor de vejiga*	Frecuentes

* reacción adversa relacionada con el procedimiento

No se observaron cambios en el tipo de reacciones adversas con la repetición de la dosis.

Ver las secciones 4.2 y 5.1.

TRASTORNOS DE LA PIEL Y ÓRGANOS ANEJOS

Hiperhidrosis primaria de la axila

Clasificación por órganos y sistemas	**Término preferido**	**Frecuencia**
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, parestesia	Frecuentes
Trastornos vasculares	Sofocos	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Nauseas	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis (sudoración en zonas distintas a las axilas), olor anormal de la piel, prurito, nódulos subcutáneos, alopecia	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en la extremidad	Frecuentes
	Debilidad muscular, mialgia y artropatía	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el punto de inyección	Muy frecuentes
	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 y reacciones en el punto de inyección	Frecuentes

En el tratamiento de la hiperhidrosis primaria de la axila, se ha detectado un aumento de la sudoración en zonas distintas de la axila en el 4,5 % de los pacientes hasta un mes después a la inyección, y no se observó un patrón definido respecto a las zonas anatómicas afectadas. En aproximadamente el 30% de los pacientes esto se resolvió en cuatro meses.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se han notificado también casos poco frecuentes (0,7%) de debilidad del brazo, que fueron moderados, transitorios y no precisaron tratamiento, recuperándose sin secuelas. Esta reacción adversa puede estar relacionada con el tratamiento, la técnica de inyección, o ambos. En el caso poco frecuente de que aparezca debilidad muscular, se puede considerar el llevar a cabo un examen neurológico. Se recomienda además repetir la evaluación de la técnica de inyección antes de proceder a una nueva inyección, para verificar que ésta se lleva a cabo a nivel intradérmico.

En un estudio de seguridad no controlado de BOTOX (50 Unidades por axila) en pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad (n=144), aparecieron reacciones adversas en más de un paciente (2 pacientes cada una) incluyendo dolor en el sitio de inyección e hiperhidrosis (sudoración no axilar).

Información adicional

La siguiente lista incluye reacciones adversas al medicamento u otras reacciones adversas médicamente relevantes que se han notificado desde que el medicamento se ha comercializado, independientemente de la indicación, y que pueden ocurrir además de las citadas en la sección 4.4. (Advertencias y precauciones especiales de empleo) y sección 4.8 (Reacciones adversas).

Clasificación por órganos y sistemas	**Término preferido**
Trastornos del sistema inmunológico	Anafilaxia, angioedema, enfermedad del suero, urticaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia
Trastornos del sistema nervioso	Plexopatía braquial, disfonía, disartria, paresia facial, hipoestesia, debilidad muscular, miastenia gravis, neuropatía periférica, parestesia, radiculopatía, convulsiones, síncope, parálisis facial
Trastornos oculares	Glaucoma de ángulo cerrado (para el tratamiento de blefarospasmo), estrabismo, visión borrosa, alteraciones visuales, ojo seco (asociado a inyecciones perioculares), edema palpebral.
Trastornos del oído y del laberinto	Hipoacusia, tinnitus, vértigo
Trastornos cardiacos	Arritmia, infarto de miocardio
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumonía por aspiración (algunas con desenlace mortal), disnea, depresión respiratoria, insuficiencia respiratoria
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, sequedad de boca, disfagia, nauseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, dermatitis psoriasiforme, eritema multiforme, hiperhidrosis, madarosis, prurito, erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Atrofia muscular, mialgia, espasmos musculares localizados / contracciones musculares involuntarias
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Atrofia por denervación, malestar, pirexia

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

La sobredosis de BOTOX es un término relativo y depende de la dosis, del lugar de inyección y de las propiedades subyacentes del tejido. No se ha descrito ningún caso de toxicidad sistémica como

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

consecuencia de la inyección accidental de BOTOX. Dosis excesivas pueden producir parálisis neuromuscular local o a distancia, generalizada y profunda.

No se han notificado casos de ingestión de BOTOX.

Los signos y síntomas de sobredosis no son aparentes inmediatamente después de la inyección. En caso de inyección o ingestión accidental o si se sospecha una sobredosis, se debe someter al paciente a monitorización médica hasta varias semanas para detectar posibles signos o síntomas progresivos de debilidad muscular, que puede ser local o a distancia del sitio de inyección, que pueden incluir ptosis, diplopia, disfagia, disartria, debilidad generalizada o fallo respiratorio. Estos pacientes se deben someter a una evaluación médica continuada y a una terapia médica inmediata, que puede incluir hospitalización.

Si se ve afectada la musculatura de la orofaringe y el esófago, se puede producir aspiración que puede llevar a sufrir una neumonía por aspiración. En caso de que se paralicen o se debiliten lo suficiente los músculos respiratorios, será necesario proceder a entubar y aplicar respiración asistida hasta la recuperación y puede conllevar la necesidad de traqueotomía y ventilación mecánica prolongada, además de otros cuidados generales de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros relajantes musculares, agentes de acción periférica.

Código ATC M03A X01

Mecanismo de acción

La toxina botulínica tipo A bloquea la liberación de acetilcolina a nivel de las terminaciones nerviosas colinérgicas periféricas por escindir SNAP-25, proteína necesaria para que se produzca adecuadamente la fijación y liberación de acetilcolina de las vesículas situadas en las terminaciones nerviosas.

Efectos farmacodinámicos

Tras la inyección, la toxina inicialmente se une rápidamente y con elevada afinidad a receptores específicos de la superficie celular. A continuación, la toxina pasa a través de la membrana plasmática mediante endocitosis mediada por receptores, liberándose en el citosol. Este último paso va unido a una inhibición progresiva de la liberación de acetilcolina; los signos clínicos se manifiestan a los 2-3 días, con un efecto máximo a las 5-6 semanas de la inyección. La evidencia clínica sugiere que BOTOX reduce el dolor y la inflamación neurogénica y eleva el umbral del dolor al calor cutáneo en un modelo de sensibilización trigémina inducido por capsaicina.

Normalmente la recuperación tras la inyección intramuscular se produce a las 12 semanas de la inyección a medida que las terminales nerviosas se ramifican y conectan nuevamente con las placas terminales. Después de la inyección intradérmica, donde el objetivo son las glándulas sudoríparas ecrinas, el efecto duró por término medio 7,5 meses tras la primera inyección en los pacientes tratados con 50 Unidades por axila. No obstante, en el 27,5% de los pacientes la duración del efecto fue de 1 año o superior. No se ha estudiado la recuperación de las terminaciones nerviosas simpáticas que inervan las glándulas sudoríparas tras la inyección intradérmica con BOTOX.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Después de la administración de la inyección en el detrusor, BOTOX afecta a las vías eferentes de la actividad de este músculo inhibiendo la liberación de acetilcolina. Además, BOTOX puede inhibir los neurotransmisores aferentes y las vías sensitivas.

Eficacia clínica y seguridad

TRASTORNOS NEUROLÓGICOS

Espasticidad focal de miembro superior en pacientes pediátricos

Se evaluó la eficacia y seguridad de BOTOX para el tratamiento de la espasticidad de miembro superior en pacientes pediátricos de 2 años o más de edad, en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo. El estudio aleatorizó a 235 pacientes pediátricos (77 BOTOX 6 Unidades/kg, 78 BOTOX 3 Unidades/kg y 80 placebo) con espasticidad de miembro superior debida a parálisis cerebral (87%) o a un ictus (13%)y una puntuación basal de la Escala de Ashworth Modificada (EAM) del codo o de la muñeca de al menos 2. Se inyectó por vía intramuscular una dosis total de 3 Unidades / kg (máximo 100 Unidades) o 6 Unidades / kg (máximo 200 Unidades) o placebo y se dividió entre los músculos del codo o la muñeca y los dedos. Todos los pacientes recibieron terapia ocupacional estándar. Se requirió el uso de guía electromiográfica, estimulación nerviosa o técnicas de ultrasonido para ayudar en la localización muscular adecuada para las inyecciones. La variable primaria fue el promedio del cambio desde la puntuación basal de la Escala de Ashworth modificada del grupo muscular principal (codo o muñeca) en las semanas 4 y 6, y la variable secundaria clave fue el promedio de la Impresión Clínica Global del Cambio General (ICG) por parte del médico en las semanas 4 y 6. La Escala de Consecución de Objetivos (GAS) por parte del médico para objetivos activos y pasivos fue evaluada como una variable secundaria en las semanas 8 y 12. Se hizo seguimiento a los pacientes durante 12 semanas.

Los pacientes elegibles pudieron participar en un estudio de extensión abierto, en el que recibieron hasta cinco tratamientos de dosis de hasta 10 Unidades/kg (máximo 340 Unidades), cuando se trataba el miembro inferior en combinación con el miembro superior.

Se demostraron mejoras estadísticamente significativas frente a placebo en pacientes tratados con BOTOX 3 y 6 Unidades/kg para la variable primaria y en todos los puntos temporales hasta la semana 12. La mejoría en la puntuación EAM fue similar en los dos grupos de tratamiento con BOTOX. Sin embargo, no se produjo diferencia con placebo ≥ 1 punto en la EAM. Consulte la tabla abajo. El análisis de respondedores al efecto del tratamiento varió aproximadamente 10-20%.

Resultados de las Variables de Eficacia Primaria y Secundarias (población mITT)

	BOTOX 3 Unidades/kg (N=78)	**BOTOX 6 Unidades/kg (N=77)**	**Placebo (N=79)**
Cambio Medio con respecto al valor Basal en el Grupo Muscular Principal (Codo o Muñeca) en la EAM[a]			
Promedio Semana 4 y 6	-1,92*	-1,87*	-1,21
Puntuación media de ICG[b]			
Promedio Semana 4 y 6	1,88	1,87	1,66
Puntuación media GAS[c]			
Objetivos Pasivos en la Semana 8	0,23	0,30	0,06

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Objetivos Pasivos en la Semana 12	0,31	0,71*	0,11
Objetivos activos en la Semana 8	0,12	0,11	0,21
Objetivos activos en la Semana 12	0,26	0,49	0,52
Cambio Medio con respecto al valor Basal en la puntuación EDC[d]	**N=11**	**N=11**	**N=18**
Semana 4	-4,91	-3,17	-3,55
Semana 6	-3,12	-2,53	-3,27

* Diferencia estadísticamente significativa frente a placebo ($p<0.05$)

[a] La EAM es una escala de 6 puntos (0 [sin aumento en el tono muscular], 1, 1+, 2, 3 y 4 [miembro rígido en flexión o extensión]) que mide la fuerza necesaria para mover una extremidad alrededor de una articulación , con una reducción en la puntuación que representa una mejora en la espasticidad.

[b] La ICG evaluó la respuesta al tratamiento en términos de cómo se encontraba el paciente en su vida usando una escala de 9 puntos (-4= empeoramiento muy marcado a +4= mejoría muy marcada).

[c] La GAS es una escala de 6 puntos (-3[peor que al inicio], -2 [igual que al inicio], -1 [menos de lo esperado], 0 [objetivo esperado], +1 [de algún modo mejor de lo esperado], +2 [mucho mejor de lo esperado]).

[d] El dolor se evaluó en sujetos de 4 años de edad y mayores y que tenían una puntuación de dolor > 0 en el estado basal, usando la Escala de Dolor de Caras (EDC: 0 =sin dolor a 10 = mucho dolor).

mITT = intención de tratar modificada; Incluyó a todos los participantes aleatorizados con una puntuación inicial válida de MAS del grupo de músculos principal y al menos una medición posterior al inicio en las semanas 2, 4 o 6 para el MAS del grupo de músculos principal y el CGI realizado por el médico. La población mITT se analizó según la asignación aleatoria, independientemente del tratamiento recibido realmente.

Espasticidad focal de miembro inferior en pacientes pediátricos.

Se evaluó la eficacia y seguridad de BOTOX para el tratamiento de la espasticidad de miembro inferior en pacientes pediátricos de 2 años en adelante en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo. El estudio aleatorizó a 384 pacientes pediátricos (128 BOTOX 8 Unidades/kg, 126 BOTOX 4 Unidades/kg y 130 placebo) con espasticidad de miembro inferior debido a parálisis cerebral y una puntuación de tobillo de al menos 2. Se inyectó intramuscularmente una dosis total de 4 Unidades/kg (máximo 150 Unidades) u 8 Unidades/kg (máximo 300 Unidades) o placebo y se dividió entre el gastrocnemio, el sóleo y el tibial posterior. Todos los pacientes recibieron fisioterapia estandarizada. Se requirió el uso de guía electromiográfica, estimulación nerviosa o técnicas de ultrasonido para ayudar en la localización muscular adecuada para las inyecciones. La variable primaria fue el promedio del cambio desde la puntuación basal EAM del tobillo en las semanas 4 y 6, y la variable secundaria clave fue el promedio de la ICG en las semanas 4 y 6. La Escala de Consecución de Objetivos (GAS) por parte del médico para objetivos funcionales activos y pasivos fue una variable secundaria en las semanas 8 y 12. La marcha se evaluó utilizando la escala Visual de la Marcha Edinburgh (EVG) en las semanas 8 y 12 en un subconjunto de pacientes. Se hizo seguimiento a los pacientes durante 12 semanas.

Los pacientes elegibles pudieron entrar en un estudio de extensión abierto, en el que recibieron hasta cinco tratamientos a dosis de hasta 10 Unidades/kg (máximo 340 Unidades), si trataban más de un miembro.

Se demostró una mejoría estadísticamente significativa en comparación con el placebo en pacientes tratados con BOTOX 4 y 8 Unidades/kg para la variable primaria y en la mayoría de puntos temporales hasta la semana 12. La mejora en la puntuación EAM fue similar en los dos grupos de tratamiento con BOTOX. Sin embargo, no se produjo diferencia frente a placebo ≥1 punto en la EAM. Consulte la tabla abajo. El análisis de respondedores al efecto del tratamiento fue menor de 15% en todos los puntos temporales.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Resultados de las Variables de Eficacia Primaria y Secundarias (población mITT)

	BOTOX 4 Unidades/kg (N=125)	**BOTOX 8 Unidades/kg (N=127)**	**Placebo (N=129)**
Cambio Medio con respecto al valor Basal en los Flexores Plantares en el EAM[a]			
Promedio Semana 4 y 6	-1,01*	-1,06*	-0,80
Puntuación media de ICG[b]			
Promedio Semana 4 y 6	1,49	1,65*	1,36
Puntuación media GAS[c]			
Objetivos Pasivos en la Semana 8	0,18*	0,19*	-0,26
Objetivos Pasivos en la Semana 12	0,27	0,40*	0,00
Objetivos activos en la Semana 8	-0,03*	0,10*	-0,31
Objetivos activos en la Semana 12	0,09	0,37*	-0,12
Cambio Medio con respecto al valor Basal en la puntuación EVG[d]			
Semana 8	-2,11	-3,12*	-0,86
Semana 12	-2,07	-2,57	-1,68

* Diferencia estadísticamente significativa frente a placebo ($p<0.05$)

[a] La EAM es una escala de 6 puntos (0 [sin aumento en el tono muscular], 1, 1+, 2, 3 y 4 [miembro rígido en flexión o extensión]) que mide la fuerza necesaria para mover una extremidad alrededor de una articulación , con una reducción en la puntuación que representa una mejora en la espasticidad.

[b] La ICG evaluó la respuesta al tratamiento en términos de cómo se encontraba el paciente en su vida usando una escala de 9 puntos (-4= empeoramiento muy marcado a +4= mejoría muy marcada).

[c] La GAS es una escala de 6 puntos (-3[peor que al inicio], -2 [igual que al inicio], -1 [menos de lo esperado], 0 [objetivo esperado], +1 [de algún modo mejor de lo esperado], +2 [mucho mejor de lo esperado]).

[d] La EVG es una escala de 11 ítems que evalúa la marcha en función de la postura del pie (5 ítems), la postura de la rodilla (2 ítems), balanceo del pie (2 ítems) y balanceo de la rodilla (2 ítems) mediante una escala ordinal de 3 puntos (0 [normal], 1 [flexión 1 o extensión 1] y 2 [flexión 2 o extensión 2] para cada ítem, respectivamente).

mITT = intención de tratar modificada; Incluyó a todos los participantes aleatorizados con una puntuación inicial válida de MAS del grupo de músculos principal y al menos una medición posterior al inicio en las semanas 2, 4 o 6 para el MAS del grupo de músculos principal y el CGI realizado por el médico. La población mITT se analizó según la asignación aleatoria, independientemente del tratamiento recibido realmente.

En pacientes pediátricos con espasticidad de miembro inferior en los que se analizaron muestras de un estudio fase 3 y del estudio de extensión abierto, se desarrollaron anticuerpos neutralizantes en 2 de 264 pacientes (0,8%) tratados con BOTOX hasta 5 ciclos de tratamiento. Ambos pacientes continuaron experimentando beneficio clínico tras los tratamientos posteriores con BOTOX.

Espasticidad focal del miembro superior secundaria a un ictus en adultos

La eficacia y seguridad de BOTOX para el tratamiento de la espasticidad de miembro superior en el adulto se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo.

El estudio aleatorizó a 126 pacientes adultos (64 BOTOX y 62 placebo) con espasticidad de miembro superior (puntuación de Ashworth de al menos 3 para tono del flexor de la muñeca y al menos 2 para tono del flexor de los dedos de la mano) que se encontraban como mínimo a 6 meses tras un ictus. BOTOX (una dosis total de 200 Unidades a 240 Unidades) o placebo se inyectaron por vía intramuscular en el flexor profundo de los dedos, flexor superficial de los dedos, flexor radial del carpo, flexor cubital del carpo y, de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

ser necesario, en el aductor del pulgar y el flexor largo del pulgar. Se recomendó el uso de un estimulador del nervio/EMG como ayuda en la localización adecuada del músculo para inyección. Se hizo seguimiento a los pacientes durante 12 semanas.

La variable de eficacia primaria fue el tono muscular del flexor de la muñeca en la semana 6, de acuerdo con la puntuación de Ashworth. Las variables secundarias clave incluyeron la Evaluación global del médico, el tono muscular del flexor de los dedos de la mano y el tono muscular del flexor del pulgar en la semana 6. Los resultados del estudio sobre la variable primaria y las variables secundarias clave se indican en la tabla a continuación.

Resultados de las variables de eficacia primaria y secundarias en la semana 6 del estudio

	BOTOX 200 a 240 Unidades (N = 64)	**Placebo (N = 62)**
Cambio Medio con respecto al valor Basal en el Tono Muscular del Flexor de la Muñeca en la escala de Ashworth[a]	-1,7*	-0,5
Evaluación media global de la respuesta al tratamiento por el médico[b]	1,8*	0,6
Cambio Medio con respecto al valor Basal en el Tono Muscular del Flexor de los Dedos de la mano en la escala de Ashworth[a]	-1,3*	-0,5
Cambio Medio con respecto al valor Basal en el Tono Muscular del Flexor del Pulgar en la escala de Ashworth[a]	-1,66*	-0,48

* Diferencia estadísticamente significativa frente a placebo ($p \leq 0,05$)

[a] La escala de Ashworth es una escala de 5 puntos (0 [sin aumento en el tono muscular], 1, 2, 3 y 4 [miembro rígido en flexión o extensión]) que mide la fuerza necesaria para mover una extremidad alrededor de una articulación, con una reducción en la puntuación que representa una mejora en la espasticidad.

[b] La Evaluación global del médico evaluó la respuesta al tratamiento en términos de cómo se encontraba el paciente en su vida usando una escala de -4 = empeoramiento muy marcado a +4 = mejoría muy marcada.

Espasticidad focal de miembro inferior secundaria a un ictus en adultos

La eficacia y seguridad de BOTOX para el tratamiento de la espasticidad del miembro inferior se evaluó en un estudio controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, aleatorizado que aleatorizó a 468 pacientes (233 BOTOX y 235 placebo) con espasticidad del tobillo secundaria a un ictus (puntuación para tobillo de al menos 3 en la Escala de Ashworth Modificada (EAM)) que habían sufrido un ictus al menos tres meses antes. Se inyectaron de 300 a 400 Unidades de BOTOX o placebo, intramuscularmente en los músculos obligatorios para el estudio incluyendo gastrocnemio, sóleo y tibial posterior y los músculos opcionales incluyendo flexor largo del dedo gordo, flexor largo de los dedos, flexor corto de los dedos, extensor del dedo gordo, y recto femoral.

La variable primaria fue el cambio medio desde el inicio en la puntuación para el tobillo en la EAM en las semanas 4 y 6 y una variable secundaria clave fue la media de ICG (Evaluación Global de la Respuesta por el médico) en las semanas 4 y 6. Se demostraron diferencias estadística y clínicamente significativas entre los grupos para BOTOX frente a placebo, para la variable primaria de eficacia de EAM y la variable secundaria clave de IGC y se presentan en la tabla más abajo. Para la variable primaria de puntuación media para el tobillo en la EAM en las semanas 4 y 6 no se observó mejoría desde el valor inicial en pacientes de 65 años o mayores en el grupo de BOTOX comparado con placebo, posiblemente debido al bajo número de pacientes.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Variable primaria y Variable secundaria clave de Eficacia (población mITT)

	BOTOX® 300 a 400 Unidades (ITT) (N=233)	**Placebo (N=235)**
Cambio medio desde el inicio en la puntuación de la EAM para Flexores plantares del tobillo		
Promedio Semana 4 y 6	-0,8*	-0,6
Puntuación media de Impresión Clínica Global por el Investigador		
Promedio Semana 4 y 6	0,9*	0,7
Cambio medio en la puntuación de la EAM para Flexores de los dedos del pie		
Promedio Semana 4 y 6 para el flexor largo del dedo gordo	-1,02*	-0,6
Promedio Semana 4 y 6 para el flexor largo de los dedos	-0,88	- 0,77
Cambio medio desde el inicio en la puntuación de la EAM para Flexores plantares del tobillo para pacientes:	**≥65 años N=60**	**≥65 años N=64**
Promedio Semana 4 y 6	-0,7	-0,7

*Diferente significativamente frente a placebo ($p<0.05$)

ITT: Intención de tratar

Se realizó otro estudio clínico de fase III multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego en pacientes adultos con espasticidad del miembro inferior secundaria a un ictus que afectaba al tobillo. Se aleatorizó a un total de 120 pacientes para recibir BOTOX (n=58) (dosis total de 300 Unidades) o placebo (n=62). Este estudio se llevó a cabo exclusivamente en pacientes japoneses con un valor en la Escala de Ashworth Modificada(EAM) ≥ 3, que habían sufrido un ictus hacía 6,5 años de media.

Se observó una mejoría significativa frente a placebo en la variable primaria del cambio general desde el inicio hasta la semana 12 en la puntuación del tobillo en la EAM, que se calculó mediante el método del área bajo la curva (AUC). También se observaron mejorías significativas frente a placebo en el cambio medio desde el inicio en la puntuación de tobillo en la EAM en las visitas individuales posteriores al tratamiento en las semanas 4, 6 y 8. En estas visitas, la proporción de pacientes respondedores (pacientes con al menos un grado de mejoría) fue también significativamente mayor en comparación con los pacientes tratados con placebo.

El tratamiento con BOTOX también se asoció a una mejoría significativa en la Impresión Clínica Global (ICG) del investigador de la discapacidad funcional (variable secundaria, sin ajuste de multiplicidad) frente a placebo. No hubo mejoría clínicamente significativa en la función de acuerdo con la Physician's Rating Scale (PRS) y en la velocidad de la marcha.

Los resultados del estudio de fase III se presentan a continuación.

Variables de eficacia primaria y secundarias principales

	BOTOX (N=58)	**Placebo (N=62)**	**Valor de p**
AUC media en la puntuación de la EAM			

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

AUC (día 0 a semana 12)	-8,5	-5,1	0,006
Cambio medio con respecto al valor inicial en la puntuación de la EAM			
Inicio	3,28	3,24	
Semana 1	-0,61	-0,52	0,222
Semana 4	-0,88	-0,43	<0,001
Semana 6	-0,91	-0,47	<0,001
Semana 8	-0,82	-0,43	<0,001
Semana 12	-0,56	-0,40	0,240
Porcentaje de respondedores*			
Semana 1	52,6 %	38,7 %	0,128
Semana 4	67,9 %	30,6 %	<0,001
Semana 6	68,4 %	36,1 %	<0,001
Semana 8	66,7 %	32,8 %	<0,001
Semana 12	44,4 %	34,4 %	0,272

*Pacientes con, al menos, 1 grado de mejoría con respecto al valor inicial en la puntuación de la EAM

Se observó una respuesta consistente con tratamientos repetidos.

Migraña crónica

BOTOX bloquea la liberación de los neurotransmisores relacionados con la génesis del dolor. No se ha establecido completamente el mecanismo de acción de BOTOX para el alivio de los síntomas de la migraña crónica. Los estudios preclínicos y clínicos farmacodinámicos sugieren que BOTOX suprime la sensibilización periférica, con lo cual, posiblemente también inhibe la sensibilización central.

En la siguiente tabla, se muestran los principales resultados conseguidos de los análisis de eficacia agrupados, después de dos tratamientos con BOTOX, administrados en un intervalo de 12 semanas, procedentes de dos ensayos clínicos de fase 3, en pacientes con migraña crónica, que durante un periodo inicial de 28 días habían sufrido por lo menos cuatro episodios y ≥ 15 días de cefalea (por lo menos con cuatro horas de cefalea continua), de los cuales un mínimo del 50% de días con cefalea eran días de migraña o probable migraña.

Cambio medio con respecto al inicio en la semana 24	BOTOX N = 688	Placebo N= 696	Valor de p
Frecuencia de días con cefalea	-8,4	-6,6	p < 0,001
Frecuencia de días con cefalea moderada o intensa	-7,7	-5,8	p < 0,001
Frecuencia de días con migraña o probable migraña	-8,2	-6,2	p < 0,001
% de pacientes con 50% de disminución de los días con cefalea	47%	35%	p < 0,001
Total de horas acumuladas de cefalea en los días con cefalea	-120	-80	p < 0,001
Frecuencia de episodios de cefalea	-5.2	-4.9	p = 0,009
Puntuaciones de la prueba de repercusión total de la cefalea (HIT-6)	-4,8	-2,4	p < 0,001

Aunque los estudios no tenían el poder suficiente para mostrar diferencias entre los subgrupos, se apreció un menor efecto del tratamiento en el subgrupo de pacientes de sexo masculino (N = 188) y en los pacientes no caucásicos (N = 137), que en la población total del estudio.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

TRASTORNOS VESICALES

Vejiga hiperactiva del adulto

Se realizaron dos estudios clínicos de Fase III multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo y doble ciego, de 24 semanas de duración, en pacientes con vejiga hiperactiva con síntomas de incontinencia urinaria, urgencia y frecuencia. Se aleatorizó a un total de 1105 pacientes, cuyos síntomas no habían sido tratados adecuadamente con al menos un tratamiento anticolinérgico (respuesta inadecuada o reacciones adversas intolerables), para recibir, o bien 100 Unidades de BOTOX (n=557) o placebo (n=548).

En ambos estudios se observaron mejoras significativas en el cambio desde el momento inicial en la frecuencia diaria de episodios de incontinencia para BOTOX (100 Unidades) en comparación con placebo, en la semana 12 (al inicio fue de 5,49 para BOTOX y 5,39 para placebo), incluida la proporción de los pacientes sin incontinencia. Usando la Treatment Benefit Scale, la proporción de pacientes que notificaron una respuesta positiva al tratamiento (su estado había "mejorado notablemente" o "mejorado") fue significativamente superior en el grupo de BOTOX en comparación con el grupo placebo en ambos estudios. También se observaron mejoras significativas en comparación con placebo para la frecuencia diaria de los episodios de micción, urgencia y nocturia. El volumen vaciado por micción también fue significativamente superior. Se observaron mejoras significativas en todos los síntomas de vejiga hiperactiva desde la semana 2.

El tratamiento con BOTOX se asoció a unas mejoras significativas con respecto al placebo en la calidad de vida relacionada con la salud, medida con el Cuestionario de Calidad de Vida específico para la Incontinencia (I-QOL) (incluyendo el comportamiento de evitación y limitación, el impacto psicosocial y la vergüenza social) y el Cuestionario King´s Health (KHQ) (incluyendo impacto de la incontinencia, limitaciones de roles, limitaciones sociales, limitaciones físicas, relaciones personales, emociones, medidas sueño/energía y gravedad/aguante).

No se observó ninguna diferencia general en la eficacia tras el tratamiento con BOTOX entre los pacientes de ≥65 años de edad en comparación con los de <65 años.

A continuación, se presentan los resultados de los estudios pivotales agrupados:

Variables primaria y secundarias al inicio y cambio con respecto al inicio en los estudios pivotales agrupados:

	100 Unidades de BOTOX (N=557)	**Placebo (N=548)**	**Valor de p**
Frecuencia diaria de los episodios de incontinencia urinaria*			
Media inicial	5,49	5,39	
Cambio medio en la semana 2	-2,85	-1,21	p<0,001
Cambio medio en la semana 6	-3,11	-1,22	p<0,001
Cambio medio en la semana 12 [a]	**-2,80**	**-0,95**	**p<0,001**
Porcentaje con respuesta positiva al tratamiento usando la Treatment Benefit			

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Scale (%)			
Semana 2	64,4	34,7	p<0,001
Semana 6	68,1	32,8	p<0,001
Semana 12 [a]	**61,8**	**28,0**	**p<0,001**
Frecuencia diaria de los episodios de micción			
Media inicial	11,99	11,48	
Cambio medio en la semana 2	-1,53	-0,78	p<0,001
Cambio medio en la semana 6	-2,18	-0,97	p<0,001
Cambio medio en la semana 12 [b]	**-2,35**	**-0,87**	**p<0,001**
Frecuencia diaria de los episodios de urgencia			
Media inicial	8,82	8,31	
Cambio medio en la semana 2	-2,89	-1,35	p<0,001
Cambio medio en la semana 6	-3,56	-1,40	p<0,001
Cambio medio en la semana 12[b]	**-3,30**	**-1,23**	**p<0,001**
Puntuación total de la calidad de vida relacionada con la incontinencia[c]			
Media inicial	34,1	34,7	
Cambio medio en la semana 12 [bc]	**+22,5**	**+6,6**	**p<0,001**
Cuestionario King´s Health: limitación de roles			
Media inicial	65,4	61,2	
Cambio medio en la semana 12 [bc]	**-25,4**	**-3,7**	**p<0,001**
Cuestionario King´s Health: limitación social			
Media inicial	44,8	42,4	
Cambio medio en la semana 12 [bc]	**-16,8**	**-2,5**	**p<0,001**

* El porcentaje de pacientes secos (sin incontinencia) en la semana 12 fue del 27,1% para el grupo de BOTOX y del 8,4% para el grupo placebo. Las proporciones que alcanzaron al menos un 75% y un 50% de reducción desde el momento inicial en los episodios de incontinencia urinaria fueron del 46,0% y del 60,5% en el grupo de BOTOX en comparación con el 17,7% y el 31% en el grupo placebo, respectivamente.

[a] Variables co-primarias

[b] Variables secundarias

[c] El cambio mínimamente importante predefinido a partir del momento inicial fue de +10 puntos para I-QOL y –5 puntos para KHQ.

La duración media de la respuesta tras el tratamiento con BOTOX, basándose en la solicitud del paciente de repetir el tratamiento, fue de 166 días (aproximadamente 24 semanas). La duración media de la respuesta, basada en la solicitud del paciente para repetir el tratamiento, en pacientes que continuaron en el estudio de extensión en fase abierta y recibieron tratamientos con sólo 100 Unidades de BOTOX (N=438), fue de 212 días (~30 semanas).

Aunque sólo se estudiaron un número limitado de pacientes de edad <40 años (n=88, 8,0%), no-caucásicos (n=101, 9,1%) y varones (n=135, 12,2%) en los dos estudios clínicos en fase 3, los datos en estos subgrupos apoyan un efecto positivo del tratamiento. Se observó mayor incidencia de reacciones adversas como retención urinaria, volumen de orina residual y polaquiuria en varones comparado con mujeres. Los resultados de las variables co-primarias en varones se presentan más abajo:

Variables de eficacia co-primarias en el momento basal y cambio desde el momento basal en pacientes varones (estudios pivotales agrupados):

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	BOTOX 100 Unidades (N=61)	Placebo (N=74)	Valor de p
Frecuencia diaria de episodios de incontinencia urinaria			
Media inicial	5,61	4,33	
Cambio medio en la semana 12	-1,86	-1,23	0,612
Proporción con respuesta positiva al tratamiento usando la Treatment Benefit Scale (%)			
Semana 12	40,7	25,4	0,060

Se evaluó a un total de 839 pacientes en una extensión del estudio en fase abierta a largo plazo (n= 758 mujeres, n= 81 varones). Los pacientes experimentaron una respuesta consistente con la repetición del tratamiento en relación con todas las variables de eficacia. En el grupo de 345 pacientes (n=316 mujeres, n=29 varones) que habían alcanzado la semana 12 del ciclo de tratamiento 3, las reducciones medias en la frecuencia diaria de la incontinencia urinaria fueron de -3,07, -3,49 y -3,49 episodios en la semana 12 tras el primer, segundo y tercer tratamiento con BOTOX 100 Unidades respectivamente. Las proporciones correspondientes de pacientes con una respuesta positiva al tratamiento usando la Treatment Benefit Scale fueron del 63,6%, 76,9% y 77,3% respectivamente.

En los estudios pivotales, ninguno de los 615 pacientes con muestras analizadas desarrolló anticuerpos neutralizantes. En pacientes con muestras analizadas de los estudios en fase 3 pivotales y de la extensión en fase abierta, se desarrollaron anticuerpos neutralizantes en 0 de 954 pacientes (0,0%) mientras recibieron dosis de 100 Unidades de BOTOX, y en 3 de 260 pacientes (1,2%) tras recibir subsecuentemente al menos una dosis de 150 Unidades. Uno de estos tres pacientes continuó experimentando beneficio clínico. Comparados con la población global tratada con BOTOX, los pacientes que desarrollaron anticuerpos neutralizantes generalmente presentaron una respuesta de duración más corta y consecuentemente recibieron tratamientos con más frecuencia (ver sección 4.4).

Vejiga hiperactiva en población pediátrica

Se dispone de datos limitados sobre la eficacia de un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos y doble ciego (191622-137) en pacientes de 12 a 17 años con vejiga hiperactiva con síntomas de incontinencia urinaria. Se incluyeron un total de 55 (de los 108 previstos) pacientes que presentaban una respuesta inadecuada o eran intolerantes a al menos una medicación anticolinérgica, por lo que el tamaño de la muestra fue insuficiente para concluir la eficacia en esta población. Los pacientes fueron aleatorizados a 25 Unidades, 50 Unidades o 100 Unidades, sin exceder 6 Unidades/kg de peso corporal; N = 18, N = 17, N = 20 para BOTOX 25 Unidades, BOTOX 50 Unidades y BOTOX 100 Unidades, respectivamente. Antes de la administración del tratamiento, los pacientes recibieron anestesia según la práctica local del centro. Todos los pacientes recibieron anestesia general o sedación consciente.

Resultados de las variables primaria y secundarias en el momento basal y cambios desde el momento basal en un estudio clínico doble ciego de grupos paralelos

	BOTOX 100 Unidades N = 20	BOTOX 50 Unidades N = 17	BOTOX 25 Unidades N = 18	Valor de p BOTOX 100 vs. 25	Valor de p BOTOX 50 vs. 25

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

				Unidades	Unidades
Frecuencia diaria de episodios de incontinencia urinaria diurna[a] Media inicial Cambio medio* en la semana 12** (IC del 95 %)	3,6 -2,3 (-3,8; -0,9)	3,5 -1,0 (-2,6; 0,7)	5,3 -1,4 (-3,0; 0,2)	0,3802	0,7330
Proporción de pacientes con al menos un 50 % de reducción respecto al inicio en la frecuencia diaria de episodios de IU diurnos[b] (%) Semana 12[c] (IC del 95 %)	80,0 (56,3; 94,3)	47,1 (23,0; 72,2)	50,0 (26,0; 74,0)	0,0472	0,9924
Respuesta positiva al tratamiento ("mejora sustancial" o "mejora")[b] (%) Semana 12[c] (IC del 95 %)	68,4 (43,5; 87,4)	70,6 (44,0; 89,7)	52,9 (27,8; 77,0)	0,6092	0,4824
Frecuencia diaria de episodios de micción diurna[b] Media basal Cambio medio* en la semana 12** (IC del 95 %)	8,1 -1,0 (-3,0; 1,0)	8,5 0,3 (-1,7; 2,4)	11,2 -1,8 (-3,9; 0,2)	0,5743	0,1451
Frecuencia diaria de episodios de urgencia diurnos[b] Media basal Cambio medio* en la semana 12** (IC del	4,4 -2,2 (-4,1; -0,3)	5,4 -1,8 (-3,8; 0,2)	7,5 -1,9 (-3,9; 0,2)	0,8206	0,9604

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

95 %)					

IC = intervalo de confianza

* El cambio medio de mínimos cuadrados (LS) respecto al valor basal, la diferencia de tratamiento, el IC del 95 % y el valor de p se basan en un modelo ANCOVA con el valor basal como covariable y el grupo de tratamiento como factor. Los datos obtenidos de la última observación llevada a cabo se usaron para analizar la variable primaria principal.

** Punto temporal primario.

a. Variable primaria.

b. Variable secundaria.

c. Los valores de p se obtienen a partir de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel, estratificados según los episodios de incontinencia urinaria de urgencia diurna basales (≤ 6 o > 6). El IC exacto (Clopper-Pearson) del 95 % se construye utilizando la distribución binomial.

En los 55 pacientes pediátricos con un resultado basal negativo para anticuerpos de unión o anticuerpos neutralizantes y que tenían al menos un valor postbasal evaluable de un estudio doble ciego aleatorizado, ningún paciente desarrolló anticuerpos neutralizantes después de recibir de 25 Unidades a 100 Unidades de BOTOX.

Incontinencia urinaria debida a hiperactividad neurogénica del detrusor en adultos

Ensayos clínicos en fase 3 pivotales

Se realizaron dos estudios clínicos de Fase III multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo y doble ciego con pacientes que sufrían incontinencia urinaria debida a hiperactividad neurogénica del detrusor, quienes presentaban micción espontánea o estaban cateterizados. Se incluyó en el estudio un total de 691 pacientes con lesión medular o esclerosis múltiple, los cuales no estaban tratados adecuadamente con al menos un fármaco anticolinérgico. Se aleatorizó a estos pacientes para recibir 200 Unidades de BOTOX (n=227), 300 Unidades de BOTOX (n=223) o placebo (n=241).

En ambos estudios de fase 3, se observaron mejorías significativas, favorables a BOTOX (200 y 300 Unidades) en comparación con el placebo, en la variable de eficacia primaria, es decir, el cambio observado en la semana 6 con respecto al inicio en la frecuencia semanal de episodios de incontinencia, incluido el porcentaje de pacientes sin incontinencia. Se observaron mejorías significativas en los parámetros urodinámicos, incluido el aumento de la capacidad cistométrica máxima y la reducción de la presión máxima del detrusor durante la primera contracción involuntaria del detrusor. Asimismo, se observaron mejorías significativas, en comparación con el placebo, en las puntuaciones de la calidad de vida relacionada con la salud y la incontinencia, medida con el I-QOL (incluyendo el comportamiento de evitación y limitación, el impacto psicosocial y la vergüenza social). No se demostró ningún beneficio de 300 Unidades de BOTOX sobre 200 Unidades, observándose un perfil de seguridad más favorable con 200 Unidades de BOTOX.

A continuación, se presentan los resultados de los estudios pivotales agrupados:

Variables primaria y secundarias al inicio y cambio con respecto al inicio en los estudios pivotales agrupados:

	200 Unidades de BOTOX (N=227)	**Placebo (N=241)**	**Valor de p**
Frecuencia semanal de la incontinencia urinaria			
Media inicial	32,4	31,5	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Cambio medio en la semana 2	-17,7	-9,0	p<0,001
Cambio medio en la semana 6*	**-21,3**	**-10,5**	**p<0,001**
Cambio medio en la semana 12	-20,6	-9,9	p<0,001
Capacidad cistométrica máxima (ml)			
Media inicial	250,2	253,5	
Cambio medio en la semana 6*	**+153,6**	**+11,9**	**p<0,001**
Presión máxima del detrusor durante la 1[a] contracción involuntaria (cmH_20)			
Media inicial	51,5	47,3	
Cambio medio en la semana 6[b]	**-32,4**	**+1,1**	**p<0,001**
Puntuación total de la calidad de vida relacionada con la incontinencia[c,d]			
Media inicial	35,37	35,32	
Cambio medio en la semana 6[b]	**+25,89**	**+11,15**	**p<0,001**
Cambio medio en la semana 12	+28,89	+8,86	p<0,001

* El porcentaje de pacientes sin incontinencia en la semana 6 fue del 37% en el grupo tratado con 200 Unidades de BOTOX y del 9% en el tratado con placebo. Los porcentajes que alcanzaron al menos una reducción del 75% con respecto al inicio, en episodios de incontinencia, fueron del 63% y del 24% respectivamente. Los porcentajes que alcanzaron al menos una reducción del 50% con respecto al inicio fueron del 76% y del 39% respectivamente.

[a] Variable primaria

[b] Variables secundarias

[c] La puntuación total del I-QOL abarca desde 0 (problema máximo) hasta 100 (no existe ningún problema).

[d] En los estudios pivotales, la diferencia mínima significativa (DMS) especificada previamente para la puntuación total del I-QOL fue de 8 puntos, basada en las estimaciones de la DMS de 4-11 puntos comunicadas por los pacientes con hiperactividad neurógenica del detrusor.

La duración media de la respuesta en los dos estudios pivotales, basada en la solicitud del paciente de repetir el tratamiento, fue de 256-295 días (36-42 semanas) en el grupo tratado con 200 Unidades, en comparación con los 92 días (13 semanas) del grupo tratado con placebo. La duración media de la respuesta, basada en la solicitud del paciente para repetir el tratamiento, en pacientes que continuaron en el estudio de extensión en fase abierta y recibieron tratamientos sólo con 200 Unidades de BOTOX (N=174) fue de 253 días (~36 semanas).

Los pacientes experimentaron una respuesta consistente con la repetición del tratamiento en relación con todas las variables de eficacia.

En los estudios pivotales, ninguno de los 475 pacientes con hiperactividad neurogénica del detrusor con muestras analizadas desarrolló anticuerpos neutralizantes. En pacientes con muestras analizadas en el programa de desarrollo del fármaco (incluido el estudio de extensión en fase abierta), se desarrollaron anticuerpos neutralizantes en 3 de 300 pacientes (1,0%) tras recibir sólo dosis de 200 Unidades de BOTOX y 5 de 258 pacientes (1,9%) tras recibir al menos una dosis de 300 Unidades. Cuatro de estos ocho pacientes continuaron experimentando beneficio clínico. Comparados con la población global tratada con BOTOX, los pacientes que desarrollaron anticuerpos neutralizantes generalmente presentaron una respuesta de duración más corta y consecuentemente recibieron tratamientos con más frecuencia (ver sección 4.4).

Estudio post-autorización

Se llevó a cabo un estudio post-autorización doble ciego, controlado con placebo en pacientes con esclerosis múltiple (EM) con incontinencia urinaria debida a hiperactividad neurogénica del detrusor que

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

no estaban controlados adecuadamente con al menos un fármaco anticolinérgico y no se cateterizaban al inicio. Se aleatorizó a estos pacientes para recibir 100 Unidades de BOTOX (n=66) o placebo (n=78).

Se obervaron mejoras significativas en la variable de eficacia primaria de cambio desde el inicio en la frecuencia diaria de episodios de incontinencia para BOTOX (100 Unidades) comparado con placebo en el punto temporal de eficacia primaria en la semana 6, incluido el porcentaje de pacientes secos. Se observaron también mejoras significativas en los parámetros urodinámicos, y en el cuestionario Incontinence Quality of Life (I-QOL), incluido el comportamiento de evitación y limitación, el impacto psicosocial y la vergüenza social,

Se presentan a continuación los resultados del estudio post-autorización:

Variables primarias y secundarias al inicio y cambio desde el inicio en el estudio de post-autorización de 100 Unidades de BOTOX en pacientes con EM que no se cateterizaban al inicio:

	BOTOX 100 Unidades (N=66)	**Placebo (N=78)**	**Valor de p**
Frecuencia diaria de Incontinencia Urinaria*			
Media inicial	4,2	4,3	
Cambio medio en la semana 2	-2,9	-1,2	p<0,001
Cambio medio en la semana 6 [a]	**-3,3**	**-1,1**	**p<0,001**
Cambio medio en la semana 12	-2,8	-1,1	p<0,001
Capacidad cistométrica máxima (ml)			
Media inicial	246,4	245,7	
Cambio medio en la semana 6[b]	**+127,2**	**-1,8**	**p<0,001**
Presión máxima del detrusor durante la 1ª contracción involuntaria (cmH_20)			
Media inicial	35,9	36,1	
Cambio medio en la semana 6[b]	**-19,6**	**+3,7**	**p=0,007**
Puntuación total de la calidad de vida relacionada con la incontinencia[c,d]			
Media inicial	32,4	34,2	
Cambio medio en la semana 6[b]	**+40,4**	**+9,9**	**p<0,001**
Cambio medio en la semana 12	+38,8	+7,6	p<0,001

* El porcentaje de pacientes secos (sin incontinencia) hasta la semana 6 fue del 53% (grupo de BOTOX 100 Unidades) y 10,3% (placebo)

[a] Variable primaria

[b] Variables secundarias

[c] La puntuación total del I-QOL abarca desde 0 (problema máximo) hasta 100 (no existe ningún problema).

[d] La diferencia mínima significativa (DMS) especificada previamente para la puntuación total del I-QOL fue de 11 puntos, basada en las estimaciones de la DMS de 4-11 puntos comunicadas por los pacientes con hiperactividad neurógenica del detrusor.

La duración media de la respuesta en este estudio, basada en la solicitud del paciente para repetir el tratamiento, fue de 362 días (~52 semanas) para el grupo de BOTOX 100 Unidades comparado con 88 días (~13 semanas) para placebo.

Hiperactividad neurogénica del detrusor en población pediátrica

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se realizó un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos y doble ciego (191622-120) en pacientes de 5 a 17 años de edad con incontinencia urinaria debida a la hiperactividad del detrusor asociada con una afección neurológica y mediante cateterismo intermitente limpio. Un total de 113 pacientes (incluidos 99 con disrafismo espinal como espina bífida, 13 con lesión de la médula espinal y 1 con mielitis transversa) que tuvieron una respuesta inadecuada o fueron intolerantes a al menos un medicamento anticolinérgico. Estos pacientes fueron aleatorizados a 50 Unidades, 100 Unidades o 200 Unidades, sin exceder las 6 Unidades/kg de peso corporal. Los pacientes que recibieron menos de la dosis aleatorizada debido al máximo de 6 Unidades/kg fueron asignados al grupo de dosis más cercano para su análisis; N= 38, N=45 y N=30 para BOTOX 50 Unidades, BOTOX 100 Unidades y BOTOX 200 Unidades, respectivamente. Antes de la administración del tratamiento, los pacientes recibieron anestesia según la edad y la práctica del centro. Ciento nueve pacientes (97,3%) recibieron anestesia general o sedación consciente (requerida para pacientes < 12 años) y 3 pacientes (2,7%) recibieron anestesia local (permitida solo para pacientes ≥ 12 años).

Inicio y cambio desde el inicio en la frecuencia diaria diurna de episodios de incontinencia urinaria, el volumen de orina en el primer cateterismo matutino y la presión máxima del detrusor durante la fase de almacenamiento (cmH2O) en un estudio clínico doble ciego de grupos paralelos

	BOTOX 200 Unidades (N=30)	**BOTOX 100 Unidades (N=45)**	**BOTOX 50 Unidades (N=38)**	p-valor* BOTOX 200 vs. 50 Unidades	p-valor* BOTOX 100 vs. 50 Unidades
Frecuencia diaria de los episodios de incontinencia urinaria diurna[a]					
Media inicial (DE)	3,7 (5,06)	3,0 (1,07)	2,8 (1,04)		
Cambio medio* en la semana 2	-1,1	-1,0	-1,2		
Cambio medio* en la semana 6** (IC del 95%)	-1,3 (-1,8; -0,9)	-1,3 (-1,7; -0,9)	-1,3 (-1,7; -0,9)	0,9123	0,9949
Cambio medio* en la semana 12	-0,9	-1,4	-1,2		
Volumen de orina en el primer cateterismo matutino (ml)[b]					
Media inicial (DE)	187,7 (135,70)	164,2 (114,48)	203,5 (167,48)		
Cambio medio* en la semana 2	63,2	29,4	31,6		
Cambio medio* en la semana 6** (IC del	87,5 (52,1; 122,8)	34,9 (7,9; 61,9)	21,9 (-7,2; 51,1)	0,0055	0,5117

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

95%) Cambio medio* en la semana 12	45,2	55,8	12,9		
Presión máxima del detrusor durante la fase de almacenamiento (cmH2O)[b] Media inicial (DE)	56,7 (33,89)	56,5 (26,86)	58,2 (29,45)		
Cambio medio* en la semana 6** (IC del 95%)	-27,3 (-36,4; -18,2)	-20,1 (-27,3; -12,8)	-12,9 (-20,4; -5,3)	0,0157	0,1737

IC = Intervalo de confianza

*El cambio medio de mínimos cuadrados (LS), los valores de IC del 95% y los valores de p se basan en el modelo ANCOVA con el valor inical como covariable y el grupo de tratamiento, la edad (< 12 años o ≥ 12 años), los episodios de incontinencia urinaria diurna al inicio (≤ 6 o > 6) y la terapia anticolinérgica (sí /no) al inicio del estudio como factores.

** Puntos temporales primarios

[a] Variable primaria

[b] Variables secundarias

La mediana de la duración de la respuesta en este estudio, basada en la solicitud de retratamiento del paciente fue de 214,0 (31 semanas), 169,0 (24 semanas) y 207 días (30 semanas) para BOTOX 50 Unidades, BOTOX 100 Unidades y BOTOX 200 Unidades, respectivamente.

En 99 pacientes pediátricos que tuvieron un resultado basal negativo para anticuerpos de unión o anticuerpos neutralizantes y tenían al menos un valor post-basal evaluable de un estudio aleatorizado doble ciego y un estudio de extensión doble ciego, ningún paciente desarrolló anticuerpos neutralizantes después de recibir 50 Unidades a 200 Unidades de BOTOX.

TRASTORNOS DE LA PIEL Y ÓRGANOS ANEJOS

Hiperhidrosis primaria de la axila

Se realizó un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego en pacientes con hiperhidrosis primaria de la axila bilateral persistente, definida mediante una determinación gravimétrica basal de al menos 50 mg de producción espontánea de sudor en cada axila en 5 minutos a temperatura ambiente y en reposo**.** Se aleatorizaron trescientos veinte pacientes para que recibieran 50 Unidades de BOTOX (n=242) o bien placebo (n=78). Se definieron como pacientes respondedores aquellos que mostraron una disminución de sudoración axilar de al menos un 50% respecto al valor basal. En la variable primaria, 4 semanas después de la inyección, la tasa de respuesta en el grupo tratado con BOTOX fue del 93,8% respecto al 35,9% del grupo tratado con placebo (p<0,001). La incidencia de respondedores en el grupo tratado con BOTOX continuó siendo significativamente superior (p<0,001) a la de los pacientes tratados con placebo en las subsiguientes determinaciones de hasta 16 semanas.

En un estudio abierto de seguimiento, se reclutaron 207 pacientes que recibieron hasta 3 tratamientos con BOTOX. En total, 174 pacientes completaron los 16 meses de duración de los dos estudios combinados (4 meses doble ciego y 12 meses abierto de seguimiento). La incidencia de respuesta clínica a la semana 16 tras el primero (n=287), segundo (n=123) y tercer (n=30) tratamiento fue del 85,0%, 86,2% y 80% respectivamente. La duración media del efecto basada en el estudio combinado (dosis única y estudio de seguimiento abierto), fue de 7,5 meses tras el primer tratamiento; no obstante en el 27,5% de los pacientes el efecto del tratamiento duró 1 año o más.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La experiencia del uso de BOTOX en ensayos clínicos en hiperhidrosis axilar primaria en niños con edades entre 12 y 18 años es limitada. Se ha llevado a cabo en Estados Unidos un estudio no controlado de seguridad, de un año de duración, con dosis repetidas en pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad (n=144) con hiperhidrosis axilar primaria severa. Los participantes fueron principalmente mujeres (86,1%) y caucásicos (82,6%). Los pacientes fueron tratados con una dosis de 50 Unidades por axila con una dosis total de 100 Unidades por paciente por tratamiento. No obstante, no se han realizado estudios de búsqueda de dosis en adolescentes, por tanto, no se puede hacer una recomendación sobre posología. La eficacia y seguridad de BOTOX en este grupo no se ha establecido de forma concluyente.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Características generales de la sustancia activa:
Estudios de distribución realizados en ratas muestran que tras su inyección, el complejo ^{125}I-neurotoxina botulínica A difunde lentamente por el músculo gemelo, sufre un rápido metabolismo sistémico y se excreta vía urinaria. En el músculo, la cantidad de sustancia marcada se reduce hasta aproximadamente la mitad en aproximadamente 10 horas. En el punto de inyección, la radiactividad se une a grandes moléculas proteicas, mientras que en el plasma se une a moléculas pequeñas, lo que indica un rápido metabolismo sistémico del sustrato. En las 24 horas post inyección, el 60% de la radiactividad se excreta por orina. Probablemente, la toxina se metaboliza mediante proteasas y los componentes moleculares se reciclan a través de los circuitos metabólicos normales.

Dada la naturaleza de este producto, no se han llevado a cabo los habituales estudios de absorción, distribución, biotransformación y eliminación.

Características en pacientes:
Se cree que la distribución sistémica de las dosis terapéuticas de BOTOX es muy pequeña.
Estudios clínicos realizados empleando técnicas electromiográficas de fibra única muestran una actividad muscular electrofisiológica aumentada en músculos alejados del punto de inyección, sin ir ésta acompañada de ningún signo o síntoma clínico.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios de reproducción

Al administrar BOTOX por vía intramuscular a ratones, ratas y conejos preñados durante el período de organogénesis, mayor Nivel de Exposición sin Efecto Adverso Observado (NOAEL) resultó ser de 4, 1 y 0,125 U/Kg, respectivamente. Dosis superiores se relacionaban con reducciones en el peso fetal y/o retraso en la osificación y se detectaron abortos en los conejos.

Fertilidad y reproducción

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El NOAEL reproductivo tras la inyección intramuscular de BOTOX fue de 4 Unidades/Kg en ratas macho y 8 Unidades/Kg en ratas hembra. Se asociaron dosis superiores con reducciones en fertilidad dosis-dependientes. Una vez que la fecundación tuvo lugar, no hubo efectos adversos en el número o viabilidad de los embriones fecundados o concebidos por ratas hembra o macho tratadas**.**

Otros estudios

Además de los estudios de toxicología reproductiva, se han llevado a cabo los siguientes estudios preclínicos con BOTOX: Toxicidad aguda, toxicidad por inyecciones repetidas, tolerancia local, mutagenicidad**,** antigenicidad y de compatibilidad sanguínea humana. Estos estudios mostraron que a las dosis clínicamente relevantes no existe riesgo en humanos.

En un estudio en el que ratas jóvenes recibieron una inyección intramuscular de BOTOX cada dos semanas desde el día postnatal 21 durante 3 meses a las dosis de 8, 16 o 24 Unidades/kg, se observaron cambios en el tamaño/geometría ósea asociados con la disminución de la densidad ósea y masa ósea secundaria al desuso de la extremidad, falta de contracción muscular y disminución del aumento de peso corporal. Los cambios fueron menos graves con la dosis más baja experimentada, con signos de reversibilidad en todos los niveles de dosis. La dosis sin efectos adversos observados en animales jóvenes (8 Unidades/kg) es similar a la dosis máxima en adultos (400 Unidades) y menor que la dosis máxima infantil (340 Unidades) en función del peso corporal (kg).

No se observó toxicidad sistémica después de una única inyección en el detrusor de <50 Unidades/Kg de BOTOX en ratas. Con el objetivo de simular una inyección involuntaria, se administró una única dosis de BOTOX (aproximadamente 7 Unidades/Kg) en la uretra prostática y en el recto proximal, la vesícula seminal y la pared de la vejiga, o el útero de monos (aproximadamente 3 Unidades/Kg) sin efectos clínicos adversos. En un estudio de 9 meses de dosis repetidas en el detrusor (4 inyecciones), se observó ptosis con 24 Unidades/Kg y la mortalidad se observó con dosis ≥24 Unidades/Kg. Se observó degeneración/regeneración de las miofibras en el músculo esquelético de animales con dosis de 24 Unidades/Kg y superiores. Los cambios miopáticos fueron considerados efectos secundarios de la exposición sistémica. Además, se observó degeneración de las miofibras en un animal que recibió 12 Unidades/Kg. La lesión de este animal resultó mínima en cuanto a gravedad y se consideró no asociada con cualquier manifestación clínica. No se pudo determinar con certeza si estaba relacionada con el tratamiento con BOTOX. La dosis de 12 Unidades/Kg corresponde a una exposición tres veces mayor a BOTOX que la dosis clínica recomendada de 200 Unidades para la incontinencia urinaria debida a hiperactividad neurogénica del detrusor (basada en una persona de 50 Kg).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Albúmina humana
Cloruro de sodio

6.2. Incompatibilidades

Dado que no se dispone de estudios de compatibilidad, no se recomienda el uso de este producto junto con otros fármacos.

6.3. Periodo de validez

3 años.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Estudios de potencia han demostrado que el producto se puede almacenar hasta 5 días a 2 ºC-8 ºC tras la reconstitución.
Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las condiciones de almacenamiento una vez reconstituido y previas a la utilización son responsabilidad del usuario y no deberían superar las 24 horas a 2 ºC-8 ºC, a menos que la reconstitución, dilución (etc.) hayan tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2 ºC-8 ºC), o conservar en congelador (a una temperatura de -5 °C a -20°C).

Para las condiciones de conservación del producto reconstituido ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio incoloro de tipo I, de 5 o 10 ml de capacidad nominal, provisto de un tapón de caucho de clorobutilo y cierre de seguridad de aluminio.

Cada envase contiene 1, 2, 3, 6 ó 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se recomienda llevar a cabo la reconstitución del vial y la preparación de la jeringa sobre toallas de papel con recubrimiento plástico para recoger cualquier posible material vertido.

BOTOX sólo debe ser reconstituido con solución inyectable estéril sin conservantes de cloruro sódico 0,9%. Se debe aspirar con la jeringa la cantidad apropiada de diluyente Ver debajo para instrucciones de dilución.

Tabla de dilución para viales de BOTOX 50, 100 y 200 Unidades Allergan para todas las indicaciones excepto trastornos vesicales:

	Vial de 50 Unidades	Vial de 100 Unidades	Vial de 200 Unidades
Dosis resultante (Unidades por 0,1 ml)	Cantidad de diluyente* añadido en un vial de 50 Unidades	Cantidad de diluyente* añadido en un vial de 100 Unidades	Cantidad de diluyente*añadido en un vial de 200 Unidades
20 Unidades	0,25 ml	0,5 ml	1 ml
10 Unidades	0,5 ml	1 ml	2 ml
5 Unidades	1 ml	2 ml	4 ml
2,5 Unidades	2 ml	4 ml	8 ml
1,25 Unidades	4 ml	8 ml	N/A

*solución inyectable de cloruro de sodio 0,9 % estéril sin conservantes

Vejiga hiperactiva -
Se recomienda utilizar un vial de 100 Unidades o dos viales de 50 Unidades por resultar más cómoda su reconstitución.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Instrucciones para la dilución de dos viales de 50 Unidades	• Reconstituir dos viales de 50 Unidades de BOTOX, cada uno con 5 ml de solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% estéril sin conservantes y mezclar suavemente. • Extraer los 5 ml de cada vial en una jeringa de 10 ml.
Instrucciones para la dilución de un vial de 100 Unidades	• Reconstituir un vial de 100 Unidades de BOTOX con 10 ml de solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% estéril sin conservantes y mezclar suavemente. • Extraer los 10 ml del vial en una jeringa de 10 ml.
Instrucciones para la dilución de un vial de 200 Unidades	• Reconstituir un vial de 200 Unidades de BOTOX con 8 ml de solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% estéril sin conservantes y mezclar suavemente. • Extraer 4 ml del vial en una jeringa de 10 ml. • Finalizar la reconstitución añadiendo 6 ml de solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% estéril sin conservantes en la jeringa de 10 ml y mezclar suavemente.

Así se obtiene una jeringa de 10 ml que contendrá un total de 100 Unidades de BOTOX reconstituido. Utilizar de inmediato después de la reconstitución en la jeringa. Desechar la solución salina no utilizada.

Este producto es para un único uso y se debe desechar cualquier resto de producto reconstituido sin utilizar.

Incontinencia urinaria debida a hiperactividad neurogénica del detrusor:

Se recomienda utilizar un vial de 200 Unidades o dos viales de 100 Unidades por resultar más cómoda su reconstitución.

Instrucciones para la dilución de 4 viales de 50 Unidades	• Reconstituir cuatro viales de 50 Unidades de BOTOX, cada uno con 3 ml de solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% estéril sin conservantes y mezclar los viales suavemente. • Extraer 3 ml del primer vial y 1 ml del segundo vial en una jeringa de 10 ml. • Extraer 3 ml del tercer vial y 1 ml del cuarto vial en una segunda jeringa de 10 ml. • Extraer los 2 ml restantes del segundo y cuarto vial en una tercera jeringa de 10 ml. • Finalizar la reconstitución añadiendo 6 ml de solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% estéril sin conservantes en cada una de las tres jeringas de 10 ml, y mezclar suavemente.
Instrucciones para la dilución de 2 viales de 100 Unidades	• Reconstituir dos viales de 100 Unidades de BOTOX, cada uno con 6 ml de solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% estéril sin conservantes y mezclar los viales suavemente. • Extraer 4 ml de cada vial en cada una de las dos jeringas de 10 ml.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	• Extraer los 2 ml restantes de cada vial en una tercera jeringa de 10 ml. • Finalizar la reconstitución añadiendo 6 ml de solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% estéril sin conservantes en cada una de las tres jeringas de 10 ml, y mezclar suavemente.
Instrucciones para la dilución de un vial de 200 Unidades	• Reconstituir un vial de 200 Unidades de BOTOX, con 6 ml de solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% estéril sin conservantes y mezclar los viales suavemente. • Extraer 2 ml de cada vial en cada una de las tres jeringas de 10 ml. • Finalizar la reconstitución añadiendo 8 ml de solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% estéril sin conservantes en cada una de las jeringas de 10 ml, y mezclar suavemente.

Con este procedimiento, se obtienen tres jeringas de 10 ml que contendrán un total de 200 Unidades de BOTOX reconstituido. Utilizar de inmediato después de la reconstitución en la jeringa. Desechar la solución salina no utilizada.

Si se utilizan diferentes tamaños de viales de BOTOX como parte de un procedimiento de inyección, se debe tener cuidado para usar la cantidad correcta de diluyente cuando se reconstituye un número concreto de unidades por 0,1 ml. La cantidad de diluyente varía entre BOTOX 50 Unidades Allergan, BOTOX 100 Unidades Allergan y BOTOX 200 Unidades Allergan. Cada jeringa se debe etiquetar apropiadamente.

Dado que BOTOX se desnaturaliza por agitación violenta o formación de burbujas, el disolvente se debe inyectar en el vial con suavidad. Se debe desechar el vial si el vacío no arrastra el disolvente hacia el interior del mismo. BOTOX reconstituido es una solución clara, de incolora a ligeramente amarillenta, libre de partículas. Antes de su utilización se comprobará visualmente que la solución reconstituida está clara y libre de partículas. Una vez reconstituido en el vial, BOTOX se puede guardar en refrigerador (2 ºC-8°C) hasta 24 horas antes de su utilización. Si BOTOX se diluye más para la inyección intradetrusor en una jeringa, debe utilizarse inmediatamente. Este producto es para un solo uso, se deberá desechar cualquier resto de solución no utilizada.

Para una eliminación segura, los viales sin usar se deben reconstituir con una pequeña cantidad de agua y a continuación someterlos a autoclave. Todos los viales y jeringas utilizadas y material vertido, etc. se deben someter a autoclave, o el BOTOX residual se puede inactivar con una solución diluida de hipoclorito (0,5%) durante 5 minutos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Spain, S.L.U.
Avenida de Burgos 91,
28050 Madrid, España

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BOTOX 50 Unidades Allergan polvo para solución inyectable: 70602
BOTOX 100 Unidades Allergan polvo para solución inyectable: 63194
BOTOX 200 Unidades Allergan polvo para solución inyectable: 72377

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

BOTOX 50 Unidades Allergan polvo para solución inyectable: Primera autorización: Abril 2011. Última renovación: Julio 2020
BOTOX 100 Unidades Allergan polvo para solución inyectable: Primera autorización: Junio 2000. Última renovación: Julio 2020
BOTOX 200 Unidades Allergan polvo para solución inyectable: Primera autorización: Abril 2011. Última renovación: Julio 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2025

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios