

ANEXO I

RELACIÓN DE NOMBRES DEL MEDICAMENTO, TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN, FORMAS FARMACÉUTICAS, DOSIS, VÍA DE ADMINISTRACIÓN, PRESENTACIÓN Y TAMAÑOS DEL ENVASE EN LOS ESTADOS MIEMBROS

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía/Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Presentación</u>	<u>Tamaño del envase</u>
Austria	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unidades	Polvo para solución inyectable	Intradermal use	Vial (vidrio)	1 vial
Belgium	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unidades	Polvo para solución inyectable	Vía intradérmica	Vial (vidrio)	1 vial
Denmark	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unidades	Polvo para solución inyectable	Vía intradérmica	Vial (vidrio)	1 vial
Finland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unidades	Polvo para solución inyectable	Vía intradérmica	Vial (vidrio)	1 vial
Greece	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unidades	Polvo para solución inyectable	Vía intradérmica	Vial (vidrio)	1 vial
Germany	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unidades	Polvo para solución inyectable	Vía intradérmica	Vial (vidrio)	1 vial
Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unidades	Polvo para solución inyectable	Vía intradérmica	Vial (vidrio)	1 vial
Italy	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unidades	Polvo para solución inyectable	Vía intradérmica	Vial (vidrio)	1 vial
Luxembourg	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unidades	Polvo para solución inyectable	Vía intradérmica	Vial (vidrio)	1 vial
Portugal	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unidades	Polvo para solución inyectable	Vía intradérmica	Vial (vidrio)	1 vial
Spain	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unidades	Polvo para solución inyectable	Vía intradérmica	Vial (vidrio)	1 vial
Sweden	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unidades	Polvo para solución inyectable	Intradermal use	Vial (glass)	1 vial

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía/Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Presentación</u>	<u>Tamaño del envase</u>
Islandia	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unidades	Polvo para solución inyectable	Vía intradérmica	Vial (vidrio)	1 vial
Noruega	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unidades	Polvo para solución inyectable	Intradermal use	Vial (glass)	1 vial

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO PRESENTADAS POR LA EMEA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE BOTOX

- Aspectos relativos a la seguridad y la eficacia

El estudio fundamental y su extensión abierta demuestran que Botox, en dosis de 50 U/axila, es eficaz para el tratamiento sintomático de la hiperhidrosis axilar primaria. Se reconoce que la dosis recomendada no se derivó de un estudio de determinación de dosis, sino de un estudio de confirmación (el ensayo fundamental). La elección de la dosis utilizada en el estudio fundamental se basó en la práctica común de uso en indicaciones no aprobadas (*off-label*). Se demostró que la dosis era eficaz, con un perfil de seguridad aceptable.

La eficacia y la seguridad del uso de Botox en dosis repetidas para la hiperhidrosis axilar primaria no han sido sólidamente establecidas por datos directos. Sin embargo, ante la extensa base de datos generada por su uso en otras indicaciones y la ausencia de pruebas en sentido contrario, se acepta que el perfil beneficio/riesgo del uso a largo plazo de Botox es favorable. Asimismo, cabe reconocer que la duración del efecto de Botox en la hiperhidrosis primaria es superior a la duración en las distonías focales, lo que implicaría la práctica de un estudio clínico muy largo (de varios años) si la eficacia de inyecciones repetidas debiera establecerse mediante dicho estudio clínico.

Perfil beneficio/riesgo

La inyección intradérmica de Botox, 50 U en cada axila, en un estudio clínico controlado con placebo, redujo la producción media de sudor a niveles fisiológicos en la semana siguiente a la administración y el efecto beneficioso se mantuvo durante una media de 30,6 semanas. Estas observaciones clínicas, junto con el alto nivel de satisfacción de los pacientes con el tratamiento, fueron consistentes y estadísticamente superiores a las observadas con placebo. Además, el perfil de seguridad de este tratamiento fue marcadamente benigno, sin acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento en las más de 440 exposiciones al tratamiento, sin diferencias estadísticamente significativas en el número total de acontecimientos adversos comparado con placebo y sin modificaciones del perfil de acontecimientos adversos con exposiciones reiteradas. Por consiguiente, el perfil beneficio/riesgo de Botox en la indicación propuesta puede considerarse favorable.

FUNDAMENTOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Considerando que

- se reconoce que no se realizó ningún estudio específico de determinación de dosis, los datos disponibles se consideran suficientes para apoyar la dosis de 50 U/axila propuesta por el solicitante.
- no se dispone de datos sobre el uso reiterado, y que el número de pacientes estudiados en esta indicación es pequeño, los datos disponibles se consideran suficientes para apoyar la eficacia de Botox en la hiperhidrosis axilar primaria. Botox se ha utilizado ya en miles de pacientes para diferentes indicaciones y los datos sobre la seguridad generados por el uso global en todas las indicaciones son tranquilizadores, teniendo en cuenta los datos generados específicamente para esta aplicación.
- el volumen de los datos generados por los 30 pacientes de este expediente puede considerarse pequeño para apoyar la indicación, considerando todos los datos disponibles sobre el mantenimiento de la eficacia en tratamientos reiterados con Botox; la duración del seguimiento para demostrar la eficacia de dosis repetidas se considera adecuada;
- la base de datos sobre la seguridad para apoyar el uso intermitente reiterado de Botox y la idoneidad de los parámetros de seguridad registrados en el estudio fundamental es pequeña, pero cuando se considera conjuntamente con los datos que apoyan la indicación es adecuada, puesto que la dosis utilizada está totalmente comprendida en el marco de indicaciones establecidas y el perfil de

seguridad observado en el estudio fundamental no indica que en la hiperhidrosis primaria existan efectos secundarios específicos;

El CPMP ha recomendado la concesión de la Autorización de Comercialización, para la cual se presenta el Resumen de las Características del Producto incluido en el Anexo III de Botox (véase el Anexo I).

ANEXO III
RESUMEN EUROPEO DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BOTOX

100 Unidades

Polvo para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene: Complejo de neurotoxina) tipo A de *Clostridium botulinum* (900 kD, 100 unidades/ vial.

Una unidad corresponde a la dosis letal media (DL50) cuando el producto reconstituido se inyecta por vía intraperitoneal a ratones en condiciones definidas.

Estas unidades son específicas de BOTOX y no son aplicables a otras preparaciones de toxina botulínica.

Ver excipientes en la Sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para inyectar.

Polvo blanco

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

BOTOX está indicado para el tratamiento de:

Blefarospasmo, espasmo hemifacial y distonías focales asociadas.

Distonía cervical rotacional idiopática (torticollis espasmódica).

Espasticidad focal,

- asociada con la deformidad dinámica del pie equino producida por espasticidad en pacientes pediátricos ambulantes con parálisis cerebral, de dos o más años de edad .
- de la muñeca y de la mano secundaria a un ictus en el adulto.

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

Las dosis recomendadas para BOTOX® no son intercambiables con las de otros preparados de toxina botulínica.

Los pacientes de edad avanzada no necesitan adaptar la posología.

No se ha demostrado la seguridad y eficacia de BOTOX® en el tratamiento del blefarospasmo, el espasmo hemifacial , o la distonía cervical idiopática en niños (menores de 12 años).

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de BOTOX® en el tratamiento de la hiperhidrosis primaria

de la axila en niños y adolescentes menores de 18 años.

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

En general no se han establecido los niveles de dosis óptimos válidos ni el número de puntos de inyección por músculo. Los regímenes de tratamiento individuales deben por tanto ser preparados por el médico. Los niveles óptimos de dosis deben ser determinados mediante valoración.

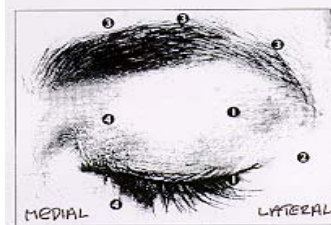
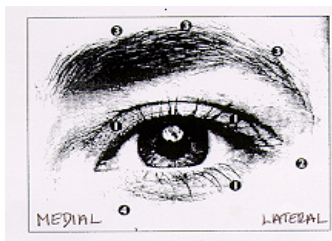
Los volúmenes a inyectar recomendados por punto de inyección del músculo oscilan entre 0,05 – 0,1 ml (blefarospasmo, espasmo hemifacial) y 0,1 – 0,5 ml (distonía cervical, parálisis cerebral). El volumen a inyectar recomendado por inyección intradérmica en la hiperhidrosis primaria de la axila es de 0,1-0,2 ml.

Ver tabla de dilución en la Sección 6.6.

Ver instrucciones de uso, manipulación y eliminación de los viales en 6.6.

Blefarospasmo/ Espasmo hemifacial

Se inyecta BOTOX® reconstituido utilizando una aguja estéril 27-30 gauge/ 0,40-0,30 mm. No se requiere guía electromiográfica. La dosis inicial recomendada es de 1,25-2,5 U inyectada en el orbicularis oculi medio y lateral del párpado superior y en el orbicularis oculi 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 orbicularis lateral y en la región facial superior. Evitando la inyección próxima al elevador parpebral superior se pueden reducir complicaciones de ptosis., Evitando las inyecciones en el párpado inferior medio 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:



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 cuantas veces sea 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 U por sitio parece ser muy pequeño. La dosis inicial no debe exceder las 25 U por ojo. Normalmente, no se obtiene beneficio adicional aplicando el tratamiento con una frecuencia inferior a tres meses.

En el tratamiento del blefarospasmo la dosis total nunca debe exceder las 100 U cada 12 semanas. Los pacientes con espasmo hemifacial o con trastornos del VII nervio se deben tratar como a aquellos con blefarospasmo unilateral, inyectando otros músculos faciales afectados según se requiera.

Distonía cervical

Se inyecta BOTOX® reconstituido utilizando una aguja del tamaño apropiado (generalmente de 25-30 gauge / 0,50 – 0,30 mm).

El tratamiento de la distonía cervical, generalmente implica la inyección de BOTOX® en el músculo(s) esternocleidomastoideo, elevador escapular, escaleno, esplenio capitis y/o trapecio. Para seleccionar la dosis adecuada, se debe tener en cuenta la masa muscular y el grado de hipertrofia o atrofia muscular.

En caso de existir alguna dificultad para aislar músculos individuales, las inyecciones se deben realizar con ayuda electromiográfica. En los ensayos clínicos controlados iniciales para establecer la seguridad y eficacia del producto en el tratamiento de la distonía cervical, las dosis de BOTOX® reconstituido inyectadas oscilaban entre 140 a 280 U. En estudios más recientes, las dosis oscilan entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Al igual que con cualquier tratamiento farmacológico, se debe iniciar el mismo con la dosis eficaz más baja. No se deben inyectar más de 50 U en un solo sitio. Tampoco se deben administrar más de 100 U en el músculo esternomastoideo. Para reducir al mínimo la incidencia de disfagia, no se debe inyectar el esternomastoideo bilateralmente. No se deben inyectar más de 200 U totales en la primera sesión de terapia, ajustando la dosis en las sesiones siguientes en función de la respuesta inicial. No se debe exceder una dosis total de 300 U en ninguna sesión. El número óptimo de puntos de inyección depende del tamaño del músculo.

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. No se recomienda repetir el tratamiento en intervalos inferiores a 10 semanas. La duración del efecto beneficioso reflejado en los ensayos clínicos realizados mostraron una variación substancial (de 2 a 33 semanas), con una duración típica de aproximadamente 12 semanas.

Parálisis cerebral infantil

Se inyecta BOTOX® reconstituido utilizando una aguja estéril de 23-26 gauge/ 0,60-0,45 mm. Se administra en cada uno de dos sitios en la cabeza media y lateral del músculo gastrocnemio afectado. Para tratar la hemiplejía, la dosis inicial recomendada es de 4 U/kg. de peso corporal en el miembro afectado. Para tratar la diplejía, la dosis inicial recomendada es de 6 U/kg. de peso corporal dividida entre los miembros afectados. La dosis total no debe exceder 200 U.

La mejoría clínica generalmente aparece durante las dos semanas siguientes a la inyección. La repetición de dosis se debe realizar cuando disminuya el efecto clínico de la inyección anterior, pero nunca con una frecuencia inferior a tres meses. Puede ser posible adaptar el régimen de dosis para conseguir un intervalo de al menos seis meses entre las distintas sesiones.

Espasticidad focal de miembro superior secundaria a un ictus

Se inyecta BOTOX® reconstituido utilizando una aguja estéril de 25,27 o 30 en los músculos superficiales y una aguja más larga para la musculatura profunda. Puede ser útil localizar la musculatura afectada mediante electromiografía o técnicas de estimulación nerviosa. La inyección del producto en múltiples puntos permitirá un contacto uniforme entre BOTOX® y las áreas musculares inervadas, lo cual es especialmente útil en los músculos de mayor tamaño.

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

En los ensayos clínicos controlados se han administrado las dosis siguientes:

Músculo	Dosis total; número de puntos de inyección
Flexor profundo de los dedos	15 - 50 U; 1-2 puntos de inyección
Flexor superficial de los dedos	15 - 50 U; 1-2 puntos de inyección
Flexor radial del carpo	15 - 60 U; 1-2 puntos de inyección
Flexor cubital del carpo	10 - 50 U; 1-2 puntos de inyección
Aductor del pulgar	20 U; 1-2 puntos de inyección
Flexor largo del pulgar	20 U; 1-2 puntos de inyección

En ensayos clínicos controlados y en abiertos no controlados, se administraron en cada sesión de tratamiento, dosis de entre 200 y 240 U distribuidas entre los músculos seleccionados.

En ensayos clínicos controlados se hizo un seguimiento de los pacientes durante 12 semanas tras un tratamiento único. La mejoría del tono muscular se produce en las dos semanas siguientes a la administración del tratamiento, observándose el efecto máximo entre las cuatro y seis semanas. En un estudio de continuación abierto, no controlado, se inyectó nuevamente a la mayoría de los pacientes a intervalos de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Estos pacientes recibieron hasta cuatro inyecciones con una dosis acumulativa máxima de 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. No se debe reinyectar a intervalos inferiores a 12 semanas. 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.

Hiperhidrosis primaria de la axila

Se inyecta BOTOX[®] reconstituido (100U/4,0 ml) utilizando una aguja estéril de 30 gauge. Se inyectan 50 U de BOTOX[®] por vía intradérmica, repartidos equitativamente en distintos puntos del área hiperhidrótica de cada axila separados 1-2 cm. El área hiperhidrótica se puede definir empleando técnicas estándar como por ejemplo el test de almidón-yodo de Minor. No se han realizado estudios con dosis distintas a las 50 U por axila por lo que no se pueden recomendar.

La mejoría clínica normalmente aparece durante la primera semana posterior a la inyección. La repetición de dosis se podrá realizar cuando disminuya el efecto clínico de la inyección anterior y el especialista lo considere necesario. No se debe repetir el tratamiento en intervalos inferiores a 16 semanas. (Ver sección 5.1)

Todas la 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, aspecto de contractura fija, músculos antagonistas demasiado débiles, formación de anticuerpos 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 electromiografía; 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.

4.3 Contraindicaciones

BOTOX® esta contraindicado en

- en individuos con hipersensibilidad conocida al Complejo de neurotoxina tipo A de *Clostridium botulinum* (900 kD) o a cualquiera de los excipientes de la formulación
- en pacientes con miastenia gravis o Síndrome de Eaton Lambert.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de administrar BOTOX® es necesario conocer la anatomía relevante y cualquier alteración de la misma debida a intervenciones quirúrgicas previas. No se deben exceder las dosificaciones y frecuencias de administración de BOTOX® recomendadas.

Aunque muy raramente, puede aparecer una reacción anafiláctica tras la inyección de toxina botulínica. Se debe disponer de epinefrina (adrenalina) y de otras medidas anafilácticas. Ver información adicional en la Sección 4.8c).

En raras ocasiones, se han producido casos de muerte a veces asociada con disfagia, neumonía y/u otra debilidad significativa, tras el tratamiento con toxina botulínica tipo A.

Se debe advertir a los pacientes o a sus cuidadores que busquen asistencia médica en caso de que se presenten alteraciones en la deglución, al hablar o respiratorios.

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 procedimientos de reconstitución del vial, intervalos de inyección, músculos inyectados y ligeras variaciones en los valores de potencia debidos al método biológico empleado.

Un exceso de dosis o la administración demasiado frecuente del producto, puede dar como resultado la formación de anticuerpos lo que puede conducir a la aparición de resistencia frente al tratamiento.

Como con cualquier tratamiento se debe advertir al paciente que posiblemente ha llevado una vida sedentaria durante tiempo, de que debe reanudar la actividad de manera gradual.

Se deberá tener precaución al administrar BOTOX® cuando exista inflamación en el sitio de inyección deseado o cuando exista excesiva debilidad o atrofia en el músculo diana. También se deberá tener precaución cuando se administre BOTOX® a pacientes con esclerosis lateral amiotrófica o alteraciones que produzcan una disfunción neuromuscular periférica.

BOTOX® contiene albúmina sérica humana. Cuando se administran medicamentos preparados a partir de suero o plasma humanos, no se puede descartar completamente la posibilidad de enfermedades infecciosas causadas por la transmisión de agentes infecciosos. Para reducir el riesgo de transmisión de los mismos, se aplican controles estrictos en la selección de los donantes y donaciones tomando las precauciones adecuadas y se incluyen procedimientos de inactivación de virus en los procesos de producción.

Blefarospasmo

El parpadeo reducido debido a la inyección de toxina botulínica en el músculo orbicularis puede conducir a una lesión córnea. 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 produce equimosis fácilmente; esto se puede prevenir aplicando presión en el sitio de inyección inmediatamente después de esta.[ger1]

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

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 severa. Como consecuencia de la disfagia, puede aparecer aspiración, disnea y en algunos casos puede ser necesaria alimentación asistida. En casos aislados se ha producido la muerte tras la disfagia seguida de neumonía por aspiración. La disfagia puede persistir durante dos o tres semanas tras la inyección, pero ha habido casos en que duró hasta cinco meses post-inyección.

La inyección de menos de 100 U 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 se atribuye a la difusión de la toxina hacia la musculatura esofágica.

Espasticidad focal asociada con la parálisis cerebral infantil y espasticidad focal de la muñeca y de la mano secundaria a un ictus en el adulto.

BOTOX® es un tratamiento para la espasticidad focal cuya eficacia solo 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.

Hiperhidrosis primaria de la axila

Se deberá realizar un historial médico y un examen físico, así como las investigaciones adicionales 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.

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 espectinomina, o por otros fármacos que interfieran la transmisión neuromuscular, como los relajantes musculares del tipo de la tubocurarina.

No se han realizado estudios específicos que permitan establecer la interacción clínica con otros fármacos. No se han descrito interacciones clínicamente significativas.

4.6 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 (Ver Sección 5.3). No se conoce el riesgo potencial en humanos. Por tanto, no se recomienda el uso de BOTOX® durante el embarazo 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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas

No se pueden predecir a priori los efectos de BOTOX® sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas.

4.8 Reacciones adversas

a) Generales

En base a los resultados obtenidos en ensayos clínicos controlados, la frecuencia de aparición de reacciones adversas en los pacientes tratados con BOTOX® según las distintas indicaciones puede ser del 35% para los tratados de blefarospasmo, 28% para distonía cervical, 17% para parálisis cerebral infantil, y 11% para hiperhidrosis primaria de la axila.

El 16% de los pacientes que participaron en ensayos clínicos a los que se les administró BOTOX® para el tratamiento de la espasticidad focal del miembro superior asociada a ictus experimentaron una reacción adversa.

En general, las reacciones adversas se producen en los días siguientes a la inyección y son transitorios.

La debilidad muscular local es la acción farmacológicamente esperada de la toxina botulínica en el tejido muscular.

Al igual que con la administración de cualquier inyección, puede aparecer dolor localizado, sensibilidad y/o contusión en el lugar de aplicación de la misma. Se han reportado también casos de fiebre y síndrome de gripe tras inyecciones de toxina botulínica.

b) Reacciones adversas- frecuencia por indicación

En base a la experiencia clínica la frecuencia de aparición de reacciones adversas por indicación es la siguiente. La frecuencia se define de la siguiente forma: Muy frecuente (> 1/10); frecuente (>1/100, < 1/10); poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100); Raro (>1/10.000, < 1/1.000); Muy raro (< 1/10.000)

Blefarospasmo/espasmo hemifacial

Muy común:	Ptosis
Común:	Keratitis superficial punctata, lagofthalmos, ojo seco, irritación, fotofobia, lagrimeo
Poco común:	Keratitis, ectropion, diplopia, vértigo, erupción cutánea difusa/dermatitis, entropion, debilidad facial, flacidez facial, cansancio, alteración de la visión, visión borrosa
Raro:	Exudación de párpado
Muy raro:	Glaucoma de ángulo cerrado, ulceración corneal.

Distonía cervical

- Muy común: Disfagia (Ver Sección c) debajo), debilidad local, dolor
- Común: vértigo, hipertonia, adormecimiento, debilidad general, somnolencia, síndrome gripal, malestar, sequedad de boca, náuseas, cefalea, rigidez, entumecimiento, rinitis, infección respiratoria del tracto superior.
- Poco común: Disnea, diplopia, fiebre, ptosis, alteración de la voz

Parálisis cerebral infantil

- Muy común: Infección viral, infección de oídos
- Común: Mialgia, debilidad muscular, incontinencia urinaria, somnolencia, andar anómalo, malestar, erupción, hormigueo.

Espasticidad focal del miembro superior asociada a ictus

- Común: Equimosis/púrpura/hemorragia en el punto de inyección, dolor en el brazo, debilidad muscular, hipertonia, quemazón en el punto de inyección.
- Poco común: Hipoestesia, artralgia, astenia, dolor, bursitis, dermatitis, cefaleas, hipersensibilidad en el punto de inyección, malestar, náusea, parestesia, hipotensión postural, prurito, exantema, incoordinación, amnesia, parestesia circunmoral, depresión, insomnio, edema periférico, vértigo (alguna de las reacciones pueden estar relacionadas con la enfermedad).

Hiperhidrosis primaria de la axila

- Común: Sudoración en zonas distintas a las axilas, reacciones en el punto de inyección, dolor, vasodilatación (rubor con calor)
- Poco común: Debilidad de los brazos, prurito, mialgia, alteraciones articulares, dolor de brazo

c) Información adicional

La severidad de la disfagia oscila entre leve y severa, con posibilidad de aspiración, lo que ocasionalmente puede requerir intervención médica. Ver Sección 4.4., Advertencias y precauciones especiales de empleo.

Se han producido casos aislados y espontáneos de muerte, algunas veces asociada con disfagia, neumonía y/u otra debilidad significativa tras el tratamiento con toxina botulínica tipo A.

Desde que se comercializó el producto, se han producido algunos casos aislados de: erupción de la piel (incluido eritema multiforme, urticaria y erupción tipo psoriasis), pruritus y reacción alérgica.

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

Raramente se han descrito casos de reacciones anafilácticas asociadas con BOTOX® administrado junto con otros agentes que se sabe producen reacciones similares.

Se ha descrito un caso de neuropatía periférica en un hombre adulto tras administrarle cuatro series de inyecciones de BOTOX®, un total de 1800 U (para espasmo de cuello y espalda, y dolor severo) durante un período de tiempo de 11 semanas.

Se ha descrito algún caso aislado de glaucoma de ángulo cerrado tras el uso de toxina botulínica para el tratamiento de blefarospasmo.

En una mujer se desarrolló plexopatía braquial a los dos días de la administración de 120 unidades de BOTOX® para el tratamiento de distonía cervical, recuperándose a los cinco meses.

En el tratamiento de la hiperhidrosis primaria de la axila, se ha detectado un aumento de la sudoración en zonas distintas a las axilas en el 4,5% de los pacientes dentro del mes siguiente a la inyección, sin que exista un patrón respecto a las zonas anatómicas afectadas. En aproximadamente el 30% de los pacientes esto se resolvió en cuatro meses.

En un número reducido de casos (0,7%) se produjo debilidad del brazo de carácter leve, transitorio, que no requirió tratamiento y se recuperó sin secuelas. Esta reacción adversa puede estar relacionada con el tratamiento, la técnica de inyección, o ambos. En el caso poco común 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.

4.9 Sobredosis

No se ha descrito ningún caso de toxicidad sistémica como consecuencia de la inyección accidental o ingestión de BOTOX®. Los signos de sobredosificación no son aparentes inmediatamente después de la inyección. En caso de inyección o ingestión accidental se debe someter al paciente a supervisión médica durante varios días para detectar posibles signos o síntomas de debilidad sistémica o parálisis muscular.

Aquellos pacientes que muestren síntomas de intoxicación por toxina botulínica tipo A (debilidad generalizada, ptosis, diplopia, alteraciones del habla y deglución, o paresia de los músculos respiratorios) deben ser hospitalizados.

Al aumentar la dosis, se produce parálisis muscular profunda y generalizada. En caso de que se vea afectada la musculatura de la orofaringe y esófago, puede sobrevenir neumonía por aspiración. En caso de que se paralicen los músculos respiratorios, será necesario proceder a entubar y aplicar respiración asistida hasta la recuperación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Relajante muscular, agente de acción periférica.

Código ATC M03A X01

Grupo farmacoterapéutico: Otros preparados dermatológicos

Código ATC D11AX.

El complejo de neurotoxina de Clostridium botulinum 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.

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.

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 U 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®

El complejo de neurotoxina en BOTOX® deriva de un nuevo Banco de Células. Estudios clínicos en adultos con esta nueva preparación de BOTOX® han demostrado una eficacia similar en todo el rango de dosis a la anterior preparación de BOTOX®. No se han llevado a cabo estudios clínicos en niños con esta nueva preparación.

Hiperhidrosis primaria de la axila

Se realizó un ensayo clínico doble ciego, multicéntrico 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 U 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 el objetivo primario, 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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

a) Características generales de la sustancia activa:

Estudios de distribución realizados en ratas muestran que tras su inyección, el complejo ¹²⁵I-neurotoxina botulínica A difunde lentamente por el músculo gastrocnemio, 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.

b) 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 durante el período de organogénesis, el Nivel de Efecto Adverso No Deseado (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.

Otros estudios

Además de los estudios de toxicología reproductiva, se han llevado a cabo los siguientes estudios 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. La dosis máxima recomendada en humanos para una sesión de tratamiento es de 300 U (corresponde a 6 U/Kg en una persona de 50 Kg de peso). La DL50 por vía intramuscular en monos jóvenes es de 39 U/Kg.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Albúmina humana
Cloruro sódico

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

Viales cerrados : 2 años
Viales reconstituidos : 4 horas

6.4 Precauciones especiales de conservación

Viales cerrados : conservar a 2°C-8°C (en nevera), o conservar en congelador (a una temperatura de -5°C o inferior).
Viales reconstituidos: conservar a temperatura entre 2-8°C (en nevera).

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

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

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

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. Reconstituir BOTOX® con solución salina normal, estéril, sin conservantes (cloruro sódico 0,9% para inyección). Se aspira con la jeringa la cantidad apropiada de disolvente (ver la tabla de dilución a continuación).

Cantidad de disolvente añadido (Cloruro sódico 0,9% para inyección)	Dosis resultante (Unidades por 0,1 ml)
0,5 ml	20,0 U
1,0 ml	10,0 U
2,0 ml	5,0 U
4,0 ml	2,5 U
8,0 ml	1,25 U

Dado que BOTOX® se desnaturaliza por agitación violenta o formación de burbujas, el disolvente se debe inyectar en el vial con suavidad. Deseche 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, BOTOX® se puede guardar en refrigerador (2-8°C) hasta 4 horas antes de su utilización. 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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
County Mayo
Ireland

Comercializado en España por:

Allergan S.A.
Avda. de la Industria 24
28760 Tres Cantos, Madrid

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN (PARCIAL) DEL TEXTO

Febrero 2003

ANEXO IV

CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Condiciones de la Autorización de Comercialización

Exigencias del CPMP con respecto al estudio de seguimiento de la seguridad para evaluar las consecuencias a largo plazo de la administración de Botox

Deberán proporcionarse otros datos relativos a la seguridad que permitan evaluar por anticipado las consecuencias a largo plazo de la administración de Botox en la terapia de la hiperhidrosis axilar.

Deberá llevarse a cabo un estudio de seguridad a largo plazo, de conformidad con lo esbozado en el protocolo clínico revisado por el CPMP; este proporcionará datos (seguridad, análisis primario y eficacia descriptiva) sobre al menos 100 pacientes expuestos a 3 tratamientos con BTX-A (cada paciente deberá ser sometido a tratamiento durante 30 meses como mínimo)

El CPMP será informado del inicio de la selección de pacientes, y al finalizar la misma se proporcionará un Informe de situación. El Informe final estará disponible en un plazo de 6 meses después de finalizado el estudio.

