Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0721

BUENOS AIRES, 04 FEB 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-022840-10-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ALLERGAN PRODUCTOS FARMACÉUTICOS S.A solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto BOTOX / ONABOTULINUMTOXIN A forma farmacéutica y concentración: Inyectable liofilizado 100 y 200 unidades autorizado por el Certificado N° 40.974.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº:5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 848 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0721

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 699 a 842 para la Especialidad Medicinal denominada BOTOX / ONABOTULINUMTOXIN A forma farmacéutica y concentración: Inyectable liofilizado 100 y 200 unidades propiedad de la firma ALLERGAN PRODUCTOS FARMACÉUTICOS S.A anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 40.974 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº 1-0047-0000-022840-10-0

DISPOSICION Nº 0721

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: http://www.allergan.com

PROYECTO DE PROSPECTO

BOTOX®
ONABOTULINUMTOXIN A
Preparación estéril secada al vacío

Industria Irlandesa — Venta Bajo Receta Archivada

Contenido: Vial de 200 unidades

Fórmula:

Cada vial contiene:

Toxina de Clostridium botulinum Tipo A	200 unidades
Albúmina sérica humana	1,0 mg
Cloruro de sodio	1,8 mg

Cada unidad (U) corresponde a la dosis intraperitoneal letal media (DL-50) calculada en ratones, de BOTOX® (toxina botulínica tipo A) reconstituido. Estas unidades son exclusivas para BOTOX® (toxina botulínica tipo A) y no son intercambiables con otras preparaciones que contengan toxina botulínica.
Las unidades de potencia son específicas para cada producto de toxina botulínica. Estas dosis o unidades de actividad biológica no pueden ser comparadas o convertidas entre distintos productos que contienen toxina botulínica tipo A.

Difusión a distancia del efecto de la toxina

Los informes posteriores a la comercialización indican que los efectos de **Botox®** y de todos los productos de toxina botulínica pueden diseminarse desde el área de inyección y producir síntomas consistentes con los efectos de la toxina botulínica. Los mismos pueden incluir astenia, debilidad muscular generalizada, diplopía, visión borrosa, ptosis, disfagia, disfonía, disartria, incontinencia urinaria y dificultades respiratorias. Estos síntomas han sido reportados desde horas hasta semanas después de la inyección. Las dificultades respiratorias o de deglución pueden ser peligrosas para la vida y han existido reportes de muerte. El riesgo de síntomas es probablemente mayor en niños tratados por espasticidad pero los síntomas pueden ocurrir también en adultos tratados por espasticidad y otras condiciones, particularmente en aquellos pacientes que tienen condiciones subyacentes que podrían predisponerlos a estos síntomas.
Por lo antedicho, la presente especialidad medicinal se encuentra bajo un plan de farmacovigilancia que ha sido evaluado y es controlado por la Administración Nacional de Medicamentos (ANMAT)

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 9912

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: http://www.allergan.com

DESCRIPCION

Botox® (Toxina botulínica Tipo A) es una forma liofilizada estéril de toxina botulínica purificada de Tipo A, producida por fermentación del cultivo Clostridium botulinum tipo A, cultivado en un medio que contiene hidrolizado de caseína, glucosa y extracto de levadura. Es purificado de la solución de cultivo por una serie de precipitaciones ácidas a un complejo cristalino compuesto por la neurotoxina, una proteína no tóxica no hemoaglutinante y cuatro proteínas hemoaglutinantes principales. El complejo cristalino es disuelto en una solución estéril de cloruro de sodio que contiene albúmina humana y es filtrado esterilmente (0,22 micrones) antes de la liofilización.
Botox® debe ser reconstituido con una solución salina estéril no preservada antes de la inyección intramuscular.
Cada ampolla de **Botox®** contiene 200 unidades (U) de toxina de Clostridium botulinum Tipo A, 1,0 mg de albúmina (humana) y 1,8 mg de cloruro de sodio en una forma estéril, liofilizada, sin conservador. Una unidad (U), corresponde a la dosis letal media intraperitoneal (LD/50) en ratones calculada para **Botox®** reconstituido inyectado.

ACCION TERAPEUTICA

Agente bloqueante neuromuscular, denervante químico o relajante muscular, que actúa localmente

Código ATC:
M03A X01 y
D11A X

PROPIEDADES FARMACOCINETICAS

a) Características generales de la sustancia activa:

No se han realizado los estudios clásicos de absorción, distribución, biotransformación y eliminación debido a la toxicidad de la toxina botulínica tipo A.

b) Características en pacientes:

No se han realizado estudios ADME en humanos debido a la naturaleza del producto. Se supone que se produce una pequeña distribución sistémica de las dosis terapéuticas de **Botox®**. **Botox®** es probablemente metabolizado por proteasas y los componentes moleculares reciclados a través de las rutas metabólicas normales.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8912

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: http://www.allergan.com

INDICACIONES

INDICACIONES TERAPEUTICAS

Botox® está indicado en el tratamiento de:
- Espasticidad focalizada, incluyendo el tratamiento de la espasticidad de miembro superior asociada con accidente cerebrovascular (ACV) en adultos y tratamiento de la marcha anormal debido al incremento del tono muscular asociado con parálisis cerebral en pacientes de dos años de edad o mayores.
- La distonía cervical (tortícolis espasmódica) en adultos.
- Blefarospasmo asociado con distonía, incluyendo blefarospasmo esencial benigno de trastornos del nervio VII en pacientes de 12 años de edad o mayores.
- Espasmo hemifacial, incluyendo trastornos del nervio VII en pacientes de 12 años de edad o mayores.
- Corrección del estrabismo en pacientes de 12 años de edad o mayores.
- Tratamiento focalizado de la hiperhidrosis axilar. (Se considera hiperhidrosis aquella sudoración que supere los 40 ml/minuto/m^2).
- Tratamiento profiláctico en adultos de cefalea en migraña crónica.

INDICACION COSMETICA NO TERAPEUTICA

Corrección estética facial para remoción de arrugas glabelares asociadas con la actividad muscular del corrugador y/o procerus.

*En estudios clínicos que incluyeron pacientes con líneas glabelares de moderado a severo en un fruncimiento máximo, las inyecciones de **Botox®** redujeron significativamente la severidad de las líneas glabelares por más de 120 días, tal como fue medido por el investigador el grado de severidad de las líneas glabelares con máximo fruncimiento y en reposo y mediante la manifestación global del individuo en la apariencia de las líneas glabelares. Treinta días después de la inyección, 84% de los pacientes tratados con **Botox®** fueron considerados por los investigadores como respondedores al tratamiento (ninguna o moderada severidad con fruncimiento máximo) y 90% de los pacientes sintieron que tuvieron una mejoría moderada o mayor comparado con 0% de los pacientes tratados con placebo.*

Tratamiento de las líneas faciales superiores, incluyendo frente, líneas laterales del ángulo del ojo (patas de gallo) y líneas faciales hiperquinéticas

Por tratarse de un uso cosmético esta indicación no deberá gozar de cobertura dentro del sistema de seguridad social.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Botox® bloquea la conducción neuromuscular ligándose a los sitios receptores de las terminales de nervios motores, entrando en las terminales nerviosas e inhibiendo la liberación de acetilcolina. Cuando se lo inyecta en forma intramuscular en dosis

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8812

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: http://www.allergan.com

terapéuticas, **Botox®** produce una parálisis muscular localizada por denervación química parcial.
Cuando el músculo es denervado químicamente, puede atrofiarse, puede ocurrir desarrollo axonal y desarrollar receptores de acetilcolina extra-unión. Hay evidencias de que puede producirse la reinervación del músculo, revirtiendo así la denervación producida por la inyección localizada de **Botox®**.
Luego de la inyección intradérmica donde el objetivo es la glándula sudorípara ecrina, el efecto perdura aproximadamente entre 4 - 7 meses en pacientes tratados con 50 U.
BOTOX® también bloquea la liberación de neurotransmisores asociados con el origen del dolor. El mecanismo presumido para la profilaxis de cefaleas es el bloqueo de las señales periféricas al sistema nervioso central, que inhibe la sensibilización central, según confirmado en estudios preclínicos y clínicos.

VIA DE ADMINISTRACION

Inyección intramuscular.
Puede ser inyección subcutánea para blefarospasmo

DOSIS Y ADMINISTRACION

General:

No se recomienda el uso de un vial para más de un paciente porque tanto el producto como el diluyente no contienen conservadores. Una vez abierto y reconstituido, almacenar en refrigerador y usar dentro de los tres (3) días. Descartar cualquier solución remanente. No congelar el producto reconstituido.

Botox® reconstituido es inyectado con el propósito de alcanzar la región de la placa terminal motora del músculo a ser tratado.

Espasticidad asociada con:

Accidente cerebro-vascular (ACV)

La dosis exacta y el número de sitios de inyección deben ser calculados para cada individuo en base al tamaño, número y localización de los músculos involucrados, severidad de la espasticidad, presencia de debilidad muscular localizada y respuesta del paciente a tratamiento previo. Dosis mayores pueden ser asociadas con una duración mayor de la reducción del tono muscular. El grado de espasticidad muscular y el grupo de músculos involucrados puede variar con el tiempo, necesitándose modificaciones en la dosis de **Botox®** y en los músculos a ser inyectados.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 9912

En tratamientos clínicos las dosis no excedieron de 360 U repartidas entre los músculos seleccionados (típicamente en los músculos flexores del codo, muñeca y dedos). La mejoría clínica en el tono muscular ocurre generalmente dentro de las dos semanas siguientes al tratamiento con el efecto pico visto de cuatro a seis semanas posteriores al mismo.

Se puede utilizar una aguja de calibre 25, 27 ó 30 para los músculos superficiales y una calibre 22 para la musculatura más profunda. Para la espasticidad focal en el miembro superior, puede ser útil la localización de los músculos involucrados con una guía electromiográfica.

Los sitios múltiples de inyección permiten a **Botox®** tener un contacto más uniforme con las áreas de inervación del músculo y son especialmente útiles en los músculos más largos.

Parálisis cerebral:

Botox® reconstituido se inyecta intramuscularmente para el tratamiento de la marcha anormal debido al incremento del tono muscular en pacientes con parálisis cerebral. En tratamientos clínicos, se administraron dosis de 4 a 8 U/kg en forma de dos inyecciones con una diferencia de cuatro semanas en las zonas medial y lateral del músculo gastrocnemio del/los miembro/s inferior/es afectado/s.
La mejoría de la marcha clínica generalmente comienza en las dos primeras semanas posteriores a la inyección, con mejorías adicionales en las siguientes semanas. Las dosis repetidas deben ser administradas cuando el efecto clínico de una inyección previa disminuye, pero no más frecuentemente que cada dos meses. La duración promedio del efecto terapéutico reportada en un estudio clínico abierto de 207 pacientes fue 3,1 a 3,6 meses. En este estudio, la dosis fue de 4 U/kg, hasta un máximo de 200 U en una sesión de tratamiento único.

Distonía cervical (tortícolis espasmódica):

Varios regímenes de dosis han sido utilizadas en tratamientos clínicos para el tratamiento de la distonía cervical con **Botox®**. Las dosis deben ser calculadas individualmente para cada paciente en base a la posición de la cabeza y el cuello, localización del dolor, hipertrofia muscular, peso corporal y respuesta.
En tratamientos clínicos iniciales controlados para establecer la seguridad y eficacia en la distonía cervical, se utilizaron dosis de 140 U a 280 U de **Botox®** reconstituido. En estudios más recientes, las dosis han oscilado de 95 a 360 U (con un promedio aproximado de 240 U). Como ocurre con cualquier tratamiento, la dosis inicial en un paciente que inicia el tratamiento debe comenzar con la dosis efectiva más baja (Datos en archivo BTOX-140-8051, 1998; 191622-004, 1998). En general, no debe superarse una dosis total de 6 U/kg cada dos meses para el tratamiento de la distonía cervical.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8812

No son recomendadas las inyecciones "booster". Los intervalos de dosis no deben ser inferiores a dos meses. El tratamiento de distonía cervical puede incluir, pero no está limitado a la inyección de **Botox®** en el/los músculo/s esternocleidomastoideo, elevador escapular, escaleon, esplenio de la cabeza y/o el trapecio.
Puede usarse una aguja calibre 25, 27 ó 30 para los músculos superficiales y una calibre 22 para la musculatura más profunda. Para distonía cervical, puede ser útil la localización de los músculos involucrados con guía electromiográfica.
Los sitios múltiples de inyección permiten que **Botox®** tenga un contacto más uniforme con las áreas de inervación de los músculos distónicos y son especialmente útiles en los músculos largos. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo químicamente denervado.
La mejoría clínica ocurre generalmente dentro de las primeras dos semanas luego de la inyección. El beneficio clínico máximo ocurre, en general, aproximadamente seis semanas luego de la inyección. Las dosis repetidas deben ser administradas cuando el efecto clínico previo de una inyección anterior disminuye pero, usualmente no más frecuentemente que cada dos meses. La duración del efecto terapéutico informado en los tratamientos clínicos mostraron variación sustancial (de 2 a 32 semanas), con una duración típica de aproximadamente 12 a 16 semanas, dependiendo de la respuesta y enfermedad individual de cada paciente.

Blefarospasmo:

Para el blefarospasmo se inyecta **Botox®** reconstituido (véase la tabla de dilución) empleando una aguja estéril calibre 27-30 con o sin guía electromiográfica. La dosis inicial recomendada es de 1,25 U a 2,5 U en un volumen de 0,05 ml a 0,1 ml en cada sitio, inyectada en las zonas palpebrales medial y lateral del músculo orbicular del párpado superior y en la zona lateral del músculo orbicular del párpado inferior. La colocación de la inyección puede variar de acuerdo al estado del paciente. Evitando la inyección cerca del elevador palpebral superior puede reducirse la complicación de ptosis. Evitando inyecciones mediales del párpado inferior y reduciendo así la difusión en el oblicuo inferior, puede disminuirse la complicación de diplopía.
En general, el efecto inicial de las inyecciones se ve dentro de los tres días y alcanza su pico a la semana o dos semanas posteriores al tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente tres meses, después de los cuales se puede repetir el procedimiento indefinidamente. En sesiones de tratamiento repetidas, la dosis puede ser aumentada al doble si la respuesta al tratamiento inicial se considera insuficiente (por lo general se la define como un efecto que no dura más de dos meses). Sin embargo, aparentemente se obtiene poco beneficio al inyectar más de 5,0 unidades por lugar. Es poco frecuente que el efecto sea permanente.
La dosis acumulativa de **Botox®** para el tratamiento de blefarospasmo en un período de dos meses no debe exceder de 200 U.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8912

Espasmo hemifacial:

Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del nervio VII deben ser tratados como blefarospasmo unilateral. Pueden ser necesarias inyecciones adicionales en el corrugador, cigomático mayor, orbicular de los labios y/o otros músculos faciales de acuerdo con la magnitud del espasmo.
El control electromiográfico puede ser útil para identificar pequeños músculos periorales.
La dosis acumulativa de **Botox®** para el tratamiento de espasmo hemifacial en un período de dos meses no debe exceder de 200 U.

Estrabismo:

Botox® está indicado para inyección en los músculos extraoculares utilizando la actividad eléctrica registrada desde la punta de la aguja de inyección como guía para colocarla dentro del músculo deseado. No debe intentarse aplicar inyecciones sin tener exposición quirúrgica o guía electromiográfica. Los médicos deben estar familiarizados con la técnica electromiográfica.
Para preparar el ojo para la inyección de **Botox®**, se recomienda que varias gotas de un anestésico local y un descongestivo ocular sean aplicados minutos antes de la inyección.

Nota: El volumen recomendado de **Botox®** inyectado para el tratamiento de estrabismo es de 0,05 ml a 0,15 ml por músculo.

Las dosis iniciales enumeradas de **Botox®** reconstituido (véase la tabla de dilución) producen típicamente parálisis de los músculos inyectados que comienza uno a dos días después de aplicarse la inyección y que aumenta en intensidad durante la primera semana. La parálisis dura de 2 a 6 semanas y gradualmente desaparece en un período similar. El exceso de correcciones que se prolonguen por más de 6 meses ha sido poco frecuente. Alrededor de la mitad de los pacientes requerirán dosis adicionales debido a una respuesta paralítica inadecuada del músculo a la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como grandes desviaciones o restricciones, o debido a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación.

I. Dosis iniciales en unidades (abreviadas como U). Utilizar las dosis más bajas listadas para el tratamiento de pequeñas desviaciones. Utilizar las dosis mayores sólo para desviaciones mayores.

A. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1,25 U a 2,5 U en cualquier músculo individual.

B. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2,5 U a 5,0 U en

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8812

cualquier músculo individual.

C. Para parálisis persistente del nervio VI de un mes o mayor duración: 1,25 U a 2,5 U en el músculo recto medial.

II. Dosis subsiguientes para estrabismo residual o recurrente.

A. Se recomienda que los pacientes vuelvan a ser examinados 7 - 14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de esa dosis.

B. Los pacientes que experimenten una parálisis adecuada del músculo deseado que requieran inyecciones subsecuentes deben recibir una dosis comparable a la dosis inicial.

C. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten una parálisis incompleta del músculo objetivo podrán ser aumentadas hasta dos veces más de la cantidad de la dosis previamente administrada.

D. No deben aplicarse las inyecciones subsecuentes hasta que se hayan disipado los efectos de la dosis anterior según lo indique la función sustancial de los músculos inyectados y adyacentes.

E. La dosis máxima recomendada como inyección individual para cada músculo es de 25 U.

Hiperhidrosis axilar:

El área hiperhidrótica a ser inyectada puede ser definida usando las técnicas standard de impregnación, por ejemplo: ensayo de Minor.
Botox® es reconstituido con solución salina al 0,9% estéril, sin conservador (100 U/4,0 ml). Utilizando una aguja de calibre 30, inyectar 50 U de **Botox®** (2,0 ml), intradérmicamente, en cada axila distribuidas uniformemente en múltiples sitios separados aproximadamente 1 - 2 cm.
Luego de una semana, los pacientes tratados con **Botox®** mostraron un 95% de tasa de respuesta basada en la evaluación gravimétrica. A las 16 semanas, 82% de los pacientes tratados con Botox® respondieron al tratamiento.(Datos en archivo 191622-505, 2000). Aproximadamente 40% de los pacientes que recibieron sólo una aplicación con **Botox®** tuvieron un duración del efecto por más de 1 año (tiempo promedio 68 semanas). Cuando los pacientes recibieron al menos dos aplicaciones consecutivas con **Botox®** el tiempo promedio para el re-tratamiento luego del primero fue de 33 semanas (rango 15 a 51 semanas) (Datos en archivo 191622-505 y 191611-506). Las inyecciones repetidas para la hiperhidrosis axilar deben ser administradas

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8012

0721

cuando los efectos de inyecciones previas disminuyen pero usualmente con una frecuencia no inferior a cada dos meses.

Profilaxis de cefaleas con migraña crónica:

La dilución recomendada para el tratamiento profiláctico de la cefalea con migraña crónica es de 100 unidades / 2 ml, con la concentración final de 5 unidades por 0,1 ml. (véase la Tabla de dilución).
Se deben distribuir las inyecciones en 7 áreas musculares específicas de la cabeza / cuello según lo especificado en la Tabla abajo.
Puede ser necesaria una aguja de 2,5 cm para la región del cuello para los pacientes con cuello grueso. Con la excepción del músculo procerus, que se puede inyectar a través de 1 punto en la región medial del músculo, todos los otros músculos deben inyectarse conforme lo indicado abajo, con la mitad de los puntos aplicados a la izquierda y la mitad a la derecha en la cabeza y en el cuello. La recomendación para los casos de repetición de tratamiento es de 12 semanas. Si hubiere un punto localizado de dolor predominante, pueden administrarse inyecciones adicionales en uno o ambos lados en hasta 3 grupos musculares específicos (occipital, temporal y trapecio), hasta la dosis máxima de cada músculo conforme la tabla indica abajo.

Dosis requerida por sitio de aplicación en los músculos de la cabeza y del cuello

Área muscular Cabeza / cuello	Número de Unidades por músculo (número de sitios de inyección)[a]		
	Izquierdo	Derecho	Total
Frontal	10 U (2 sitios)	10 U (2 sitios)	20 U (4 sitios)
Corrugador	5 U (1 sitio)	5 U (1 sitio)	10 U (2 sitios)
Procerus	--	--	5 U (1 sitio)
Occipital	15 U (3 sitios) a 20 U (4 sitios)	15 U (3 sitios) a 20 U (4 sitios)	30 U (6 sitios) a 40 U (8 sitios)
Temporal	20 U (4 sitios) a 25 U (5 sitios)	20 U (4 sitios) a 25 U (5 sitios)	40 U (8 sitios) a 50 U (10 sitios)
Trapecio	15 U (3 sitios) a 25 U (5 sitios)	15 U (3 sitios) a 25 U (5 sitios)	30 U (6 sitios) a 50 U (10 sitios)
Grupo muscular Cervical paraespinal	10 U (2 sitios)	10 U (2 sitios)	20 U (4 sitios)
Total mínimo	--	--	155 U (31 sitios) a 195 U (39 sitios)

(a) el volumen de la inyección en cada sitio debe ser de 0,1 ml y la dosis en cada sitio es de 5 U de BOTOX®.

Migraña crónica: Se evaluó BOTOX® en dos estudios clínicos, de Fase 3, multicéntricos, multinacionales, de 56 semanas, que incluyeron una fase de doble ciego de 24 semanas, con dos ciclos de inyección, comparativa entre BOTOX® y

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8912

780

0721

placebo, seguida por una fase abierta de 32 semanas, con tres ciclos de inyección. En total se estudiaron 1.384 adultos portadores de migraña crónica [688 en los grupos tratados con BOTOX® y 696 en los grupos tratados con placebo], que nunca habían recibido o que no estaban recibiendo cualquier profilaxis para la cefalea [dolor de cabeza] concomitantemente durante el período basal de 28 días, presentaban crisis de cefalea por ≥ 15 días, el 50% de los cuales eran portadores de migraña / migraña probable, y con ≥ 4 episodios de cefalea. Se aleatorizaron estos pacientes para que recibieran inyecciones de placebo o de BOTOX® en las dosis de 155 unidades hasta 195 unidades cada 12 semanas, con el máximo de 5 ciclos de inyección. Se permitió el uso de tratamientos agudos para la cefalea (el 65,5% de los pacientes usó de manera aguda abusiva estos tratamientos en el período basal). Se demostró que el tratamiento con BOTOX® proporcionó mejoría estadísticamente significativa ($p < 0,001$) y mejoría clínicamente pertinente en relación con la valoración basal en comparación con el placebo para las variables principales de eficacia [frecuencia de días con cefalea, frecuencia de días con migraña probable, número de días con migraña moderada / grave, frecuencia de episodios de migraña]. [Aurora SK, et al. A multicenter study evaluating the efficacy and safety of BOTOX® (botulinum toxin type A) purified neurotoxin complex as headache prophylaxis in migraine patients with 15 or more headache days per 4-week period in a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group phase followed by 32-week open-label extension phase. Study Number 191622-079, Dated 27 May 2009; Dodick DW, et al. A multicenter study evaluating the efficacy and safety of BOTOX® (botulinum toxin type A) purified neurotoxin complex as headache prophylaxis in migraine patients with 15 or more headache days per 4-week period in a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group phase followed by 32-week open-label extension phase. Study Number 191622-080, Dated 27 May 2009.]

Corrección estética de arrugas glabelares:

Botox® es reconstituido con solución salina al 0,9% estéril, sin conservador (100 unidades en 2,5 ml o inyección de 4U/0,1 ml). Debe administrarse 0,1 ml (4 U) usando una aguja calibre 30 en cada uno de los 5 puntos, 2 en cada músculo corrugador y 1 en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.
Con el fin de reducir la complicación de ptosis, debe evitarse la inyección cerca del elevador palpebral superior., particularmente en pacientes en los que el complejo muscular depresor -superciliar es más grande.

Corrección estética de las líneas faciales superiores, incluyendo frente

2 – 6 U deben ser inyectadas intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el músculo frontalis, cada 1 – 2 cm a lo largo y a cada lado de cada

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8012

781

0721

pliegue profundo de la frente, 2 – 3 cm por encima de las cejas para una dosis total de hasta 24 U.

Corrección estética de las líneas laterales del ángulo del ojo (patas de gallo):

Generalmente, 2 – 6 U deben ser inyectadas bilateralmente en cada uno de los 1 - 3 sitios de inyección a una profundidad de 2 – 3 mm, lateral al borde orbital lateral, donde se ven la mayoría de las líneas al forzar la sonrisa. La inyección debe ser al menos 1 cm por fuera de la órbita ósea, no medial a la línea vertical a través del ángulo lateral del ojo y lejos del margen inferior del cigoma.

Una inyección de **Botox®** es preparada mediante la extracción, en una jeringa tipo tuberculina estéril de 1 ml, de una cantidad de la toxina correctamente diluida (ver tabla de dilución) ligeramente superior a la dosis prevista. Las burbujas de aire dentro de la jeringa deben ser evacuadas y ésta puede ser fijada a la aguja para inyección electromiográfica, preferiblemente una aguja de 1,5 pulgadas y calibre 27. El volumen de inyección en exceso de la dosis prevista es purgado a través de la aguja en un recipiente descartador apropiado para asegurar que la misma no está obstruida y verificar que no hay pérdidas entre la aguja y la jeringa. Deben utilizarse jeringas y agujas nuevas y estériles para introducir en el vial ya sea para dilución o para extracción.

Falta de respuesta: Existen varias explicaciones potenciales para la falta de respuesta o la respuesta insuficiente a un tratamiento individual con **Botox®**. Esto puede incluir inadecuada selección de la dosis, elección inapropiada de los músculos a inyectar, músculos inaccesibles a la inyección, anormalidades estructurales subyacentes tales como contractura muscular o problemas óseos, cambios en el músculo involucrado, la percepción del paciente sobre el beneficio en comparación con resultados iniciales, reconstitución o almacenamiento inapropiado, presencia de anticuerpos neutralizantes de la toxina botulínica. Un anticuerpo neutralizante es definido como un anticuerpo que inactiva la actividad biológica de la toxina. No obstante, hubo pacientes que continuaron respondiendo a la terapia y demostraron presencia de anticuerpos neutralizantes; es pequeña la proporción de pacientes que pierden su respuesta a la terapia con toxina botulínica y tienen niveles demostrables de anticuerpos neutralizantes.
Los factores críticos para la producción de anticuerpos neutralizantes son la frecuencia y la dosis de inyección. Para reducir el potencial de formación de anticuerpos neutralizantes, se recomienda que los intervalos de inyección de **Botox®** no deben ser inferiores a dos meses. No deberían requerirse inyecciones más frecuentes dado que el tratamiento con **Botox®** reduce la severidad de las líneas glabelares por más de 120 días.
Un curso de acción sugerido cuando los pacientes no responden a las inyecciones de **Botox®** es: 1) esperar el intervalo de tratamiento usual, 2) considerar las razones para

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8912

la falta de respuesta mencionadas anteriormente, 3) considerar si existe más de un tratamiento en curso antes de clasificar al paciente como no respondedor. 4) investigar la presencia de anticuerpos neutralizantes en el suero del paciente.

Técnica de dilución:

Antes de la inyección, reconstituir **Botox®** con solución salina normal **sin conservador**; la solución inyectable de Cloruro de Sodio al 0,9% es el diluyente recomendado.
Cargar la cantidad necesaria de diluyente en una jeringa de tamaño adecuado. Dado que **Botox®** es desnaturalizado por el burbujeo o la agitación, inyectar el diluyente dentro del vial suavemente.
Descartar el vial si el vacío no absorbe el diluyente dentro del vial. Mezclar suavemente **Botox®** con la solución salina mediante la rotación del vial. Registrar la fecha y hora de reconstitución sobre el espacio destinado para tal fin en el rótulo. **Botox®** debe ser administrado dentro de los tres (3) días luego de la reconstitución.

Durante este período de tiempo, el reconstituido de **Botox®** debe ser almacenado en refrigeración (2° a 8°C). El producto reconstituido debe ser claro, incoloro y libre de partículas extrañas. Los productos para administración parenteral deber ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Tabla de dilución

DILUYENTE AGREGADO (Inyección de Cloruro de Sodio 0,9%)	**DOSIS RESULTANTE Unidades por 0,1 ml**
1,0 ml	20,0 U
2,0 ml	10,0 U
2,5 ml	8,0 U
4,0 ml	5,0 U
8,0 ml	2,5 U

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con miastenia gravis o Sindrome de Eaton Lambert.
Presencia de infección en el sitio/s propuesto/s de inyección.
Individuos con conocida hipersensibilidad a cualquier ingrediente de la formulación.
Cuando existen trastornos de cualquier tipo en la coagulación, en caso de terapia con anticoagulantes o siempre que exista alguna razón para evitar inyecciones intramusculares.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8912

Cuando se están utilizando o se piensa utilizar antibióticos aminoglicósidos o espectinomicina.
Embarazo y lactancia.

ADVERTENCIAS

No deben excederse las dosis y frecuencias de administración recomendadas para **Botox®**.
Este producto contiene albúmina, un derivado de la sangre humana. Basado en la selección del donante y en los procesos de fabricación del producto, existe un riesgo extremadamente remoto para la transmisión de enfermedades virales. También se considera extremadamente remoto un riesgo teórico para la transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD). No se han identificado casos de transmisión de enfermedades virales o de CJD por albúmina.

En distonía cervical:

El efecto adverso más frecuentemente reportado en asociación con el uso de toxina botulínica tipo A en pacientes con distonía cervical es la disfagia, con disnea también informada en el mismo momento. En raras ocasiones la disfagia ha sido lo suficientemente severa como para justificar la inserción de una sonda gástrica de alimentación.
La disfagia puede persistir durante dos o tres semanas luego de la inyección pero, raramente, ha sido reportada en los últimos cinco meses post-inyección. También han sido informados al menos dos incidentes donde, posterior al hallazgo de la disfagia, los pacientes desarrollaron neumonía de aspiración y murieron (Autor desconocido, Current Problems in Pharmacovig., 1993; Datos en archivo Medical Case M19931153(B)-I-L-PH, Medical Case N° 199807941) Limitando la dosis inyectada en el músculo esternocleidomastoideo a menos de 100 U puede disminuir la incidencia de disfagia (Borodic y col., 1990). Se ha informado que los pacientes con menor masa muscular del cuello, o los que requieren inyecciones bilaterales en el músculo esternocleidomastoideo, tienen mayor riesgo de disfagia (Jankovic y col., 1990; Jankovic y col., 1991). La disfagia puede ser atribuible a la distribución de los efectos farmacológicos de **Botox®** resultante de la difusión de la toxina en las cercanías del sitio de inyección.

PRECAUCIONES

Generales:

La seguridad y efectividad del uso de **Botox®** depende del correcto almacenamiento del producto, la selección de la dosis correcta y de técnicas de reconstitución y administración apropiadas.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8912

Los médicos que administran **Botox®** deben estar familiarizados con la anatomía relevante del área involucrada y con cualquier alteración de la anatomía debido a procedimientos quirúrgicos previos.
Es requerido además el conocimiento de las técnicas electromiográficas standard para el tratamiento de estrabismo y puede resultar de utilidad para el tratamiento de la distonía cervical y del espasmo hemifacial y para el tratamiento de la espasticidad localizada asociada con ACV o parálisis cerebral pediátrica.
Como ocurre con todos los productos biológicos, puede producirse una reacción anafiláctica Se deberán tomar las precauciones necesarias y disponer de epinefrina.
Se deberá tener precaución cuando **Botox®** sea usado en presencia de inflamación en el/los sitio/s propuesto/s de inyección o cuando exista debilidad excesiva o atrofia en el músculo a tratar.

Espasticidad asociada con accidente cerebro vascular (ACV) o parálisis cerebral:

Botox® es un tratamiento para espasticidad localizada que sólo ha sido estudiada en asociación con el standard usual de regímenes de tratamiento y no está indicado como un reemplazo para estas modalidades de tratamiento.
Botox® no es probablemente efectivo para mejorar la extensión de movimiento en una articulación afectada por una contractura fija.

Blefarospasmo:

El parpadeo reducido debido a la inyección de **Botox®** en el músculo orbicular del ojo puede conducir a la exposición de la córnea, defectos epiteliales persistentes y ulceración corneal, especialmente en pacientes con trastornos del nervio VII. Se deben realizar cuidadosos ensayos de ojos operados previamente para la sensación corneal, evitar la inyección en el área del párpado inferior para eludir el ectropion y debe emplearse un tratamiento vigoroso de cualquier defecto epitelial. Esto puede requerir gotas protectoras, ungüentos, lentes de contacto terapéuticos u oclusión del ojo mediante el uso de un parche u otros medios.
Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica, debe tenerse precaución cuando se tratan pacientes de riesgo para glaucoma de ángulo estrecho, incluyendo pacientes con ángulo anatómicamente estrecho. Muy raramente se ha reportado glaucoma de ángulo estrecho agudo luego de inyecciones periorbitales de toxina botulínica (Corridan y col., 1990)

Estrabismo:

Botox® no es efectivo en el estrabismo paralítico crónico, excepto para reducir la contractura antagonista en conjunción con la reparación quirúrgica. Es dudosa la eficacia de **Botox®** en desviaciones superiores a 50 dioptrías prismáticas, en estrabismo restrictivo, en síndrome de Duane con debilidad del recto lateral y en

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8912

785

0721

estrabismo secundario causado por una sobre retracción quirúrgica previa del antagonista. Con el fin de mejorar la eficacia, pueden requerirse inyecciones múltiples fuera de hora.
Durante la administración de **Botox®** para el tratamiento del estrabismo, se han producido hemorragias retrobulbares suficientes como para comprometer la circulación retiniana debido a la penetración de la aguja en la órbita. Se recomienda tener disponible un instrumento apropiado para descomprimir la órbita. También se han producido penetraciones oculares (globo) por agujas. Debe disponerse de un oftalmoscopio para diagnosticar esta condición.

Hiperhidrosis:

Botox® reconstituido es sólo para inyección intramuscular y en el caso de tratamiento de hiperhidrosis **sólo** para inyección intradérmica.
Los pacientes deben ser evaluados sobre causas potenciales de hiperhidrosis secundaria (ej: hipertiroidismo, feocromocitoma) para evitar el tratamiento sintomático de la hiperhidrosis sin el diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad subyacente.

Corrección estética de arrugas glabelares:

Con el fin de reducir la complicación de ptosis, debe evitarse la inyección cerca del elevador palpebral superior, particularmente en pacientes en los que el complejo muscular depresor -superciliar es más grande.
Las inyecciones en el corrugador medio deben ser colocadas al menos 1 cm por encima del borde óseo supraorbital.
El tratamiento con **Botox®** para fines cosméticos puede resultar en la formación de anticuerpos que pueden reducir la efectividad de tratamientos subsecuentes con **Botox®** para otros propósitos.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Impedimento de la fecundidad:

No se han realizado estudios en animales para evaluar el potencial carcinogenético de **Botox®.**
Botox® resultó no mutagénico en estudios de mutagenicidad *in vivo* e *in vitro*. Un estudio de fertilidad y toxicidad reproductiva en ratas luego de una inyección intramuscular de **Botox®** indicó que el "nivel de efecto no observable" (NOEL) sobre la reproducción fue a una dosis de 4 U/kg en ratas macho y a una dosis de 8 U/kg en ratas hembra. Dosis mayores fueron asociadas con reducciones en la fertilidad dosis-dependientes.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8912

Embarazo y Lactancia:

Se ha demostrado que **Botox®** produce aborto y malformaciones a dosis diarias de 0,125 U/kg/día y a 2 U/kg/día y mayores en conejos, la especie más sensible, mientras que esto no fue observado en ratas y ratones cuando fueron inyectados más de 4 U/kg de **Botox®**. Dosis de 8 U/kg y 16 U/kg en ratas y ratones han demostrado estar asociadas con la reducción del peso del cuerpo fetal y/o retardos en la osificación del hueso hioides, lo cual puede ser reversible.
Botox® está contraindicado en embarazo y lactancia.

Uso en pacientes pediátricos:

El uso de **Botox®** para la indicación cosmética no es recomendado en niños.
No se investigaron la seguridad y la eficacia de BOTOX® en la profilaxis de cefaleas en la migraña crónica, en niños y adolescentes con menos de 18 años de edad.

Sobredosis:

En base a reportes de casos humanos individuales de intoxicación, la dosis letal para humanos es estimada entre 3.000 a 30.000 U o más luego de la administración oral.
Se ha reportado un caso de neuropatía periférica en un hombre adulto robusto que recibió 1.800 U de **Botox®** intramuscularmente (para espasmo dorsal y de cuello y dolor severo) en un período de 11 semanas.
El contenido total de un vial es inferior a a la dosis estimada para producir toxicidad sistémica en humanos con un peso de 6 kg o mayor.
No se han reportado casos de toxicidad sistémica resultante de inyecciones o ingestión oral accidentales de **Botox®**. Los signos de sobredosis no aparecen inmediatamente después de la inyección. Si ocurriera la inyección o la ingestión oral accidental, el paciente debe ser supervisado médicamente durante varios días en el hospital o consultorio externo para observar si se presentan signos o síntomas de debilidad sistémica o parálisis muscular.
Los pacientes con botulismo pueden presentar síntomas de ptosis, diplopia, trastornos de la deglución o el lenguaje, hallazgos en el nervio craneal, debilidad generalizada o paresia de los músculos respiratorios. La sobredosis de **Botox®** es relativa y depende de la dosis, lugar de inyección y de las propiedades del tejido subyacente. La debilidad localizada es usualmente bien tolerada y se resuelve espontáneamente sin intervención. No obstante, la disfagia puede resultar en una pérdida de la protección de la vía aérea y neumonía por aspiración.
Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:
Unidad de Toxicología del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Tel.: 4962-6666.
Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas 4658-7777; 4654-6648

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8912

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: http://www.allergan.com

Interacciones e incompatibilidad:

Teóricamente, el efecto de la toxina botulínica puede ser potenciado por los antibióticos aminoglicósidos (Wang y col., 1984) o espectinomicina u otras drogas que interfieren con la transmisión neuromuscular (por ej. relajantes musculares tipo tubocurarina).
El uso concomitante de **Botox®** con aminoglicósidos y espectinomicina está contraindicado.
Polimixinas, tetraciclinas y lincomicina deben ser utilizadas con precaución en los pacientes tratados con **Botox®.**
Los relajantes musculares deben también ser utilizados con precaución, tal vez reduciendo la dosis inicial del relajante o utilizando una droga de acción intermedia, tal como vecuronio o atracurio en vez de aquellas con efectos más duraderos.
Además debe tenerse precaución cuando **Botox®** es utilizado para el tratamiento de pacientes con esclerosis amiotrófica lateral o desórdenes que producen disfunción neuromuscular periférica.

Información para el paciente:

Los pacientes o la persona que lo cuida, deben ser advertidos de procurar consulta médica inmediata si surgen trastomos respiratorios, de la deglución o del lenguaje.
Como con cualquier tratamiento con el potencial de permitir a individuos previamente sedentarios retomar sus actividades, el paciente sedentario debe ser advertido de reanudar las actividades gradualmente luego de la administración de **Botox®** .
Habilidad para conducir y operar maquinarias: Debido a la naturaleza de la enfermedad que está siendo tratada, los efectos de Botox® sobre la habilidad para conducir u operar maquinarias no pueden predecirse. Algunos de los efectos post terapia y/o efectos secundarios pueden impedir temporariamente dichas habilidades y consecuentemente la persona afectada debe evitar estas tareas hasta que sus facultades estén completamente recuperadas.

Información adicional para el uso cosmético

Varias son las indicaciones de este producto por tratarse de un relajante muscular de acción local.
El mismo ha sido utilizado con éxito durante muchos años con escasos efectos no deseados. En el último año ha sido aprobado para el tratamiento (cosmético) de las arrugas del entrecejo en Canadá y recientemente la misma indicación ha sido aprobada por la FDA en USA.
Las arrugas del entrecejo, o de expresión, son uno de los tipos de arrugas faciales llamadas también dinámicas, resultan ser las de más frecuente aparición y son aquellas que se producen cuando gesticulamos o expresamos emociones, como por ejemplo; al enojarnos se marcan las líneas verticales del entrecejo

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 6812

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: http://www.allergan.com

El tratamiento ambulatorio consiste en bloquear la contracción involuntaria de los músculos que provocan la arruga, produciendo una relajación transitoria y reversible, que atenúa la línea de expresión (arruga).
La Toxina Botulínica tipo A, **Botox®** de origen americano, se ha usado por más de 10 años en distintas especialidades médicas en mas de 60 países del mundo.

Cómo es el tratamiento?

Es un tratamiento no quirúrgico, ambulatorio, indoloro, que no requiere test de alergia y consiste en micro inyecciones en la zona a tratar.
Su aplicación no demanda más de 15 minutos. Las arrugas y líneas de expresión se atenúan o desaparecen, sin alterar en términos generales la expresión de la cara ni cambiar las facciones propias del paciente.

Cuándo se observan estos resultados?

Existe una importante variación individual , generalmente a partir de las 48 – 72 hs de la aplicación, alcanzando su máximo efecto entre los 7 a 10 días posteriores a la aplicación.
Su duración de acción oscila entre 4 y 6 meses y la misma dependerá de algunos de los factores que se describen a continuación:

- Actividad muscular intensa (vida al aire libre, exposición al sol, deporte, etc)
- Profundidad de la arruga
- Edad
- Estado de la piel
- Dosis aplicada
- Desarrollo de anticuerpos al fármaco
- Conservación del medicamento
- Técnica de dilución

Que efectos colaterales pueden ocurrir?

En la mayoría de los paciente no ocurren efectos adversos severos, los más comunes son eritema, rash cutáneo o dolor en el sitio de inyección y raramente reacción urticariforme.
En caso de ocurrir una mayor respuesta al fármaco se podrá observar una debilidad muscular palpebral , caída de la cola de las cejas.
En caso de producirse cualquiera de estos efectos, Ud. debe comunicarlo a su médico para que le indique el tratamiento adecuado.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8812

789

0721

Recuerde

Antes de realizar el tratamiento:

Informar al profesional en caso de:

- Si padece algún proceso infeccioso de origen oftalmológico o cutáneo cerca del sitio de inyección.
- Si esta tomando algún tipo de antibiótico (aminoglucósidos)
- Si esta embarazada o en período de lactancia
- Si tiene alguna patología neuromuscular (miastenia gravis, etc)
- Si ya se inyectó en otra oportunidad y hace cuanto tiempo, ya que es necesario esperar 3 meses para efectuar una nueva aplicación del producto.

Posterior al tratamiento:

Por un período de 4 horas

- No tocar la zona
- No masajear ni friccionar
- No maquillarse
- No recostarse

REACCIONES ADVERSAS

Generales:

En general, los efectos adversos ocurren durante la primer semana siguiente a la inyección de **Botox®** y son transitorios.
Como es esperable para cualquier procedimiento de inyección intramuscular, dolor localizado, sensibilidad y/o contusiones, pueden estar asociados a la aplicación. La debilidad muscular representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica.
Excepcionalmente se han reportado los siguientes efectos desde que la droga se comercializa: rash cutáneo (incluyendo eritema multiforme, urticaria y erupción psoriasiforme) prurito y reacciones alérgicas.
Han sido excepcionales los informes de muerte, algunas veces asociados con disfagia, neumonía y/u otra debilidad significativa, luego del tratamiento con toxina botulínica tipo A.
También se han producido informes poco frecuentes de efectos adversos involucrando el sistema cardiovascular, incluyendo arritmia e infarto de miocardio, algunos con

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8912

resultado fatal. Algunos de esos pacientes presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular.

Espasticidad asociada con accidente cerebro vascular (ACV):

La seguridad de **Botox®** usado para el tratamiento de espasticidad de miembro superior asociado con ACV fue evaluada en estudios a doble ciego y abierto en 275 pacientes (Datos en archivo BTOX-130-8051, 1997; BTOX-133/134-8051, 1998; BTOX-416/417-8051, 1996; BTOX-418/422-8051, 1997; BTOX-428/432-8051, 1997). Los efectos adversos más frecuentemente reportados sin considerar la causalidad fueron: disminución de la función pulmonar (FEV_1 y/o FVC), ataque repentino, dolor del brazo, edema periférico, infección respiratoria superior, hipertensión y náusea. En general, la mayoría de los efectos adversos reportados fueron de severidad media a moderada.

Parálisis cerebral:

Fue evaluada la seguridad de **Botox®** en el tratamiento de la marcha anormal debido a un incremento del tono muscular en pacientes con parálisis cerebral con deformidad de pie equino. (Datos en archivo OCUL-118-8051, 1995; OCUL-119-8051, 1996; OCUL-120-8051, 1996; OCUL-121-8051, 1996).
Como es esperable en cualquier procedimiento de inyección intramuscular, el dolor localizado fue asociado con la inyección en estos pacientes. Todos los efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron de suave a moderado en severidad.
Los efectos adversos con diferencias ≥ al 3% entre grupos de tratamiento sin considerar la relación de tratamiento, para 180 pacientes que se incluyeron en dos estudios controlados placebo, al azar, doble ciego, fueron: infección del oído, infección viral, rash y mialgia.
Los efectos adversos relacionados al tratamiento con una diferencia ≥ al 1% entre grupos de tratamiento incluyeron: malestar, debilidad muscular, marcha anormal, somnolencia, hormigueo e incontinencia urinaria.

Distonía cervical:

El análisis de seis tratamientos doble ciego, controlados placebo fue utilizado para la evaluación de seguridad de **Botox®** (Datos en archivo Croatian Study 109/93, 1993; Meta-analysis of Oculinum Studies, 1994; BTOX-140-8051, 1998). Los siguientes efectos adversos fueron reportados con una incidencia al menos superior al 2% en pacientes tratados con **Botox®** comparados con pacientes tratados con placebo y son enumerados en orden descendiente de incidencia: dolor (32%), debilidad focalizada (17%) disfagia (13%), siendo los más comunes, dolor, malestar, debilidad general, infección respiratoria superior, náusea, dolor de cabeza, somnolencia, rigidez,

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8912

sequedad bucal, vértigo, rinitis e hipertonía, todos reportados en 2 al 10% de los pacientes.
La disfagia y la debilidad general sintomática puede ser atribuibles a una extensión de la farmacología de **Botox®**, resultante de la difusión de la toxina fuera de los músculos inyectados. La disfagia es reportada usualmente como de severidad media a moderada en la mayoría de los pacientes. No obstante, ocasionalmente en algún paciente puede ser asociada con un problema más severo (Ver Advertencias).
Otras reacciones adversas relacionadas al tratamiento informadas durante los tratamientos clínicos con la inyección de **Botox®** para distonía cervical incluyeron: entumecimiento, diplopía, ptosis, disnea, fiebre y sindrome gripal.

Blefarospasmo:

En un estudio comparativo de 98 pacientes con **Botox®**, los pacientes con blefarospasmo recibieron una dosis promedio por ojo de 33 U inyectadas de 3 a 15 sitios. Los efectos adversos relacionados al tratamiento reportados más frecuentemente (n= 48) fueron ptosis (20%), queratitis punctata superficial y sequedad ocular (6.3% cada uno) (Datos en archivo 191622-003, 1997).

Otros efectos reportados en estudios clínicos anteriores incluyeron, en orden decreciente de incidencia: irritación, lagrimeo, lagoftalmo, fotofobia, ectropion, queratitis, diplopia y entropion, rash cutáneo difuso e hinchazón de la piel del párpado perdurable durante varios días siguientes a la inyección en el párpado.
Durante el uso en el mercado, también han sido reportados glaucoma de ángulo estrecho, trastorno visual y debilidad facial.
En los tejidos blandos del párpado ocurre fácilmente equimosis. Esto puede ser prevenido por aplicación de presión en el sitio de inyección inmediatemente después de la misma.
En dos casos de trastornos del nervio VII (un caso de ojo afáquico), la reducción del parpadeo causada por la inyección de **Botox®** en el músculo orbicular, provocó una seria exposición de la córnea, defecto epitelial persistente y úlcera de córnea.
La perforación ocurrió en el ojo afáquico que requirió un injerto de córnea.

Espasmo hemifacial:

Los efectos adversos reportados luego de la inyección de **Botox®** han incluído: visión borrosa, inclinación facial, vértigo y fatiga, además de aquellos enumerados previamente para el tratamiento de blefarospasmo.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 9812

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: http://www.allergan.com

Estrabismo:

Los músculos extraoculares adyacentes al lugar de la inyección a menudo se ven afectados, causando ptosis o desviación vertical, especialmente con las dosis más altas de **Botox®**. Los índices de incidencia de estos efectos secundarios en 2.058 adultos que recibieron 3.650 inyecciones para estrabismo horizontal se enumeran a continuación:

Ptosis:	15,7%
Desviación vertical:	16,9%

La incidencia de ptosis fue 0,9% luego de la inyección en el recto inferior y 37.7% luego de la inyección en el recto superior.
Se reportaron ptosis (0.3%) y desviación vertical mayor de dos dioptrías de prisma (2.1%) con persistencia por más de seis meses en una gran serie de 5586 inyecciones en músculos horizontales en 3.104 pacientes.
En estos pacientes, el procedimiento de inyección en sí mismo causó 9 perforaciones esclerales. En un caso se produjo hemorragia de vítreo que luego se detuvo. En ningún caso se produjo pérdida visual o desprendimiento de la retina. Se produjeron 16 hemorragias retrobulbares sin pérdida de la visión. En un caso se efectuó la descompresión de la órbita luego de 5 minutos para restablecer la circulación retiniana. En cinco ojos se dieron cambios pupilares coherentes con daños a los ganglios ciliares (Pupila de Adies).
Inducir la parálisis de uno o más músculos extraoculares puede producir desorientación de espacio, visión doble o trastornos del equilibrio. Cubriendo el ojo afectado pueden aliviarse estos síntomas.

Hiperhidrosis axilar:

En base a datos de estudios clínicos controlados, luego del tratamiento con **Botox®** para hiperhidrosis axilar, podría esperarse que el 11% de los pacientes experimenten una reacción adversa.
En el manejo de la hiperhidrosis axilar, se reportó un aumento percibido de la sudoración no axilar en 4,5% de los pacientes dentro del mes posterior a la inyección y no se evidenció un patrón con respecto al sitio anatómico afectado. La resolución fue observada en aproximadamente 30% de los pacientes dentro de los cuatro meses.
Raramente se reportó debilidad de los brazos (0,7%) la cual fue moderada, transitoria, no requirió tratamiento y se recuperó sin secuelas. Este evento puede estar relacionado con el tratamiento, el procedimiento o ambos.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 9912

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: http://www.allergan.com

Cefalea con migraña crónica:

Los datos de seguridad obtenidos de estudios clínicos doble ciego controlados por placebo, que involucraron 687 pacientes tratados con BOTOX® (toxina botulínica tipo A) mostraron el relato de las siguientes reacciones adversas:
Comunes: dolor en la nuca, cefalea, jaqueca, ptosis palpebral, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular, dolor en el sitio de la inyección, mialgia, dolor musculoesquelético, paresia facial, prurito, espasmo muscular, tensión muscular, erupción cutánea.
Inusual: disfagia, dolor en la piel, dolor en la mandíbula.

Corrección estética de arrugas glabelares:

La seguridad fue evaluada en dos estudios multicéntricos, de grupo paralelos de idéntico diseño, a doble ciego, placebo-controlado, (N= 535; 405 en el grupo tratado con **Botox®** y 130 en el grupo tratado con placebo).
Los efectos adversos más frecuentemente reportados relacionados con el tratamiento fueron dolor de cabeza (9,4% en el grupo tratado con **Botox®** y 15,4% en el grupo tratado con placebo y blefaroptosis (3,2% en el grupo tratado con **Botox®** y 0% en el grupo tratado con placebo). La blefaroptosis es consistente con la acción farmacológica de **Botox®** y puede estar relacionada con la técnica.
Los efectos adversos que fueron relatados como relacionados con el tratamiento y reportados en 1 - 3% de los pacientes tratados con **Botox®** se indican en orden decreciente de incidencia: dolor/quemazón/ardor (2,5%); dolor facial (2,2%); eritema (1,7%); debilidad muscular localizada (1,7%); edema en el sitio de inyección (1,5%); equimosis (1,0%); tirantez de la piel (1,0%); parestesia (1,0%) y náusea (1,0%). La mayoría de los efectos adversos reportados fueron de severidad leve a moderada y todos resultaron transitorios.
En un estudio de inyección repetida, multicéntrico, abierto, 318 pacientes que habían participado en uno de los dos estudios doble ciego y quienes tuvieron una severidad de líneas glabelares de al menos moderada en fruncimiento máximo recibieron 2 tratamientos adicionales de **Botox®**. En este estudio, los efectos adversos fueron comparables en tipo, incidencia, severidad y causalidad a aquellos reportados en los dos estudios doble ciego, placebo controlados.

FORMA DE PRESENTACION

Cada vial contiene complejo de neurotoxina de Clostridium botulinum tipo A 900kD, 200 unidades.
Uso profesional exclusivo y uso hospitalario exclusivo

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8912

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: http://www.allergan.com

ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera entre 2°C y 8° C, ó en freezer a -5°C o menos.

Aplique **Botox®** dentro de los tres (3) días después de que el producto es retirado del congelador y se ha reconstituido. Durante esos tres días, el producto reconstituido debe guardarse en heladera (2° a 8° C). Este debe ser claro, incoloro y libre de partículas.

Instrucciones especiales
Todos los viales, incluidos los vencidos, así como los equipos empleados con la droga deben ser eliminados cuidadosamente como se lo hace con todo deshecho médico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°: 40.974

Elaborado en Allergan Pharmaceutical Ireland, Westport, County Mayo, Irlanda.

Importado y Distribuido por Allergan Productos Farmacéuticos S.A.
Avenida del Libertador 498 Piso 29 Buenos Aires
Dirección Técnica: Graciela Mosteirin - Farmacéutica

Servicio de información al cliente: 0800-222-6869

Fecha de la última revisión del prospecto:

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8812

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: http://www.allergan.com

747

0721

PROYECTO DE PROSPECTO

BOTOX®
ONABOTULINUMTOXIN A
Preparación estéril secada al vacío

Industria Irlandesa — Venta Bajo Receta Archivada

Contenido: Vial de 100 unidades

Fórmula:

Cada vial contiene:

Toxina de Clostridium botulinum Tipo A	100 unidades
Albúmina sérica humana	0,5 mg
Cloruro de sodio	0,9 mg

Cada unidad (U) corresponde a la dosis intraperitoneal letal media (DL-50) calculada en ratones, de BOTOX® (toxina botulínica tipo A) reconstituido. Estas unidades son exclusivas para BOTOX® (toxina botulínica tipo A) y no son intercambiables con otras preparaciones que contengan toxina botulínica.
Las unidades de potencia son específicas para cada producto de toxina botulínica. Estas dosis o unidades de actividad biológica no pueden ser comparadas o convertidas entre distintos productos que contienen toxina botulínica tipo A.

Difusión a distancia del efecto de la toxina

Los informes posteriores a la comercialización indican que los efectos de **Botox®** y de todos los productos de toxina botulínica pueden diseminarse desde el área de inyección y producir síntomas consistentes con los efectos de la toxina botulínica. Los mismos pueden incluir astenia, debilidad muscular generalizada, diplopía, visión borrosa, ptosis, disfagia, disfonía, disartria, incontinencia urinaria y dificultades respiratorias. Estos síntomas han sido reportados desde horas hasta semanas después de la inyección. Las dificultades respiratorias o de deglución pueden ser peligrosas para la vida y han existido reportes de muerte. El riesgo de síntomas es probablemente mayor en niños tratados por espasticidad pero los síntomas pueden ocurrir también en adultos tratados por espasticidad y otras condiciones, particularmente en aquellos pacientes que tienen condiciones subyacentes que podrían predisponerlos a estos síntomas.
Por lo antedicho, la presente especialidad medicinal se encuentra bajo un plan de farmacovigilancia que ha sido evaluado y es controlado por la Administración Nacional de Medicamentos (ANMAT)

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8912

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: http://www.allergan.com

0721

DESCRIPCION

Botox® (Toxina botulínica Tipo A) es una forma liofilizada estéril de toxina botulínica purificada de Tipo A, producida por fermentación del cultivo Clostridium botulinum tipo A, cultivado en un medio que contiene hidrolizado de caseína, glucosa y extracto de levadura. Es purificado de la solución de cultivo por una serie de precipitaciones ácidas a un complejo cristalino compuesto por la neurotoxina, una proteína no tóxica no hemoaglutinante y cuatro proteínas hemoaglutinantes principales. El complejo cristalino es disuelto en una solución estéril de cloruro de sodio que contiene albúmina humana y es filtrado esterilmente (0,22 micrones) antes de la liofilización.
Botox® debe ser reconstituído con una solución salina estéril no preservada antes de la inyección intramuscular.
Cada ampolla de **Botox®** contiene 100 unidades (U) de toxina de Clostridium botulinum Tipo A, 0,5 mg de albúmina (humana) y 0,9 mg de cloruro de sodio en una forma estéril, liofilizada, sin conservador. Una unidad (U), corresponde a la dosis letal media intraperitoneal (LD/50) en ratones calculada para **Botox®** reconstituido inyectado.

ACCION TERAPEUTICA

Agente bloqueante neuromuscular, denervante químico o relajante muscular, que actúa localmente
Código ATC:
M03A X01 y
D11A X

PROPIEDADES FARMACOCINETICAS

a) Características generales de la sustancia activa:

No se han realizado los estudios clásicos de absorción, distribución, biotransformación y eliminación debido a la toxicidad de la toxina botulínica tipo A.

b) Características en pacientes:

No se han realizado estudios ADME en humanos debido a la naturaleza del producto. Se supone que se produce una pequeña distribución sistémica de las dosis terapéuticas de **Botox®**. **Botox®** es probablemente metabolizado por proteasas y los componentes moleculares reciclados a través de las rutas metabólicas normales.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8012

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: http://www.allergan.com

INDICACIONES

INDICACIONES TERAPEUTICAS

Botox® está indicado en el tratamiento de:
- Espasticidad focalizada, incluyendo el tratamiento de la espasticidad de miembro superior asociada con accidente cerebrovascular (ACV) en adultos y tratamiento de la marcha anormal debido al incremento del tono muscular asociado con parálisis cerebral en pacientes de dos años de edad o mayores.
- La distonía cervical (tortícolis espasmódica) en adultos.
- Blefarospasmo asociado con distonía, incluyendo blefarospasmo esencial benigno de trastornos del nervio VII en pacientes de 12 años de edad o mayores.
- Espasmo hemifacial, incluyendo trastornos del nervio VII en pacientes de 12 años de edad o mayores.
- Corrección del estrabismo en pacientes de 12 años de edad o mayores.
- Tratamiento focalizado de la hiperhidrosis axilar. (Se considera hiperhidrosis aquella sudoración que supere los 40 ml/minuto/m^2).
- Tratamiento profiláctico en adultos de cefalea en migraña crónica.

INDICACION COSMETICA NO TERAPEUTICA

Corrección estética facial para remoción de arrugas glabelares asociadas con la actividad muscular del corrugador y/o procerus.

*En estudios clínicos que incluyeron pacientes con líneas glabelares de moderado a severo en un fruncimiento máximo, las inyecciones de **Botox®** redujeron significativamente la severidad de las líneas glabelares por más de 120 días, tal como fue medido por el investigador el grado de severidad de las líneas glabelares con máximo fruncimiento y en reposo y mediante la manifestación global del individuo en la apariencia de las líneas glabelares. Treinta días después de la inyección, 84% de los pacientes tratados con **Botox®** fueron considerados por los investigadores como respondedores al tratamiento (ninguna o moderada severidad con fruncimiento máximo) y 90% de los pacientes sintieron que tuvieron una mejoría moderada o mayor comparado con 0% de los pacientes tratados con placebo.*

Tratamiento de las líneas faciales superiores, incluyendo frente, líneas laterales del ángulo del ojo (patas de gallo) y líneas faciales hiperquinéticas

Por tratarse de un uso cosmético esta indicación no deberá gozar de cobertura dentro del sistema de seguridad social.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Botox® bloquea la conducción neuromuscular ligándose a los sitios receptores de las terminales de nervios motores, entrando en las terminales nerviosas e inhibiendo la liberación de acetilcolina. Cuando se lo inyecta en forma intramuscular en dosis

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8812

terapéuticas, **Botox®** produce una parálisis muscular localizada por denervación química parcial.
Cuando el músculo es denervado químicamente, puede atrofiarse, puede ocurrir desarrollo axonal y desarrollar receptores de acetilcolina extra-unión. Hay evidencias de que puede producirse la reinervacion del músculo, revirtiendo así la denervación producida por la inyección localizada de **Botox®**.
Luego de la inyección intradérmica donde el objetivo es la glándula sudorípara ecrina, el efecto perdura aproximadamente entre 4 - 7 meses en pacientes tratados con 50 U.
BOTOX® también bloquea la liberación de neurotransmisores asociados con el origen del dolor. El mecanismo presumido para la profilaxis de cefaleas es el bloqueo de las señales periféricas al sistema nervioso central, que inhibe la sensibilización central, según confirmado en estudios preclínicos y clínicos.

VIA DE ADMINISTRACION

Inyección intramuscular.
Puede ser inyección subcutánea para blefarospasmo

DOSIS Y ADMINISTRACION

General:

No se recomienda el uso de un vial para más de un paciente porque tanto el producto como el diluyente no contienen conservadores. Una vez abierto y reconstituido, almacenar en refrigerador y usar dentro de los tres (3) días. Descartar cualquier solución remanente. No congelar el producto reconstituido.

Botox® reconstituido es inyectado con el propósito de alcanzar la región de la placa terminal motora del músculo a ser tratado.

Espasticidad asociada con:

Accidente cerebro-vascular (ACV)

La dosis exacta y el número de sitios de inyección deben ser calculados para cada individuo en base al tamaño, número y localización de los músculos involucrados, severidad de la espasticidad, presencia de debilidad muscular localizada y respuesta del paciente a tratamiento previo. Dosis mayores pueden ser asociadas con una duración mayor de la reducción del tono muscular. El grado de espasticidad muscular y el grupo de músculos involucrados puede variar con el tiempo, necesitándose modificaciones en la dosis de **Botox®** y en los músculos a ser inyectados.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8012

En tratamientos clínicos las dosis no excedieron de 360 U repartidas entre los músculos seleccionados (típicamente en los músculos flexores del codo, muñeca y dedos). La mejoría clínica en el tono muscular ocurre generalmente dentro de las dos semanas siguientes al tratamiento con el efecto pico visto de cuatro a seis semanas posteriores al mismo.

Se puede utilizar una aguja de calibre 25, 27 ó 30 para los músculos superficiales y una calibre 22 para la musculatura más profunda. Para la espasticidad focal en el miembro superior, puede ser útil la localización de los músculos involucrados con una guía electromiográfica.

Los sitios múltiples de inyección permiten a **Botox®** tener un contacto más uniforme con las áreas de inervación del músculo y son especialmente útiles en los músculos más largos.

Parálisis cerebral:

Botox® reconstituido se inyecta intramuscularmente para el tratamiento de la marcha anormal debido al incremento del tono muscular en pacientes con parálisis cerebral. En tratamientos clínicos, se administraron dosis de 4 a 8 U/kg en forma de dos inyecciones con una diferencia de cuatro semanas en las zonas medial y lateral del músculo gastrocnemio del/los miembro/s inferior/es afectado/s.
La mejoría de la marcha clínica generalmente comienza en las dos primeras semanas posteriores a la inyección, con mejorías adicionales en las siguientes semanas. Las dosis repetidas deben ser administradas cuando el efecto clínico de una inyección previa disminuye, pero no más frecuentemente que cada dos meses. La duración promedio del efecto terapéutico reportada en un estudio clínico abierto de 207 pacientes fue 3,1 a 3,6 meses. En este estudio, la dosis fue de 4 U/kg, hasta un máximo de 200 U en una sesión de tratamiento único.

Distonía cervical (tortícolis espasmódica):

Varios regímenes de dosis han sido utilizadas en tratamientos clínicos para el tratamiento de la distonía cervical con **Botox®**. Las dosis deben ser calculadas individualmente para cada paciente en base a la posición de la cabeza y el cuello, localización del dolor, hipertrofia muscular, peso corporal y respuesta.
En tratamientos clínicos iniciales controlados para establecer la seguridad y eficacia en la distonía cervical, se utilizaron dosis de 140 U a 280 U de **Botox®** reconstituído. En estudios más recientes, las dosis han oscilado de 95 a 360 U (con un promedio aproximado de 240 U). Como ocurre con cualquier tratamiento, la dosis inicial en un paciente que inicia el tratamiento debe comenzar con la dosis efectiva más baja (Datos en archivo BTOX-140-8051, 1998; 191622-004, 1998). En general, no debe superarse una dosis total de 6 U/kg cada dos meses para el tratamiento de la distonía cervical.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 9012

0721

No son recomendadas las inyecciones "booster". Los intervalos de dosis no deben ser inferiores a dos meses. El tratamiento de distonía cervical puede incluir, pero no está limitado a la inyección de **Botox®** en el/los músculo/s esternocleidomastoideo, elevador escapular, escaleon, esplenio de la cabeza y/o el trapecio.
Puede usarse una aguja calibre 25, 27 ó 30 para los músculos superficiales y una calibre 22 para la musculatura más profunda. Para distonía cervical, puede ser útil la localización de los músculos involucrados con guía electromiográfica.
Los sitios múltiples de inyección permiten que **Botox®** tenga un contacto más uniforme con las áreas de inervación de los músculos distónicos y son especialmente útiles en los músculos largos. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo químicamente denervado.
La mejoría clínica ocurre generalmente dentro de las primeras dos semanas luego de la inyección. El beneficio clínico máximo ocurre, en general, aproximadamente seis semanas luego de la inyección. Las dosis repetidas deben ser administradas cuando el efecto clínico previo de una inyección anterior disminuye pero, usualmente no más frecuentemente que cada dos meses. La duración del efecto terapéutico informado en los tratamientos clínicos mostraron variación sustancial (de 2 a 32 semanas), con una duración típica de aproximadamente 12 a 16 semanas, dependiendo de la respuesta y enfermedad individual de cada paciente.

Blefarospasmo:

Para el blefarospasmo se inyecta **Botox®** reconstituído (véase la tabla de dilución) empleando una aguja estéril calibre 27-30 con o sin guía electromiográfica. La dosis inicial recomendada es de 1,25 U a 2,5 U en un volumen de 0,05 ml a 0,1 ml en cada sitio, inyectada en las zonas palpebrales medial y lateral del músculo orbicular del párpado superior y en la zona lateral del músculo orbicular del párpado inferior. La colocación de la inyección puede variar de acuerdo al estado del paciente. Evitando la inyección cerca del elevador palpebral superior puede reducirse la complicación de ptosis. Evitando inyecciones mediales del párpado inferior y reduciendo así la difusión en el oblicuo inferior, puede disminuirse la complicación de diplopía.
En general, el efecto inicial de las inyecciones se ve dentro de los tres días y alcanza su pico a la semana o dos semanas posteriores al tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente tres meses, después de los cuales se puede repetir el procedimiento indefinidamente. En sesiones de tratamiento repetidas, la dosis puede ser aumentada al doble si la respuesta al tratamiento inicial se considera insuficiente (por lo general se la define como un efecto que no dura más de dos meses). Sin embargo, aparentemente se obtiene poco beneficio al inyectar más de 5,0 unidades por lugar. Es poco frecuente que el efecto sea permanente.
La dosis acumulativa de **Botox®** para el tratamiento de blefarospasmo en un período de dos meses no debe exceder de 200 U.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8015

Espasmo hemifacial:

Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del nervio VII deben ser tratados como blefarospasmo unilateral. Pueden ser necesarias inyecciones adicionales en el corrugador, cigomático mayor, orbicular de los labios y/o otros músculos faciales de acuerdo con la magnitud del espasmo.
El control electromiográfico puede ser útil para identificar pequeños músculos periorales.
La dosis acumulativa de **Botox®** para el tratamiento de espasmo hemifacial en un período de dos meses no debe exceder de 200 U.

Estrabismo:

Botox® está indicado para inyección en los músculos extraoculares utilizando la actividad eléctrica registrada desde la punta de la aguja de inyección como guía para colocarla dentro del músculo deseado. No debe intentarse aplicar inyecciones sin tener exposición quirúrgica o guía electromiográfica. Los médicos deben estar familiarizados con la técnica electromiográfica.
Para preparar el ojo para la inyección de **Botox®**, se recomienda que varias gotas de un anestésico local y un descongestivo ocular sean aplicados minutos antes de la inyección.

Nota: El volumen recomendado de **Botox®** inyectado para el tratamiento de estrabismo es de 0,05 ml a 0,15 ml por músculo.

Las dosis iniciales enumeradas de **Botox®** reconstituido (véase la tabla de dilución) producen típicamente parálisis de los músculos inyectados que comienza uno a dos días después de aplicarse la inyección y que aumenta en intensidad durante la primera semana. La parálisis dura de 2 a 6 semanas y gradualmente desaparece en un período similar. El exceso de correcciones que se prolonguen por más de 6 meses ha sido poco frecuente. Alrededor de la mitad de los pacientes requerirán dosis adicionales debido a una respuesta paralítica inadecuada del músculo a la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como grandes desviaciones o restricciones, o debido a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación.

I. Dosis iniciales en unidades (abreviadas como U). Utilizar las dosis más bajas listadas para el tratamiento de pequeñas desviaciones. Utilizar las dosis mayores sólo para desviaciones mayores.

A. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1,25 U a 2,5 U en cualquier músculo individual.

B. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2,5 U a 5,0 U en

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8012

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: http://www.allergan.com

cualquier músculo individual.

C. Para parálisis persistente del nervio VI de un mes o mayor duración: 1,25 U a 2,5 U en el músculo recto medial.

II. Dosis subsiguientes para estrabismo residual o recurrente.

A. Se recomienda que los pacientes vuelvan a ser examinados 7 - 14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de esa dosis.

B. Los pacientes que experimenten una parálisis adecuada del músculo deseado que requieran inyecciones subsecuentes deben recibir una dosis comparable a la dosis inicial.

C. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten una parálisis incompleta del músculo objetivo podrán ser aumentadas hasta dos veces más de la cantidad de la dosis previamente administrada.

D. No deben aplicarse las inyecciones subsecuentes hasta que se hayan disipado los efectos de la dosis anterior según lo indique la función sustancial de los músculos inyectados y adyacentes.

E. La dosis máxima recomendada como inyección individual para cada músculo es de 25 U.

Hiperhidrosis axilar:

El área hiperhidrótica a ser inyectada puede ser definida usando las técnicas standard de impregnación, por ejemplo: ensayo de Minor.
Botox® es reconstituido con solución salina al 0,9% estéril, sin conservador (100 U/4,0 ml). Utilizando una aguja de calibre 30, inyectar 50 U de **Botox®** (2,0 ml), intradérmicamente, en cada axila distribuidas uniformemente en múltiples sitios separados aproximadamente 1 - 2 cm.
Luego de una semana, los pacientes tratados con **Botox®** mostraron un 95% de tasa de respuesta basada en la evaluación gravimétrica. A las 16 semanas, 82% de los pacientes tratados con Botox® respondieron al tratamiento.(Datos en archivo 191622-505, 2000). Aproximadamente 40% de los pacientes que recibieron sólo una aplicación con **Botox®** tuvieron un duración del efecto por más de 1 año (tiempo promedio 68 semanas). Cuando los pacientes recibieron al menos dos aplicaciones consecutivas con **Botox®** el tiempo promedio para el re-tratamiento luego del primero fue de 33 semanas (rango 15 a 51 semanas) (Datos en archivo 191622-505 y 191611-506). Las inyecciones repetidas para la hiperhidrosis axilar deben ser administradas

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8812

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: http://www.allergan.com

cuando los efectos de inyecciones previas disminuyen pero usualmente con una frecuencia no inferior a cada dos meses.

Profilaxis de cefaleas con migraña crónica:

La dilución recomendada para el tratamiento profiláctico de la cefalea con migraña crónica es de 100 unidades / 2 ml, con la concentración final de 5 unidades por 0,1 ml. (véase la Tabla de dilución).
Se deben distribuir las inyecciones en 7 áreas musculares específicas de la cabeza / cuello según lo especificado en la Tabla abajo.
Puede ser necesaria una aguja de 2,5 cm para la región del cuello para los pacientes con cuello grueso. Con la excepción del músculo procerus, que se puede inyectar a través de 1 punto en la región medial del músculo, todos los otros músculos deben inyectarse conforme lo indicado abajo, con la mitad de los puntos aplicados a la izquierda y la mitad a la derecha en la cabeza y en el cuello. La recomendación para los casos de repetición de tratamiento es de 12 semanas. Si hubiere un punto localizado de dolor predominante, pueden administrarse inyecciones adicionales en uno o ambos lados en hasta 3 grupos musculares específicos (occipital, temporal y trapecio), hasta la dosis máxima de cada músculo conforme la tabla indica abajo.

Dosis requerida por sitio de aplicación en los músculos de la cabeza y del cuello

Área muscular Cabeza / cuello	Número de Unidades por músculo (número de sitios de inyección)[a]		
	Izquierdo	Derecho	Total
Frontal	10 U (2 sitios)	10 U (2 sitios)	20 U (4 sitios)
Corrugador	5 U (1 sitio)	5 U (1 sitio)	10 U (2 sitios)
Procerus	--	--	5 U (1 sitio)
Occipital	15 U (3 sitios) a 20 U (4 sitios)	15 U (3 sitios) a 20 U (4 sitios)	30 U (6 sitios) a 40 U (8 sitios)
Temporal	20 U (4 sitios) a 25 U (5 sitios)	20 U (4 sitios) a 25 U (5 sitios)	40 U (8 sitios) a 50 U (10 sitios)
Trapecio	15 U (3 sitios) a 25 U (5 sitios)	15 U (3 sitios) a 25 U (5 sitios)	30 U (6 sitios) a 50 U (10 sitios)
Grupo muscular Cervical paraespinal	10 U (2 sitios)	10 U (2 sitios)	20 U (4 sitios)
Total mínimo	--	--	155 U (31 sitios) a 195 U (39 sitios)

(a) el volumen de la inyección en cada sitio debe ser de 0,1 ml y la dosis en cada sitio es de 5 U de BOTOX®.

Migraña crónica: Se evaluó BOTOX® en dos estudios clínicos, de Fase 3, multicéntricos, multinacionales, de 56 semanas, que incluyeron una fase de doble ciego de 24 semanas, con dos ciclos de inyección, comparativa entre BOTOX® y

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8812

0721

placebo, seguida por una fase abierta de 32 semanas, con tres ciclos de inyección. En total se estudiaron 1.384 adultos portadores de migraña crónica [688 en los grupos tratados con BOTOX® y 696 en los grupos tratados con placebo], que nunca habían recibido o que no estaban recibiendo cualquier profilaxis para la cefalea [dolor de cabeza] concomitantemente durante el período basal de 28 días, presentaban crisis de cefalea por ≥ 15 días, el 50% de los cuales eran portadores de migraña / migraña probable, y con ≥ 4 episodios de cefalea. Se aleatorizaron estos pacientes para que recibieran inyecciones de placebo o de BOTOX® en las dosis de 155 unidades hasta 195 unidades cada 12 semanas, con el máximo de 5 ciclos de inyección. Se permitió el uso de tratamientos agudos para la cefalea (el 65,5% de los pacientes usó de manera aguda abusiva estos tratamientos en el período basal). Se demostró que el tratamiento con BOTOX® proporcionó mejoría estadísticamente significativa ($p < 0,001$) y mejoría clínicamente pertinente en relación con la valoración basal en comparación con el placebo para las variables principales de eficacia [frecuencia de días con cefalea, frecuencia de días con migraña probable, número de días con migraña moderada / grave, frecuencia de episodios de migraña]. [Aurora SK, et al. A multicenter study evaluating the efficacy and safety of BOTOX® (botulinum toxin type A) purified neurotoxin complex as headache prophylaxis in migraine patients with 15 or more headache days per 4-week period in a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group phase followed by 32-week open-label extension phase. Study Number 191622-079, Dated 27 May 2009; Dodick DW, et al. A multicenter study evaluating the efficacy and safety of BOTOX® (botulinum toxin type A) purified neurotoxin complex as headache prophylaxis in migraine patients with 15 or more headache days per 4-week period in a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group phase followed by 32-week open-label extension phase. Study Number 191622-080, Dated 27 May 2009.]

Corrección estética de arrugas glabelares:

Botox® es reconstituido con solución salina al 0,9% estéril, sin conservador (100 unidades en 2,5 ml o inyección de 4U/0,1 ml). Debe administrarse 0,1 ml (4 U) usando una aguja calibre 30 en cada uno de los 5 puntos, 2 en cada músculo corrugador y 1 en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.
Con el fin de reducir la complicación de ptosis, debe evitarse la inyección cerca del elevador palpebral superior, particularmente en pacientes en los que el complejo muscular depresor -superciliar es más grande.

Corrección estética de las líneas faciales superiores, incluyendo frente

2 – 6 U deben ser inyectadas intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el músculo frontalis, cada 1 – 2 cm a lo largo y a cada lado de cada

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8912

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: http://www.allergan.com

pliegue profundo de la frente, 2 – 3 cm por encima de las cejas para una dosis total de hasta 24 U.

Corrección estética de las líneas laterales del ángulo del ojo (patas de gallo):

Generalmente, 2 – 6 U deben ser inyectadas bilateralmente en cada uno de los 1 - 3 sitios de inyección a una profundidad de 2 – 3 mm, lateral al borde orbital lateral, donde se ven la mayoría de las líneas al forzar la sonrisa. La inyección debe ser al menos 1 cm por fuera de la órbita ósea, no medial a la línea vertical a través del ángulo lateral del ojo y lejos del margen inferior del cigoma.

Una inyección de **Botox®** es preparada mediante la extracción, en una jeringa tipo tuberculina estéril de 1 ml, de una cantidad de la toxina correctamente diluida (ver tabla de dilución) ligeramente superior a la dosis prevista. Las burbujas de aire dentro de la jeringa deben ser evacuadas y ésta puede ser fijada a la aguja para inyección electromiográfica, preferiblemente una aguja de 1,5 pulgadas y calibre 27. El volumen de inyección en exceso de la dosis prevista es purgado a través de la aguja en un recipiente descartador apropiado para asegurar que la misma no está obstruida y verificar que no hay pérdidas entre la aguja y la jeringa. Deben utilizarse jeringas y agujas nuevas y estériles para introducir en el vial ya sea para dilución o para extracción.

Falta de respuesta: Existen varias explicaciones potenciales para la falta de respuesta o la respuesta insuficiente a un tratamiento individual con **Botox®**. Esto puede incluir inadecuada selección de la dosis, elección inapropiada de los músculos a inyectar, músculos inaccesibles a la inyección, anormalidades estructurales subyacentes tales como contractura muscular o problemas óseos, cambios en el músculo involucrado, la percepción del paciente sobre el beneficio en comparación con resultados iniciales, reconstitución o almacenamiento inapropiado, presencia de anticuerpos neutralizantes de la toxina botulínica. Un anticuerpo neutralizante es definido como un anticuerpo que inactiva la actividad biológica de la toxina. No obstante, hubo pacientes que continuaron respondiendo a la terapia y demostraron presencia de anticuerpos neutralizantes; es pequeña la proporción de pacientes que pierden su respuesta a la terapia con toxina botulínica y tienen niveles demostrables de anticuerpos neutralizantes.
Los factores críticos para la producción de anticuerpos neutralizantes son la frecuencia y la dosis de inyección. Para reducir el potencial de formación de anticuerpos neutralizantes, se recomienda que los intervalos de inyección de **Botox®** no deben ser inferiores a dos meses. No deberían requerirse inyecciones más frecuentes dado que el tratamiento con **Botox®** reduce la severidad de las líneas glabelares por más de 120 días.
Un curso de acción sugerido cuando los pacientes no responden a las inyecciones de **Botox®** es: 1) esperar el intervalo de tratamiento usual, 2) considerar las razones para

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 6912

la falta de respuesta mencionadas anteriormente, 3) considerar si existe más de un tratamiento en curso antes de clasificar al paciente como no respondedor. 4) investigar la presencia de anticuerpos neutralizantes en el suero del paciente.

Técnica de dilución:

Antes de la inyección, reconstituir **Botox®** con solución salina normal **sin conservador**; la solución inyectable de Cloruro de Sodio al 0,9% es el diluyente recomendado.
Cargar la cantidad necesaria de diluyente en una jeringa de tamaño adecuado. Dado que **Botox®** es desnaturalizado por el burbujeo o la agitación, inyectar el diluyente dentro del vial suavemente.
Descartar el vial si el vacío no absorbe el diluyente dentro del vial. Mezclar suavemente **Botox®** con la solución salina mediante la rotación del vial. Registrar la fecha y hora de reconstitución sobre el espacio destinado para tal fin en el rótulo. **Botox®** debe ser administrado dentro de los tres días luego de la reconstitución.

Durante este período de tiempo, el reconstituido de **Botox®** debe ser almacenado en refrigeración (2° a 8°C). El producto reconstituido debe ser claro, incoloro y libre de partículas extrañas. Los productos para administración parenteral deber ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Tabla de dilución

DILUYENTE AGREGADO (Inyección de Cloruro de Sodio 0,9%)	**DOSIS RESULTANTE Unidades por 0,1 ml**
1,0 ml	10,0 U
2,0 ml	5,0 U
2,5 ml	4,0 U
4,0 ml	2,5 U
8,0 ml	1,25 U

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con miastenia gravis o Sindrome de Eaton Lambert.
Presencia de infección en el sitio/s propuesto/s de inyección.
Individuos con conocida hipersensibilidad a cualquier ingrediente de la formulación.
Cuando existen trastornos de cualquier tipo en la coagulación, en caso de terapia con anticoagulantes o siempre que exista alguna razón para evitar inyecciones intramusculares.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8012

Cuando se están utilizando o se piensa utilizar antibióticos aminoglicósidos o espectinomicina.
Embarazo y lactancia.

ADVERTENCIAS

No deben excederse las dosis y frecuencias de administración recomendadas para **Botox®**.
Este producto contiene albúmina, un derivado de la sangre humana. Basado en la selección del donante y en los procesos de fabricación del producto, existe un riesgo extremadamente remoto para la transmisión de enfermedades virales. También se considera extremadamente remoto un riesgo teórico para la transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD). No se han identificado casos de transmisión de enfermedades virales o de CJD por albúmina.

En distonía cervical:

El efecto adverso más frecuentemente reportado en asociación con el uso de toxina botulínica tipo A en pacientes con distonía cervical es la disfagia, con disnea también informada en el mismo momento. En raras ocasiones la disfagia ha sido lo suficientemente severa como para justificar la inserción de una sonda gástrica de alimentación.
La disfagia puede persistir durante dos o tres semanas luego de la inyección pero, raramente, ha sido reportada en los últimos cinco meses post-inyección. También han sido informados al menos dos incidentes donde, posterior al hallazgo de la disfagia, los pacientes desarrollaron neumonía de aspiración y murieron (Autor desconocido, Current Problems in Pharmacovig., 1993; Datos en archivo Medical Case MI9931153(B)-I-L-PH, Medical Case N° 199807941) Limitando la dosis inyectada en el músculo esternocleidomastoideo a menos de 100 U puede disminuir la incidencia de disfagia (Borodic y col., 1990). Se ha informado que los pacientes con menor masa muscular del cuello, o los que requieren inyecciones bilaterales en el músculo estemocleidomastoideo, tienen mayor riesgo de disfagia (Jankovic y col., 1990; Jankovic y col., 1991). La disfagia puede ser atribuible a la distribución de los efectos farmacológicos de **Botox®** resultante de la difusión de la toxina en las cercanías del sitio de inyección.

PRECAUCIONES

Generales:

La seguridad y efectividad del uso de **Botox®** depende del correcto almacenamiento del producto, la selección de la dosis correcta y de técnicas de reconstitución y administración apropiadas.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 6912

Los médicos que administran **Botox®** deben estar familiarizados con la anatomía relevante del área involucrada y con cualquier alteración de la anatomía debido a procedimientos quirúrgicos previos.
Es requerido además el conocimiento de las técnicas electromiográficas standard para el tratamiento de estrabismo y puede resultar de utilidad para el tratamiento de la distonía cervical y del espasmo hemifacial y para el tratamiento de la espasticidad localizada asociada con ACV o parálisis cerebral pediátrica.
Como ocurre con todos los productos biológicos, puede producirse una reacción anafiláctica Se deberán tomar las precauciones necesarias y disponer de epinefrina.
Se deberá tener precaución cuando **Botox®** sea usado en presencia de inflamación en el/los sitio/s propuesto/s de inyección o cuando exista debilidad excesiva o atrofia en el músculo a tratar.

Espasticidad asociada con accidente cerebro vascular (ACV) o parálisis cerebral:

Botox® es un tratamiento para espasticidad localizada que sólo ha sido estudiada en asociación con el standard usual de regímenes de tratamiento y no está indicado como un reemplazo para estas modalidades de tratamiento.
Botox® no es probablemente efectivo para mejorar la extensión de movimiento en una articulación afectada por una contractura fija.

Blefarospasmo:

El parpadeo reducido debido a la inyección de **Botox®** en el músculo orbicular del ojo puede conducir a la exposición de la córnea, defectos epiteliales persistentes y ulceración corneal, especialmente en pacientes con trastornos del nervio VII. Se deben realizar cuidadosos ensayos de ojos operados previamente para la sensación corneal, evitar la inyección en el área del párpado inferior para eludir el ectropion y debe emplearse un tratamiento vigoroso de cualquier defecto epitelial. Esto puede requerir gotas protectoras, ungüentos, lentes de contacto terapéuticos u oclusión del ojo mediante el uso de un parche u otros medios.
Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica, debe tenerse precaución cuando se tratan pacientes de riesgo para glaucoma de ángulo estrecho, incluyendo pacientes con ángulo anatómicamente estrecho. Muy raramente se ha reportado glaucoma de ángulo estrecho agudo luego de inyecciones periorbitales de toxina botulínica (Corridan y col., 1990)

Estrabismo:

Botox® no es efectivo en el estrabismo paralítico crónico, excepto para reducir la contractura antagonista en conjunción con la reparación quirúrgica. Es dudosa la eficacia de **Botox®** en desviaciones superiores a 50 dioptrías prismáticas, en estrabismo restrictivo, en sindrome de Duane con debilidad del recto lateral y en

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8912

0721

estrabismo secundario causado por una sobre retracción quirúrgica previa del antagonista. Con el fin de mejorar la eficacia, pueden requerirse inyecciones múltiples fuera de hora.
Durante la administración de **Botox®** para el tratamiento del estrabismo, se han producido hemorragias retrobulbares suficientes como para comprometer la circulación retiniana debido a la penetración de la aguja en la órbita. Se recomienda tener disponible un instrumento apropiado para descomprimir la órbita. También se han producido penetraciones oculares (globo) por agujas. Debe disponerse de un oftalmoscopio para diagnosticar esta condición.

Hiperhidrosis:

Botox® reconstituido es sólo para inyección intramuscular y en el caso de tratamiento de hiperhidrosis **sólo** para inyección intradérmica.
Los pacientes deben ser evaluados sobre causas potenciales de hiperhidrosis secundaria (ej: hipertiroidismo, feocromocitoma) para evitar el tratamiento sintomático de la hiperhidrosis sin el diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad subyacente.

Corrección estética de arrugas glabelares:

Con el fin de reducir la complicación de ptosis, debe evitarse la inyección cerca del elevador palpebral superior, particularmente en pacientes en los que el complejo muscular depresor -superciliar es más grande.
Las inyecciones en el corrugador medio deben ser colocadas al menos 1 cm por encima del borde óseo supraorbital.
El tratamiento con **Botox®** para fines cosméticos puede resultar en la formación de anticuerpos que pueden reducir la efectividad de tratamientos subsecuentes con **Botox®** para otros propósitos.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Impedimento de la fecundidad:

No se han realizado estudios en animales para evaluar el potencial carcinogenético de **Botox®.**
Botox® resultó no mutagénico en estudios de mutagenicidad *in vivo* e *in vitro*. Un estudio de fertilidad y toxicidad reproductiva en ratas luego de una inyección intramuscular de **Botox®** indicó que el "nivel de efecto no observable" (NOEL) sobre la reproducción fue a una dosis de 4 U/kg en ratas macho y a una dosis de 8 U/kg en ratas hembra. Dosis mayores fueron asociadas con reducciones en la fertilidad dosis-dependientes.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8012

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: http://www.allergan.com

0721

Embarazo y Lactancia:

Se ha demostrado que **Botox®** produce aborto y malformaciones a dosis diarias de 0,125 U/kg/día y a 2 U/kg/día y mayores en conejos, la especie más sensible, mientras que esto no fue observado en ratas y ratones cuando fueron inyectados más de 4 U/kg de **Botox®**. Dosis de 8 U/kg y 16 U/kg en ratas y ratones han demostrado estar asociadas con la reducción del peso del cuerpo fetal y/o retardos en la osificación del hueso hioides, lo cual puede ser reversible.
Botox® está contraindicado en embarazo y lactancia.

Uso en pacientes pediátricos:

El uso de **Botox®** para la indicación cosmética no es recomendado en niños.
No se investigaron la seguridad y la eficacia de BOTOX® en la profilaxis de cefaleas en la migraña crónica, en niños y adolescentes con menos de 18 años de edad.

Sobredosis:

En base a reportes de casos humanos individuales de intoxicación, la dosis letal para humanos es estimada entre 3.000 a 30.000 U o más luego de la administración oral.
Se ha reportado un caso de neuropatía periférica en un hombre adulto robusto que recibió 1.800 U de **Botox®** intramuscularmente (para espasmo dorsal y de cuello y dolor severo) en un período de 11 semanas.
El contenido total de un vial es inferior a a la dosis estimada para producir toxicidad sistémica en humanos con un peso de 6 kg o mayor.
No se han reportado casos de toxicidad sistémica resultante de inyecciones o ingestión oral accidentales de **Botox®**. Los signos de sobredosis no aparecen inmediatamente después de la inyección. Si ocurriera la inyección o la ingestión oral accidental, el paciente debe ser supervisado médicamente durante varios días en el hospital o consultorio externo para observar si se presentan signos o síntomas de debilidad sistémica o parálisis muscular.
Los pacientes con botulismo pueden presentar síntomas de ptosis, diplopia, trastornos de la deglución o el lenguaje, hallazgos en el nervio craneal, debilidad generalizada o paresia de los músculos respiratorios. La sobredosis de **Botox®** es relativa y depende de la dosis, lugar de inyección y de las propiedades del tejido subyacente. La debilidad localizada es usualmente bien tolerada y se resuelve espontáneamente sin intervención. No obstante, la disfagia puede resultar en una pérdida de la protección de la vía aérea y neumonía por aspiración.
Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:
Unidad de Toxicología del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Tel.: 4962-6666.
Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas 4658-7777; 4654-6648

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 9012

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: http://www.allergan.com

Interacciones e incompatibilidad:

Teóricamente, el efecto de la toxina botulínica puede ser potenciado por los antibióticos aminoglicósidos (Wang y col., 1984) o espectinomicina u otras drogas que interfieren con la transmisión neuromuscular (por ej. relajantes musculares tipo tubocurarina).
El uso concomitante de **Botox®** con aminoglicósidos y espectinomicina está contraindicado.
Polimixinas, tetraciclinas y lincomicina deben ser utilizadas con precaución en los pacientes tratados con **Botox®.**
Los relajantes musculares deben también ser utilizados con precaución, tal vez reduciendo la dosis inicial del relajante o utilizando una droga de acción intermedia, tal como vecuronio o atracurio en vez de aquellas con efectos más duraderos.
Además debe tenerse precaución cuando **Botox®** es utilizado para el tratamiento de pacientes con esclerosis amiotrófica lateral o desórdenes que producen disfunción neuromuscular periférica.

Información para el paciente:

Los pacientes o la persona que lo cuida, deben ser advertidos de procurar consulta médica inmediata si surgen trastornos respiratorios, de la deglución o del lenguaje.
Como con cualquier tratamiento con el potencial de permitir a individuos previamente sedentarios retomar sus actividades, el paciente sedentario debe ser advertido de reanudar las actividades gradualmente luego de la administración de **Botox®** .
Habilidad para conducir y operar maquinarias: Debido a la naturaleza de la enfermedad que está siendo tratada, los efectos de Botox® sobre la habilidad para conducir u operar maquinarias no pueden predecirse. Algunos de los efectos post terapia y/o efectos secundarios pueden impedir temporariamente dichas habilidades y consecuentemente la persona afectada debe evitar estas tareas hasta que sus facultades estén completamente recuperadas.

Información adicional para el uso cosmético

Varias son las indicaciones de este producto por tratarse de un relajante muscular de acción local.
El mismo ha sido utilizado con éxito durante muchos años con escasos efectos no deseados. En el último año ha sido aprobado para el tratamiento (cosmético) de las arrugas del entrecejo en Canadá y recientemente la misma indicación ha sido aprobada por la FDA en USA.
Las arrugas del entrecejo, o de expresión, son uno de los tipos de arrugas faciales llamadas también dinámicas, resultan ser las de más frecuente aparición y son aquellas que se producen cuando gesticulamos o expresamos emociones, como por ejemplo; al enojarnos se marcan las líneas verticales del entrecejo

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8012

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: http://www.allergan.com

El tratamiento ambulatorio consiste en bloquear la contracción involuntaria de los músculos que provocan la arruga, produciendo una relajación transitoria y reversible, que atenúa la línea de expresión (arruga).
La Toxina Botulínica tipo A, **Botox®**, de origen americano, se ha usado por más de 10 años en distintas especialidades médicas en mas de 60 países del mundo.

Cómo es el tratamiento?

Es un tratamiento no quirúrgico, ambulatorio, indoloro, que no requiere test de alergia y consiste en micro inyecciones en la zona a tratar.
Su aplicación no demanda más de 15 minutos. Las arrugas y líneas de expresión se atenúan o desaparecen, sin alterar en términos generales la expresión de la cara ni cambiar las facciones propias del paciente.

Cuándo se observan estos resultados?

Existe una importante variación individual , generalmente a partir de las 48 – 72 hs de la aplicación, alcanzando su máximo efecto entre los 7 a 10 días posteriores a la aplicación.
Su duración de acción oscila entre 4 y 6 meses y la misma dependerá de algunos de los factores que se describen a continuación:

- Actividad muscular intensa (vida al aire libre, exposición al sol, deporte, etc)
- Profundidad de la arruga
- Edad
- Estado de la piel
- Dosis aplicada
- Desarrollo de anticuerpos al fármaco
- Conservación del medicamento
- Técnica de dilución

Que efectos colaterales pueden ocurrir?

En la mayoría de los paciente no ocurren efectos adversos severos, los más comunes son eritema, rash cutáneo o dolor en el sitio de inyección y raramente reacción urticariforme.
En caso de ocurrir una mayor respuesta al fármaco se podrá observar una debilidad muscular palpebral , caída de la cola de las cejas.
En caso de producirse cualquiera de estos efectos, Ud. debe comunicarlo a su médico para que le indique el tratamiento adecuado.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 9012

Recuerde

Antes de realizar el tratamiento:

Informar al profesional en caso de:

- Si padece algún proceso infeccioso de origen oftalmológico o cutáneo cerca del sitio de inyección.
- Si esta tomando algún tipo de antibiótico (aminoglucósidos)
- Si esta embarazada o en período de lactancia
- Si tiene alguna patología neuromuscular (miastenia gravis, etc)
- Si ya se inyectó en otra oportunidad y hace cuanto tiempo, ya que es necesario esperar 3 meses para efectuar una nueva aplicación del producto.

Posterior al tratamiento:

Por un período de 4 horas

- No tocar la zona
- No masajear ni friccionar
- No maquillarse
- No recostarse

REACCIONES ADVERSAS

Generales:

En general, los efectos adversos ocurren durante la primer semana siguiente a la inyección de **Botox®** y son transitorios.
Como es esperable para cualquier procedimiento de inyección intramuscular, dolor localizado, sensibilidad y/o contusiones, pueden estar asociados a la aplicación. La debilidad muscular representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica.
Excepcionalmente se han reportado los siguientes efectos desde que la droga se comercializa: rash cutáneo (incluyendo eritema multiforme, urticaria y erupción psoriasiforme) prurito y reacciones alérgicas.
Han sido excepcionales los informes de muerte, algunas veces asociados con disfagia, neumonía y/u otra debilidad significativa, luego del tratamiento con toxina botulínica tipo A.
También se han producido informes poco frecuentes de efectos adversos involucrando el sistema cardiovascular, incluyendo arritmia e infarto de miocardio, algunos con

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 9912

resultado fatal. Algunos de esos pacientes presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular.

Espasticidad asociada con accidente cerebro vascular (ACV):

La seguridad de **Botox®** usado para el tratamiento de espasticidad de miembro superior asociado con ACV fue evaluada en estudios a doble ciego y abierto en 275 pacientes (Datos en archivo BTOX-130-8051, 1997; BTOX-133/134-8051, 1998; BTOX-416/417-8051, 1996; BTOX-418/422-8051, 1997; BTOX-428/432-8051, 1997). Los efectos adversos más frecuentemente reportados sin considerar la causalidad fueron: disminución de la función pulmonar (FEV_1 y/o FVC), ataque repentino, dolor del brazo, edema periférico, infección respiratoria superior, hipertensión y náusea. En general, la mayoría de los efectos adversos reportados fueron de severidad media a moderada.

Parálisis cerebral:

Fue evaluada la seguridad de **Botox®** en el tratamiento de la marcha anormal debido a un incremento del tono muscular en pacientes con parálisis cerebral con deformidad de pie equino. (Datos en archivo OCUL-118-8051, 1995; OCUL-119-8051, 1996; OCUL-120-8051, 1996; OCUL-121-8051, 1996).
Como es esperable en cualquier procedimiento de inyección intramuscular, el dolor localizado fue asociado con la inyección en estos pacientes. Todos los efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron de suave a moderado en severidad.
Los efectos adversos con diferencias ≥ al 3% entre grupos de tratamiento sin considerar la relación de tratamiento, para 180 pacientes que se incluyeron en dos estudios controlados placebo, al azar, doble ciego, fueron: infección del oído, infección viral, rash y mialgia.
Los efectos adversos relacionados al tratamiento con una diferencia ≥ al 1% entre grupos de tratamiento incluyeron: malestar, debilidad muscular, marcha anormal, somnolencia, hormigueo e incontinencia urinaria.

Distonía cervical:

El análisis de seis tratamientos doble ciego, controlados placebo fue utilizado para la evaluación de seguridad de **Botox®** (Datos en archivo Croatian Study 109/93, 1993; Meta-analysis of Oculinum Studies, 1994; BTOX-140-8051, 1998). Los siguientes efectos adversos fueron reportados con una incidencia al menos superior al 2% en pacientes tratados con **Botox®** comparados con pacientes tratados con placebo y son enumerados en orden descendiente de incidencia: dolor (32%), debilidad focalizada (17%) disfagia (13%), siendo los más comunes, dolor, malestar, debilidad general, infección respiratoria superior, náusea, dolor de cabeza, somnolencia, rigidez,

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8912

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: http://www.allergan.com

sequedad bucal, vértigo, rinitis e hipertonía, todos reportados en 2 al 10% de los pacientes.
La disfagia y la debilidad general sintomática puede ser atribuibles a una extensión de la farmacología de **Botox®**, resultante de la difusión de la toxina fuera de los músculos inyectados. La disfagia es reportada usualmente como de severidad media a moderada en la mayoría de los pacientes. No obstante, ocasionalmente en algún paciente puede ser asociada con un problema más severo (Ver Advertencias).
Otras reacciones adversas relacionadas al tratamiento informadas durante los tratamientos clínicos con la inyección de **Botox®** para distonía cervical incluyeron: entumecimiento, diplopía, ptosis, disnea, fiebre y síndrome gripal.

Blefarospasmo:

En un estudio comparativo de 98 pacientes con **Botox®**, los pacientes con blefarospasmo recibieron una dosis promedio por ojo de 33 U inyectadas de 3 a 15 sitios. Los efectos adversos relacionados al tratamiento reportados más frecuentemente (n= 48) fueron ptosis (20%), queratitis punctata superficial y sequedad ocular (6.3% cada uno) (Datos en archivo 191622-003, 1997).

Otros efectos reportados en estudios clínicos anteriores incluyeron, en orden decreciente de incidencia: irritación, lagrimeo, lagoftalmo, fotofobia, ectropion, queratitis, diplopia y entropion, rash cutáneo difuso e hinchazón de la piel del párpado perdurable durante varios días siguientes a la inyección en el párpado.
Durante el uso en el mercado, también han sido reportados glaucoma de ángulo estrecho, trastorno visual y debilidad facial.
En los tejidos blandos del párpado ocurre fácilmente equimosis. Esto puede ser prevenido por aplicación de presión en el sitio de inyección inmediatamente después de la misma.
En dos casos de trastornos del nervio VII (un caso de ojo afáquico), la reducción del parpadeo causada por la inyección de **Botox®** en el músculo orbicular, provocó una seria exposición de la córnea, defecto epitelial persistente y úlcera de córnea.
La perforación ocurrió en el ojo afáquico que requirió un injerto de córnea.

Espasmo hemifacial:

Los efectos adversos reportados luego de la inyección de **Botox®** han incluido: visión borrosa, inclinación facial, vértigo y fatiga, además de aquellos enumerados previamente para el tratamiento de blefarospasmo.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8912

Estrabismo:

Los músculos extraoculares adyacentes al lugar de la inyección a menudo se ven afectados, causando ptosis o desviación vertical, especialmente con las dosis más altas de **Botox®**. Los índices de incidencia de estos efectos secundarios en 2.058 adultos que recibieron 3.650 inyecciones para estrabismo horizontal se enumeran a continuación:

Ptosis:	15,7%
Desviación vertical:	16,9%

La incidencia de ptosis fue 0,9% luego de la inyección en el recto inferior y 37.7% luego de la inyección en el recto superior.
Se reportaron ptosis (0.3%) y desviación vertical mayor de dos dioptrías de prisma (2.1%) con persistencia por más de seis meses en una gran serie de 5586 inyecciones en músculos horizontales en 3.104 pacientes.
En estos pacientes, el procedimiento de inyección en sí mismo causó 9 perforaciones esclerales. En un caso se produjo hemorragia de vítreo que luego se detuvo. En ningún caso se produjo pérdida visual o desprendimiento de la retina. Se produjeron 16 hemorragias retrobulbares sin pérdida de la visión. En un caso se efectuó la descompresión de la órbita luego de 5 minutos para restablecer la circulación retiniana. En cinco ojos se dieron cambios pupilares coherentes con daños a los ganglios ciliares (Pupila de Adies).
Inducir la parálisis de uno o más músculos extraoculares puede producir desorientación de espacio, visión doble o trastornos del equilibrio. Cubriendo el ojo afectado pueden aliviarse estos síntomas.

Hiperhidrosis axilar:

En base a datos de estudios clínicos controlados, luego del tratamiento con **Botox®** para hiperhidrosis axilar, podría esperarse que el 11% de los pacientes experimenten una reacción adversa.
En el manejo de la hiperhidrosis axilar, se reportó un aumento percibido de la sudoración no axilar en 4,5% de los pacientes dentro del mes posterior a la inyección y no se evidenció un patrón con respecto al sitio anatómico afectado. La resolución fue observada en aproximadamente 30% de los pacientes dentro de los cuatro meses.
Raramente se reportó debilidad de los brazos (0,7%) la cual fue moderada, transitoria, no requirió tratamiento y se recuperó sin secuelas. Este evento puede estar relacionado con el tratamiento, el procedimiento o ambos.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8812

769

9721

Cefalea con migraña crónica:

Los datos de seguridad obtenidos de estudios clínicos doble ciego controlados por placebo, que involucraron 687 pacientes tratados con BOTOX® (toxina botulínica tipo A) mostraron el relato de las siguientes reacciones adversas:
Comunes: dolor en la nuca, cefalea, jaqueca, ptosis palpebral, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular, dolor en el sitio de la inyección, mialgia, dolor musculoesquelético, paresia facial, prurito, espasmo muscular, tensión muscular, erupción cutánea.
Inusual: disfagia, dolor en la piel, dolor en la mandíbula.

Corrección estética de arrugas glabelares:

La seguridad fue evaluada en dos estudios multicéntricos, de grupo paralelos de idéntico diseño, a doble ciego, placebo-controlado, (N= 535; 405 en el grupo tratado con **Botox®** y 130 en el grupo tratado con placebo).
Los efectos adversos más frecuentemente reportados relacionados con el tratamiento fueron dolor de cabeza (9,4% en el grupo tratado con **Botox®** y 15,4% en el grupo tratado con placebo y blefaroptosis (3,2% en el grupo tratado con **Botox®** y 0% en el grupo tratado con placebo). La blefaroptosis es consistente con la acción farmacológica de **Botox®** y puede estar relacionada con la técnica.
Los efectos adversos que fueron relatados como relacionados con el tratamiento y reportados en 1 - 3% de los pacientes tratados con **Botox®** se indican en orden decreciente de incidencia: dolor/quemazón/ardor (2,5%); dolor facial (2,2%); eritema (1,7%); debilidad muscular localizada (1,7%); edema en el sitio de inyección (1,5%); equimosis (1,0%); tirantez de la piel (1,0%); parestesia (1,0%) y náusea (1,0%). La mayoría de los efectos adversos reportados fueron de severidad leve a moderada y todos resultaron transitorios.
En un estudio de inyección repetida, multicéntrico, abierto, 318 pacientes que habían participado en uno de los dos estudios doble ciego y quienes tuvieron una severidad de líneas glabelares de al menos moderada en fruncimiento máximo recibieron 2 tratamientos adicionales de **Botox®**. En este estudio, los efectos adversos fueron comparables en tipo, incidencia, severidad y causalidad a aquellos reportados en los dos estudios doble ciego, placebo controlados.

FORMA DE PRESENTACION

Cada vial contiene complejo de neurotoxina de Clostridium botulinum tipo A 900kD, 100 unidades.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8912

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: http://www.allergan.com

770

0721

ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera entre 2°C y 8° C, ó en freezer a -5°C o menos.
Aplique **Botox®** dentro de los tres (3) días después de que el producto es retirado del congelador y se ha reconstituido. Durante esos tres días el producto reconstituido debe guardarse en heladera (2° a 8° C). Este debe ser claro, incoloro y libre de partículas.

Instrucciones especiales
Todos los viales, incluidos los vencidos, así como los equipos empleados con la droga deben ser eliminados cuidadosamente como se lo hace con todo deshecho médico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°: 40.974

Elaborado en Allergan Pharmaceutical Ireland, Westport, County Mayo, Irlanda.

Importado y Distribuido por Allergan Productos Farmacéuticos S.A.
Avenida del Libertador 498 Piso 29 Buenos Aires
Dirección Técnica: Graciela Mosteirin - Farmacéutica

Servicio de información al cliente: 0800-222-6869

Fecha de la última revisión del prospecto:

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8912