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

DISPOSICIÓN Nº 632

BUENOS AIRES, 11 MAR 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008637-13-0 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: PREPARACIÓN ESTÉRIL SECADA AL VACÍO, 100 U; 200 U, 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 532 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y 1271/13.

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

DISPOSICIÓN Nº 1632

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 418 a 531, desglosando de fojas 418 a 455, para la Especialidad Medicinal denominada BOTOX / ONABOTULINUMTOXIN A, forma farmacéutica y concentración: PREPARACIÓN ESTÉRIL SECADA AL VACÍO, 100 U; 200 U, 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; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-008637-13-0

DISPOSICIÓN Nº 1632

nc

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

1632

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° (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

FOLIO 418

PROYECTO DE PROSPECTO

BOTOX®
ONABOTULINUMTOXIN A
Preparación estéril secada al vacío

Industria Irlandesa — Venta Bajo Receta Archivada

Contenido: Vial de 100 Unidades / Vial de 200 Unidades

Fórmula:

Cada vial contiene:	Vial de 100 U	Vial de 200 U
Toxina de Clostridium botulinum Tipo A	100 Unidades	200 Unidades
Albúmina sérica humana	0,5 mg	1,0 mg
Cloruro de sodio	0,9 mg	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, ptosis, disfagia, disfonía, disartria, visión borrosa, debilidad facial, trastornos en la deglución y el habla, constipación, neumonía por aspiración, 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, aunque una asociación definitiva causal a **Botox®** no ha sido establecida. Los pacientes o la persona que los cuida, deben ser advertidos de procurar consulta médica inmediata si surgen trastornos respiratorios, de la deglución o del lenguaje. 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, y que son tratados con altas dosis,

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 3912

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° (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

M. A. FOLIO 419

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)

DESCRIPCION

Botox® (Toxina botulínica Tipo A) es una forma estéril de toxina botulínica purificada de Tipo A secada al vacio, producida por fermentación del cultivo Clostridium botulinum tipo A. El complejo es disuelto en una solución estéril de cloruro de sodio conteniendo albúmina humana y es filtrado estérilmente (0,2 micrones) antes del llenado y secado al vacio.
Botox® debe ser reconstituido con una solución estéril de cloruro de sodio no preservada antes de la inyección intramuscular.
Cada ampolla de **Botox®** 100 U 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, secada al vacío, sin conservador.
Cada ampolla de **Botox®** 200 U 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, secada al vacío, sin conservador.
Una unidad (U), corresponde a la dosis letal media (LD/50) en ratones calculada para **Botox®** reconstituido inyectado intraperitonealmente.

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, metabolismo y excreción debido a la toxicidad de la toxina botulínica tipo A.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 3312

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° (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

M.S.A.S. FOLIO 420

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.

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 distonia 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.
- Incontinencia urinaria debido a hiperactividad neurogénica del detrusor, por ejemplo daño en la médula espinal (SCI) o esclerosis múltiple (MS) en adultos.
- Tratamiento de vejiga hiperactiva con síntomas de incontinencia, urgencia y frecuencia urinaria en pacientes adultos que tienen una respuesta inadecuada o son intolerantes al tratamiento con anticolinérgicos.

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.*

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 3912

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° (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

N.M.A.T. FOLIO 421

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

Luego de la inyección intradérmica donde el objetivo es la glándula sudorípara ecrina, el efecto perdura aproximadamente entre 6 - 8 meses en pacientes tratados con 50 U.
Botox® 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.
Tras la inyección intradetrusor, **Botox®** afecta las vías eferentes de la actividad del detrusor mediante la inhibición de la liberación de acetilcolina. Además **Botox®** inhibe neurotransmisores aferentes y vías sensitivas.

VIA DE ADMINISTRACION

Inyección intramuscular.
Intradérmica, solo para hiperhidrosis.
Inyección intradetrusor, para hiperactividad neurogénica del detrusor y para vejiga hiperactiva.
Puede ser inyección subcutánea para blefarospasmo.

DOSIS Y ADMINISTRACION

General:

Botox® solo debe ser administrado por médicos con calificaciones apropiadas y experiencia en el tratamiento de pacientes y en el uso de los equipos requeridos.

Los niveles de dosis óptimas y el número de sitios de inyección por músculo no han sido establecidos para todas las indicaciones. La dosis exacta y el número de sitios de inyección debe ser adaptado a las necesidades del paciente, basado en el tamaño, número y localización de los músculos involucrados, severidad de la enfermedad, presencia de debilidad muscular local, respuesta a tratamiento previo, y la condición médica del paciente.

Como con cualquier tratamiento medicinal, la dosificación inicial en pacientes nuevos debe comenzar con la más baja dosis recomendada. Esta dosis puede ser incrementada

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 3012

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° (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

A.N.M.A.T. FOLIO 422

gradualmente en subsecuentes tratamientos hasta la dosis generalmente máxima estudiada o indicada de ser necesario.

Los intervalos de inyección de **Botox®** generalmente deben ser no más frecuentes que cada 3 meses. Deben seguirse las recomendaciones de administración y las indicaciones específicas de dosificación. Aunque no hay datos disponibles de estudios clínicos controlados para tratamientos concurrentes de múltiples indicaciones, como consideración práctica en el tratamiento de pacientes adultos, incluso cuando se tratan múltiples indicaciones, la dosis máxima acumulada generalmente no debería exceder las 400 Unidades en un período de 3 meses. En el tratamiento de pacientes pediátricos, la dosis máxima acumulada generalmente no debe exceder las 8 U/Kg hasta un máximo de 300 Unidades en un período de 3 meses. Resultados clínicos incluyendo riesgos a altas dosis en todos los grupos etarios, no han sido completamente establecidos.

El término "unidad" en el cual la dosificación está basada, es una medida especifica de la actividad de la toxina, la cual es única para la formulación de toxina botulínica tipo A de Allergan. Por lo tanto, las "Unidades" utilizadas para describir la actividad de **Botox®** son diferentes de aquellas usadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica. Las unidades que representan la actividad de **Botox®** no son intercambiables con otros productos.

En investigaciones clínicas, **Botox®** reconstituido ha sido inyectado utilizando una aguja estéril de 25 a 30 gauges de un largo apropiado para las indicaciones dérmicas y de musculo esquelético. La localización de los músculos involucrados, con guía electromiográfica, estimulación del nervio, o técnicas ultrasónicas musculares puede ser útil. Las inyecciones intradetrusor son realizadas bajo visualización directa por medio de cistoscopía con una aguja apropiada.

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.

Espasticidad asociada con:

Accidente cerebro-vascular (ACV)

En estudios clínicos controlados y abiertos, las siguientes dosis fueron utilizadas para los músculos individuales, hasta un total de 400 Unidades por sesión de tratamiento:

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 5312

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° (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

Musculo	Dosis Total; Numero de sitios
Biceps brachii	100 – 200 Unidades; 1 a 4 sitios
Flexor digitorum profundus	15 – 50 Unidades; 1-2 sitios
Flexor digitorum sublimis	15 – 50 Unidades; 1-2 sitios
Flexor carpi radialis	15 – 60 Unidades; 1-2 sitios
Flexor carpi ulnaris	10 – 50 Unidades; 1-2 sitios
Adductor Pollicis	20 Unidades; 1-2 sitios
Flexor Pollicis Longus	20 Unidades; 1-2 sitios

En estudios clínicos no controlados y controlados y abiertos, dosis usualmente entre 200 y 240 Unidades fueron repartidas en muñeca y músculos flexores entre los músculos seleccionados en una determinada sesión de tratamiento.

En estudios clínicos controlados, la mejora en el tono muscular ocurrió dentro de las dos semanas con un pico del efecto generalmente observado dentro de las cuatro a las seis semanas. En un estudio de continuación, abierto, no controlado, la mayoría de los pacientes fueron reinyectados luego de un intervalo de 12 a 16 semanas cuando el efecto en el tono muscular había disminuido. Esos pacientes recibieron hasta cuatro inyecciones con una dosis máxima acumulada de 960 Unidades durante 54 semanas.
Si es considerado apropiado por el médico tratante, dosis repetidas pueden ser administradas cuando el efecto de la inyección previa haya disminuido. Las reinyecciones generalmente no deben ocurrir antes de las 12 semanas. El grado y patrón de espasticidad muscular al momento de la reinyección puede necesitar de alteraciones en la dosis de **Botox®** y en los músculos a ser inyectados. La dosis efectiva más baja debe ser utilizada.

Parálisis cerebral:

La identificación de las metas del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad deben llevarse a cabo antes de la inyección de **Botox®**. El examen clínico para ensayar los músculos en un patrón de espasticidad focalizada es necesario, y el uso de electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica puede facilitar la exactitud de las inyecciones de **Botox®**.
En estudios clínicos, la dosis por musculo fue desde 0,5 a 2,0 Unidades/Kg de peso corporal en miembros superiores y 2,0 a 4,0 Unidades/Kg de peso corporal en miembros inferiores por sesión de tratamiento. Para el tratamiento de la deformidad de pie equino la dosis total es hasta 4 Unidades/Kg o 200 Unidades (la que sea menor cantidad) dividida en dos sitios en cada zona medial y lateral del músculo gastrocnemio. En otros músculos, la dosis por músculo fue de 3,0 a 8,0 Unidades/Kg de peso corporal y no excedió las 300 Unidades repartidas entre los músculos seleccionados en una sesión de tratamiento dada. Luego de la inyección inicial en el

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 3012

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° (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

músculo gastrocnemio, una mayor participación del tibialis anterior o posterior puede ser necesaria de considerar para lograr una mejora adicional en la posición del pie al apoyar el talón y al estar de pie.

La tabla a continuación pretende dar las pautas de dosificación para la inyección de **Botox®** en el tratamiento de la espasticidad focalizada en niños de dos años y mayores. La dosis máxima acumulada generalmente no debe exceder las 8,0 Unidades/Kg de peso corporal y ser hasta un máximo de 300 Unidades repartidas entre los músculos seleccionados en una sesión de tratamiento dada o en un período de tres meses.

Músculos en miembros superiores	**Dosis en Unidades/Kg/músculo**	**Numero de inyecciones por músculo**
Biceps brachii	0,5 - 2,0	2-4 sitios
Brachialis	0,5 - 2,0	1-2 sitios
Brachioradialis	0,5 - 2,0	1-2 sitios
Flexor carpi ulnaris	0,5 - 2,0	1-2 sitios
Flexor carpi radialis	0,5 - 2,0	1-2 sitios
Pronator teres	0,5 - 2,0	1-2 sitios
Pronator quadratus	0,5 - 2,0	1-2 sitios
Flexor digitorum profundus	0,5 - 2,0	1 sitio
Flexor digitorum sublimis	0,5 - 2,0	1 sitio
Flexor pollicis longus	0,5 - 2,0	1 sitio
Flexor pollicis brevis	0,5 - 2,0	1 sitio
Opponens pollicis	0,5 - 2,0	1 sitio
Adductor pollicis	0,5 - 2,0	1 sitio

Músculos en miembros inferiores	**Dosis en Unidades/Kg/músculo**	**Numero de inyecciones por músculo**
Aductores de la cadera (adductor longus, adductor brevis, adductor magnus, isquiotibiales medios)	4,0	2 sitios
Gastrocnemius, medial	2,0	1-2 sitios
Gastrocnemius, lateral	2,0	1-2 sitios

La mejoría clínica generalmente ocurre en las dos primeras semanas posteriores a la inyección. Las dosis repetidas deben ser administradas cuando el efecto clínico de una inyección previa disminuye, pero típicamente no más frecuentemente que cada tres meses. El grado de espasticidad muscular al momento de la reinyección puede necesitar de alteraciones en la dosis de **Botox®** y en los músculos a ser inyectados.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8012

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° (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

A.N.M.A.T. FOLIO 425

Distonía cervical (tortícolis espasmódica):

Varios regímenes de dosis han sido utilizados 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 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. No más de 50 Unidades deben ser administradas en un sitio dado. Limitando la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 Unidades o menos puede disminuir la posibilidad de disfagia.
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 a ser 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 de una inyección previa 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.
La dosis máxima acumulada para distonia cervical generalmente no debe exceder las 360 Unidades en un período de 3 meses.

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. El efecto del tratamiento

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 3312

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° (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

N. M. A. T. FOLIO 426

dura aproximadamente tres meses, luego de los cuales se puede repetir el procedimiento indefinidamente.
La dosis inicial no debe exceder 25 Unidades por ojo.
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.

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/u 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 guía electromiográfica. Los médicos deben estar familiarizados con técnicas electromiográficas.
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

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 5072

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° (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

A.N.M.A.T. FOLIO 427

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 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:

La dosis inicial recomendada de 50 Unidades de **Botox®** es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0,1 a 0,2 ml uniformemente distribuidas en sitios múltiples (10-15), separadas aproximadamente

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 3012

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° (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

1-2 cm dentro del área hiperhidrótica de cada axila. El área hiperhidrótica 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 ml ó 200 U / 8 ml). Cada dosis es inyectada a una profundidad de aproximadamente 2 mm y con un ángulo de 45 grados con respecto a la superficie de la piel con el lado biselado hacia arriba para minimizar perdidas y asegurar que las inyecciones se mantengan intradérmicas.
La mejoría clínica generalmente ocurre dentro de la primer semana luego de la inyección. La duración media o respuesta luego de tratamientos repetidos hasta 4 veces en pacientes tratados con dosis de 50 Unidades de **Botox®** fue 6-8 meses.
Las inyecciones repetidas para la hiperhidrosis axilar deben ser administradas 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 ó 200 U / 4 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.

Sitios de inyección recomendados para migraña crónica:

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)

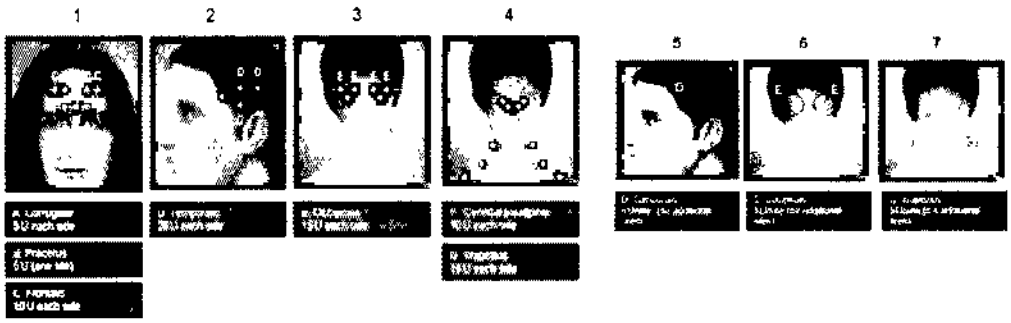
GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 2912

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° (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

A.N.M.A.T. FOLIO 429

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®**.



Diagramas 1 – 4: Sitios de inyección recomendados para una dosis mínima de 155 U para migraña crónica.
Diagramas 5-7: Grupos de músculos recomendados para inyecciones opcionales adicionales para migraña crónica.

Disfunción de Vejiga

General

Los pacientes no deben tener una infección aguda del tracto urinario antes del tratamiento.
Los antibióticos profilácticos, excepto aminoglicósidos, deben ser administrados de 1 a 3 días antes del tratamiento, el día del tratamiento y de 1 a 3 días luego del tratamiento para reducir la posibilidad de infección aguda del tracto urinario debido al procedimiento.

Es generalmente recomendado que los pacientes discontinúen la terapia antiplaquetaria por lo menos 3 días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes que reciben terapia anticoagulante necesitan ser manejados adecuadamente para disminuir el riesgo de sangrado.

Debe tenerse especial precaución cuando se realiza una cistoscopía.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 9312

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° (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

A.N.M.A.T. FOLIO 430

Hiperactividad neurogénica del detrusor

Una instilación intravesical de un anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general pueden usarse antes de la inyección, según la práctica del sitio local. Si se realiza la instilación de un anestésico local, debe drenarse la vejiga e irrigarse con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es 200 Unidades de **Botox®** y no debe excederse.

Vial de 100 U
Reconstituir dos viales de 100 Unidades de **Botox®**, cada uno con 6 ml de solución salina sin conservantes al 0,9% y mezclar los viales lentamente. Retirar 4 ml de cada vial con 2 jeringas de 10 ml. Retirar los 2 ml restantes de cada vial con una tercera jeringa de 10 ml para un total de 4 ml en cada jeringa. Completar la reconstitución agregando 6 ml de solución salina sin conservantes al 0,9% en cada una de las jeringas de 10 ml y mezclar lentamente. Esto resultará en tres jeringas de 10 ml, cada una con 10 ml de contenido (~67 Unidades en cada una), para un total de 200 Unidades de **Botox®** reconstituido.

Vial de 200 U
Reconstituir un vial de 200 Unidades de **Botox®**, con 6 ml de solución salina sin conservantes al 0,9% y mezclar el vial lentamente. Retirar 2 ml del vial en 3 jeringas de 10 ml. Completar la reconstitución agregando 8 ml de solución salina sin conservantes al 0,9% en cada una de las jeringas de 10 ml y mezclar lentamente. Esto resultará en tres jeringas de 10 ml, cada una con 10 ml de contenido (~67 Unidades en cada una), para un total de 200 Unidades de **Botox®** reconstituido.

Usar inmediatamente tras la reconstitución de la jeringa. Descartar la solución salina no usada.

Botox® reconstituido (200 Unidades/30 ml) se inyecta en el músculo detrusor a través de un citoscopio flexible o rígido evitando el trígono. La vejiga debe debe ser instilada con una cantidad de solución salina suficiente para lograr la visualización adecuada para las inyecciones, pero debe evitarse una distensión excesiva.
La aguja de inyección debe llenarse (cargarse) con aproximadamente 1 ml antes de iniciar las inyecciones (dependiendo del largo de la aguja) para retirar el aire.

La aguja debe insertarse aproximadamente 2 mm en el detrusor y 30 inyecciones de 1 ml cada una (volumen total de 30 ml) deben colocarse a aproximadamente 1 cm de distancia (ver figura abajo). Para la inyección final, debe inyectarse aproximadamente 1 ml de solución salina normal estéril para completar la dosis total. Después de colocar las inyecciones, debe drenarse la solución salina usada para visualizar la pared

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8012

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° (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

de la vejiga. El paciente debe permanecer en observación durante por lo menos 30 minutos tras la inyección.

Los pacientes deben ser considerados para re-inyección cuando el efecto clínico de la inyección previa haya disminuido (el tiempo medio transcurrido hasta el cual los pacientes han calificado para re-tratamiento con **Botox®** según estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo, fue 295-337 días [42-48 semanas] para **Botox®** 200 Unidades) pero no antes de 12 semanas desde la primera inyección en la vejiga.

Vejiga Hiperactiva

Una instilación intravesical de un anestésico local diluido, con o sin sedación, o anestesia general pueden usarse antes de la inyección, según la práctica del sitio local.
Si se realiza la instilación de un anestésico local, debe drenarse la vejiga e irrigarse con solución salina estéril antes de la inyección.
La dosis recomendada es 100 Unidades de **Botox®**, siendo a su vez, la máxima dosis recomendada.

Vial de 100 U
La dilución recomendada es 100 Unidades/10 ml con solución salina al 0,9% sin conservante. Descartar la solución salina no usada.

Vial de 200 U
Aunque se prefiere la presentación con 100 U por la conveniencia de la reconstitución, el vial de 200 U puede ser utilizado siguiendo las instrucciones de dilución para obtener la dosis deseada:

Reconstituir un vial de 200 Unidades de **Botox®**, con 8 ml de solución salina sin conservantes al 0,9% y mezclar lentamente. Retirar 4 ml del vial con 1 jeringa de 10 ml. Completar la reconstitución agregando 6 ml de solución salina sin conservantes al 0,9% a la jeringa de 10 ml y mezclar lentamente. Esto resultará en una jeringa de 10 ml, conteniendo un total de 100 Unidades de **Botox®** reconstituido. Usar inmediatamente tras la reconstitución de la jeringa. Este producto es de uso único y cualquier producto reconstituido no utilizado debe ser descartado. Descartar la solución salina no usada.

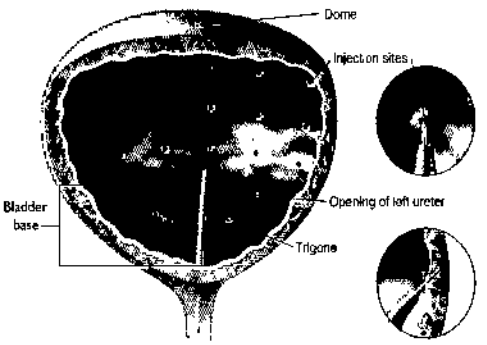
Botox® reconstituido (100 Unidades/10 ml) se inyecta en el músculo detrusor a través de un citoscopio flexible o rígido evitando el trígono. La vejiga debe ser instilada con una cantidad de solución salina suficiente para lograr la visualización adecuada para las inyecciones, pero debe evitarse una distensión excesiva.
La aguja de inyección debe llenarse (cargarse) con aproximadamente 1 ml de **Botox®** reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo del largo de la aguja) para retirar el aire.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 9912

La aguja debe insertarse aproximadamente 2 mm en el detrusor y 20 inyecciones de 0,5 ml cada una (volumen total de 10 ml) deben colocarse a aproximadamente 1 cm de distancia (ver figura abajo). Para la inyección final, debe inyectarse aproximadamente 1 ml de solución salina normal estéril de manera que el **Botox®** remanente en la aguja sea transportado a la vejiga. Después de colocar las inyecciones, los pacientes deben demostrar su capacidad de poder orinar previo a dejar la clínica. El paciente debe permanecer en observación durante por lo menos 30 minutos tras la inyección y hasta que haya podido orinar en forma espontánea.

Los pacientes deben ser considerados para re-inyección cuando el efecto clínico de la inyección previa haya disminuido (el tiempo medio transcurrido hasta el cual los pacientes han calificado para un segundo tratamiento con **Botox®** según estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo, fue 169 días [aprox. 24 semanas]) pero no antes de 12 semanas desde la primera inyección en la vejiga.

Patrón de inyección para inyecciones intradetrusor para el tratamiento de vejiga hiperactiva e hiperactividad neurogénica del detrusor.



<u>Corrección estética de arrugas glabelares:</u>

Botox® es reconstituido con solución salina al 0,9% estéril, sin conservador (100 Unidades en 2,5 ml ó 200 Unidades en 5 ml o inyectado como 4U/0,1 ml) y debe administrarse 0,1 ml (4 U) usando una aguja calibre 30 en cada uno de los 5 sitios, 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.

Los intervalos de tratamiento no deben ser más frecuentes que cada 3 meses.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 9312

A.N.M.A.T. FOLIO 433

Corrección estética de las líneas faciales superiores, incluyendo frente

2 – 6 Unidades 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 de cada lado de cada pliegue profundo de la frente, 2 – 3 cm por encima de las cejas, para una dosis total de hasta 24 Unidades.

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

Generalmente, 2 – 6 Unidades 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.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 9312

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° (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

A.N.M.A.T. FOLIO 434

Para todas las indicaciones
En ausencia del efecto deseado luego de la primer sesión de tratamiento, es decir, no se observa mejora clínica con respecto al inicio transcurrido un mes luego de la inyección, las siguientes acciones deben ser consideradas:

- Verificación clínica de la acción de la toxina en el/los musculo/s inyectado/s, lo cual puede incluir examen electromiográfico por un electromiógrafo experimentado.
- Análisis de las potenciales causas de falta de efecto, por ejemplo selección inapropiada de los músculos a ser inyectados, dosis insuficiente, inadecuada técnica de inyección, contractura fija, relativa debilidad de músculos antagonistas, y/o formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina.
- Reevaluar si es apropiado el tratamiento con Toxina botulínica tipo A.

Para la segunda sesión de tratamiento, en ausencia de efectos no deseados luego de la primera sesión de tratamiento, el médico debe considerar lo siguiente:

- Ajustar la dosis, teniendo en cuenta el análisis de la falla del tratamiento previo
- Uso de guía EMG de ser apropiado, y
- Mantener un intervalo de tres meses entre dos sesiones de tratamiento.

En el caso de falla en el tratamiento o disminución de efecto luego de inyecciones repetidas, tener en cuenta ajustes en la dosis y orientación de las inyecciones. Métodos de tratamiento alternativos deben ser considerados.

Técnica de dilución:

Antes de la inyección, reconstituir **Botox®** secado al vacio con solución salina normal estéril **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 vigorosa, 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 heladera (2° a 8°C). El producto reconstituido debe ser claro, incoloro a levemente amarillento 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

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8312

1632

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° (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

A.N.M.A.T. FOLIO 435

Tabla de dilución

DILUYENTE AGREGADO (Inyección de Cloruro de Sodio 0,9%)	DOSIS RESULTANTE Vial x 100 U Unidades por 0,1 ml	DOSIS RESULTANTE Vial x 200 U Unidades por 0,1 ml
1,0 ml	10,0 U	20,0 U
2,0 ml	5,0 U	10,0 U
2,5 ml	4,0 U	8,0 U
4,0 ml	2,5 U	5,0 U
8,0 ml	1,25 U	2,5 U

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en pacientes con miastenia gravis o Síndrome de Eaton Lambert.
Está contraindicado en presencia de infección en el sitio/s propuesto/s de inyección.
Está contraindicado en individuos con conocida hipersensibilidad a cualquier ingrediente de la formulación.

Botox® para el tratamiento de la incontinencia urinaria debido a hiperactividad neurogénica del detrusor y vejiga hiperactiva está también contraindicado en:

- Pacientes que tienen infección aguda del tracto urinario
- Pacientes con retención urinaria aguda y en pacientes con volumen de orina residual post vaciado (PVR) mayor a 200 ml que no realizan rutinariamente una autocateterización de limpieza intermitente (CIC)

ADVERTENCIAS

Generales:

La anatomía relevante y cualquier alteración previa a la anatomía debido a procedimientos quirúrgicos previos deben ser comprendidos previo a la administración de **Botox®** y se debe tener cuidado cuando se inyecta en, o cerca de, estructuras anatómicas vulnerables.
Eventos adversos serios incluyendo resultados fatales han sido reportados en pacientes que habían recibido **Botox®** inyectado directamente en las glándulas salivales, la región buco-lingual faríngea, el esófago, y el estómago.
Algunos pacientes tenían disfagia pre-existente o debilidad significativa. Ha sido reportado neumotórax asociado al procedimiento de inyección tras la administración

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 5012

A.N.M.A.T. FOLIO 436

de **Botox®** cerca del torax. Se recomienda precaución cuando se inyecta en las proximidades del pulmón particularmente de los ápices.

Debe tenerse precaución cuando **Botox®** es utilizado en presencia de inflamación en el/los sitio/s de inyección propuestos o cuando el musculo blanco se presenta como excesivamente débil o atrofiado.

Como es esperable para cualquier procedimiento de inyección, dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, dolor, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o hematomas han sido asociados con la inyección. Dolor relacionado con la aguja y/o ansiedad han dado lugar a respuestas vasovagales, incluyendo hipotensión transitoria sintomática y síncope.

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.

Distonía cervical:

La disfagia es el evento adverso comúnmente reportado luego del tratamiento de pacientes con distonia cervical con todos los tipos de toxinas botulínicas. Los pacientes con distonia cervical deben ser informados sobre la posibilidad de experimentar disfagia la cual puede ser leve, pero que podría ser severa. La disfagia puede persistir durante dos o tres semanas luego de la inyección pero han sido reportadas duraciones de hasta cinco meses post inyección. Consecuentemente a la disfagia hay, potencialmente, aspiración, disnea y ocasionalmente la necesidad de alimentación por sonda. En raros casos ha sido reportada disfagia seguida de neumonía de aspiración y muerte.
Las inyecciones en el levator scapulae pueden estar asociadas a un aumento del riesgo de infecciones del tracto respiratorio superior y disfagia.
La disfagia ha contribuido a la disminución de la ingesta de alimentos y agua que resulta en la pérdida de peso y deshidratación. Pacientes con disfagia subclínica pueden encontrarse en mayor riesgo de experimentar disfagias más severas luego de una inyección de **Botox®**.
Limitando la dosis inyectada en el músculo esternocleidomastoideo a menos de 100 U puede disminuir la incidencia de disfagia. Se ha reportado que los pacientes con menor masa muscular del cuello, o los que reciben inyecciones bilaterales en el

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 5012

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° (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

músculo esternocleidomastoideo, tienen mayor riesgo de disfagia. La disfagia puede ser atribuible a la difusión localizada de la toxina a la musculatura esofágica.

Los pacientes o quienes cuidan de ellos deben ser advertidos de buscar asistencia médica inmediata si se producen desordenes de deglución, del habla o respiratorios.

Espasticidad focalizada asociada con parálisis cerebral pediátrica y espasticidad focalizada de miembros superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

Raramente ha habido reportes espontáneos de muerte, algunas veces asociada con neumonía de aspiración en niños con parálisis cerebral severa luego del tratamiento con toxina botulínica. Se recomienda precaución cuando se tratan pacientes pediátricos que tienen debilidad neurológica significativa, disfagia, o han tenido un historial reciente de neumonía de aspiración o enfermedad pulmonar.

Blefarospasmo / Espasmo hemifacial:

Un caso de perforación de la cornea en un ojo afáquico requiriendo injerto de cornea ha ocurrido debido a este efecto.

Estrabismo:

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

Arrugas faciales superiores (frente, canto lateral, y líneas glabelares):

La reducción del parpadeo debido a la inyección de **Botox®** del musculo orbicularis oculi puede producir exposición corneal, defecto epitelial persistente, y ulceración corneal, especialmente en pacientes con desordenes del nervio VII. Se recomienda precaución cuando el tratamiento con **Botox®** es utilizado en pacientes que presentan inflamación en el sitio de inyección, marcada asimetría facial, ptosis, dermatocalasia excesiva, cicatriz en la dermis profunda, piel gruesa sebácea, o la imposibilidad de reducir sustancialmente las líneas glabelares separándolas físicamente.

Reacciones de hipersensibilidad:

Raramente han sido reportadas reacciones de hipersensibilidad serias y/o inmediatas tales como anafilaxis y enfermedad del suero, así como también otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos, y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas tras el uso de **Botox®** ya sea solo o en

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 5012

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° (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

conjunto con otros productos asociados con similares reacciones. Si se producen dichas reacciones, deben discontinuarse las inyecciones adicionales de **Botox®** e inmediatamente debe aplicarse una terapia médica apropiada. Un caso fatal de anafilaxis ha sido reportado en el cual el paciente murió luego de ser inyectado con **Botox®** diluido inapropiadamente con 5 ml de lidocaína al 1%. El papel causal del **Botox®**, lidocaína, o ambos no ha sido determinado en forma fehaciente.

Enfemedades neurológicas preexistentes:

Debe tenerse extrema precaución cuando se administra **Botox®** a individuos con enfermedades neuropáticas motrices periféricas (por ejemplo esclerosis lateral amiotrófica o neuropatías musculares) o desórdenes de las uniones neuromusculares (por ejemplo miastenia gravis o síndrome de Lambert-Eaton). Los pacientes con desórdenes de las uniones neuromusculares pueden tener un riesgo mayor de efectos sistémicos clínicamente significativos, que incluyen disfagia severa y compromiso respiratorio derivado de las dosis típicas de **Botox®**. Ha habido raros casos de administración de toxina botulínica en pacientes con desorden de las uniones neuromusculares conocida o no, en los cuales los pacientes han mostrado extrema sensibilidad a los efectos sistémicos de las dosis terapéuticas típicas. En algunos de esos casos, la disfagia ha durado varios meses y requirió de la colocación de sonda de alimentación. Cuando se expuso a pacientes con desórdenes neurológicos, como por ejemplo parálisis cerebral pediátrica o espasticidad adulta, a dosis muy altas, también pudieron tener un riesgo mayor de efectos sistémicos clínicamente significativos.

Sistema cardiovascular:

Ha habido informes poco frecuentes de eventos adversos que involucren al sistema cardiovascular luego de la administración de **Botox®** incluyendo arritmia e infarto de miocardio, algunos con resultados fatales. Algunos de estos pacientes tenían factores de riesgo que incluían una enfermedad cardiovascular preexistente. La relación exacta entre estos eventos y **Botox®** es desconocida.

Convulsiones:

Aparición de nuevas, o convulsiones recurrentes han sido reportadas típicamente en pacientes que están predispuestos a experimentar este tipo de eventos. La relación exacta de estos eventos con la administración de **Botox®** no ha sido establecida. Los reportes en niños fueron predominantemente en pacientes con parálisis cerebral tratados por espasticidad.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8312

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° (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

A.N.M.A.T. FOLIO 439

Inmunogenicidad:

La formación de anticuerpos neutralizantes a la toxina botulínica tipo A puede reducir la efectividad del tratamiento con **Botox®** al inactivar la actividad biológica de la toxina. Los factores críticos para la formación de anticuerpos neutralizantes no han sido bien caracterizados. La potencial formación de anticuerpos puede ser minimizada inyectando la dosis efectiva más baja en el más largo intervalo posible entre inyecciones.

Efectos pulmonares de Botox® en pacientes con compromiso respiratorio tratados por hiperactividad neurogénica del detrusor:

En un estudio en proceso, doble ciego, controlado por placebo, con grupo paralelo en pacientes adultos con hiperactividad neurogénica del detrusor y enfermedad pulmonar restrictiva de etiología neuromuscular (definida como FVC 50-80% del valor predicho en pacientes con daño en la médula espinal entre C5 y C8 o MS), la tasa de eventos en cambios de la Capacidad Vital Forzada (FVC) $\geq$ 15% o $\geq$ 20% fue generalmente mayor en pacientes tratados con **Botox®** que en pacientes tratados con placebo.

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.
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.
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.
Debe tenerse precaución al realizar la aplicación del producto para el tratamiento de las líneas glabelares en pacientes adultos $\leq$ 65 años de edad.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8012

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° (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

A.N.M.A.T. FOLIO 440

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 ectropión y debe emplearse un tratamiento vigoroso de cualquier defecto epitelial. Esto puede requerir gotas protectoras, ungüentos, lentes de contacto blandos 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.

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 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.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 3012

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° (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

A.N.M.A.T. FOLIO 441

Causas de hiperhidrosis secundaria (ej: hipertiroidismo, feocromocitoma) deben ser consideradas para evitar el tratamiento sintomático de la hiperhidrosis sin el diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad subyacente.

Disfunción de vejiga

Debe tenerse precaución médica apropiada al realizar una cistoscopía.

Disreflexia autonómica en pacientes tratados por hiperactividad neurogénica del detrusor:

Puede ocurrir disreflexia autonómica asociada con el procedimiento, la cual puede requerir terapia médica rápida. En estudios clínicos, la incidencia de disreflexia autonómica fue mayor en pacientes tratados con **Botox®** 200 Unidades en comparación con placebo (1,5% versus 0,4% respectivamente)

Infecciones del tracto urinario en pacientes con vejiga hiperactiva:

Botox® incrementa la incidencia de infección del tracto urinario. Los estudios clínicos excluyeron a pacientes con más de 2 infecciones del tracto urinario (UTI) en los últimos 6 meses y a aquellos que consumieron antibióticos crónicamente debido a UTI recurrentes. El uso de **Botox®** para el tratamiento de vejiga hiperactiva en tales pacientes y en pacientes con UTI múltiples y recurrentes durante el tratamiento solo debe ser considerado cuando es más probable que el beneficio supere al riesgo potencial.

Retención urinaria en pacientes tratados por disfunción de vejiga:

Debido al riesgo de retención urinaria, tratar solo pacientes que están dispuestos y son capaces de iniciar cateterización post tratamiento, de ser requerida, debido a retención urinaria.
En pacientes no cateterizados, el volumen de orina residual post vaciado (PVR) debe ser medido periódicamente dentro de las 2 semanas post tratamiento en forma médicamente apropiada hasta 12 semanas, particularmente en pacientes con esclerosis múltiple o diabetes mellitus. Dependiendo de los síntomas del paciente, implementar cateterización si el volumen de orina residual post vaciado (PVR) excede los 200 ml y continuar hasta que el PVR caiga por debajo de los 200 ml.
Instruir a los pacientes para contactar a su médico si experimentan dificultad en la micción ya que puede ser requerida la cateterización.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 5012

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° (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

N.M.A.T. FOLIO 443

Estudios reproductivos:

Botox® no resultó tóxicamente selectivo para el embrión o el feto en las especies ensayadas. Las dosis para efectos en madres para esas especies son iguales o menores que los niveles de dosis que inducen efectos fetales, indicando una carencia de efecto fetal selectivo. Los efectos en madres observados en estas dosis fueron primariamente debido a las acciones farmacológicas previstas de **Botox®**. Fueron observados efectos en el desarrollo (disminución de peso corporal, retraso en la osificación) en fetos de ratón, rata, y conejo en dosis desde 0,5 a 8 Unidades/kg dependiendo del cronograma de inyecciones, diarias o periódicas. No se observaron malformaciones esqueléticas, macroscópicas externas o de tejido blando relacionadas a la droga en fetos de ratón, rata o conejo a las más altas dosis ensayadas en los estudios definitivos.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo:

No hay datos adecuados referidos al uso de Toxina botulínica tipo A en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial en humanos es desconocido. **Botox®** no debe ser usado durante el embarazo a menos que los beneficios sean claramente mayores que los riesgos potenciales. Si el uso de **Botox®** es determinado durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras se aplica **Botox®**, la paciente debe ser advertida de los riesgos potenciales.

Lactancia:

No hay información acerca de si **Botox®** es excretado en leche humana. No es recomendado el uso de **Botox®** durante la lactancia.

Uso en pacientes pediátricos:

Ha habido reportes espontaneos de muerte algunas veces asociada con neumonía por aspiración en niños con parálisis cerebral severa luego del tratamiento con toxina botulínica. No ha sido establecida una asociación causal a **Botox®** en estos casos. Reportes post comercialización de posibles efectos distantes del sitio de la inyección han sido raramente reportados en pacientes pediátricos con comorbilidades, predominantemente con parálisis cerebral, que recibieron dosis > 8 Unidades/Kg. Debe tenerse extrema precaución al tratar pacientes pediátricos que tienen debilidad neurológica significativa, disfagia, o que tienen historial reciente de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 9312

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° (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

FOLIO 444

La seguridad y eficacia de **Botox®** no ha sido establecida en niños menores de 2 años para parálisis cerebral; en niños menores de 12 años para blefarospasmo, espasmo hemifacial, estrabismo, o hiperidrosis; en pacientes menores de 16 años para distonia cervical; o en pacientes menores de 18 años para espasticidad asociada a accidente cerebrovascular, dolores de cabeza en migraña crónica, disfunción de vejiga, y arrugas faciales superiores.

Uso geriátrico:

A excepción de vejiga hiperactiva, los estudios clínicos de **Botox®** no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos de 65 años de edad o mayores para determinar si responden en forma diferente a la de los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no identificó diferencias en las respuestas entre pacientes de edad y más jóvenes. En general, la elección de la dosis para un paciente de edad debe ser cuidadosa, generalmente comenzando con la menor dosis comprendida en el rango de dosaje.

Vejiga hiperactiva

Sobre un total de 1.242 pacientes con vejiga hiperactiva en estudios clínicos de **Botox®** controlados con placebo, 41,4% (n=514) tenían 65 años de edad o más y 14,7% (n=182) tenían 75 años o más. Reacciones adversas de infección del tracto urinario y retención urinaria fueron más comunes en pacientes de 65 años o más tanto en los grupos de placebo como en los de **Botox®** comparado con los pacientes más jóvenes (ver tabla). Por el contrario, no hubo diferencias totales en el perfil de seguridad luego del tratamiento con **Botox®** entre pacientes de 65 años o más comparado con pacientes más jóvenes en esos estudios.

Incidencia de infección de tracto urinario y retención urinaria de acuerdo al grupo etario durante el primer tratamiento en estudios clínicos controlados por placebo en pacientes con vejiga hiperactiva.

	< 65 años		65 a 74 años		≥ 75 años	
Reacciones adversas	**Botox®** 100 Unidades N=344	**Placebo** N=348	**Botox®** 100 Unidades N=169	**Placebo** N=151	**Botox®** 100 Unidades N=94	**Placebo** N=86
Infección del tracto urinario	73 (21%)	23 (7%)	51 (30%)	20 (13%)	36 (38%)	16 (19%)
Retención urinaria	21 (6%)	2 (0,6%)	14 (8%)	0 (0%)	8 (9%)	1 (1%)

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 5012

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° (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

A.N.M.A.T. FOLIO 445

La eficacia observada en estudios clínicos controlados por placebo fue comparable en estos grupos etarios.

Sobredosis:

La sobredosis con **Botox®** es un término relativo y depende de la dosis, sitio de inyección, y de las propiedades del tejido subyacente. Es probable que los signos y síntomas de sobredosis no se presenten inmediatamente tras la inyección. Dosis excesivas pueden producir parálisis neuromuscular local o distante, generalizada y profunda.

Si se aplica una inyección accidental o se produce ingestión oral o se sospecha de sobredosis, debe supervisarse médicamente al paciente por varias semanas para detectar signos o síntomas progresivos de debilidad muscular sistémica, la cual puede ser local o distante del sitio de inyección y puede incluir ptosis, diplopía, disfagia, disartria, debilidad generalizada, o falla respiratoria. Debe considerarse para estos pacientes una evaluación médica adicional y una terapia médica inmediatamente aplicada la cual puede incluir hospitalización.
Si la musculatura de la orofaringe y esófago están afectadas, puede ocurrir aspiración lo cual puede llevar al desarrollo de neumonía por aspiración. Si los músculos respiratorios se paralizan o se debilitan lo suficiente, puede ser necesaria una entubación y respiración asistida hasta recuperación. Los cuidados de apoyo pueden involucrar la necesidad de traqueotomía y/o ventilación mecánica prolongada además de otros cuidados de apoyo generales.

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

Interacciones e incompatibilidad:

Teóricamente, el efecto de la Toxina botulínica tipo A puede ser potenciado por los antibióticos aminoglicósidos u otros productos medicinales que interfieren con la transmisión neuromuscular (por ej. agentes bloqueantes neuromusculares).
No se han llevado a cabo ensayos específicos para establecer la posibilidad de interacción clínica con otros productos medicinales. No han sido reportadas interacciones clínicamente significativas con otras drogas.
El efecto de la administración de diferentes serotipos de neurotoxina botulínica al mismo tiempo o entre varios meses de una a otra es desconocido. La debilidad

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 5012

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° (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

A.N.M.A.T. FOLIO 446

excesiva puede exacerbarse por administración de otra toxina botulínica antes de la resolución de los efectos de la toxina botulínica previamente administrada.

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: Astenia, debilidad muscular, mareos, y trastornos visuales han sido reportados luego del tratamiento con **Botox®** lo cual podría hacer peligroso el conducir o utilizar maquinarias.

Síntomas al orinar luego de inyecciones intradetrusor: Luego de inyecciones en la vejiga debido a incontinencia urinaria, advertir al paciente que debe contactar a su médico si experimenta dificultades durante la micción o sensación de ardor al orinar.

Información adicional para el uso cosmético

Varias son las indicaciones de este producto por tratarse de un relajante muscular de acción local.
Las arrugas glabelares, 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.
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).

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.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 5012

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° (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

A.N.M.A.T. FOLIO 447

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 oscila entre 4 y 6 meses y dependerá de los siguientes factores:

- 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 pacientes 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, y 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.

Recuerde

Antes de realizar el tratamiento:

Informar al profesional:

- Si padece algún proceso infeccioso de origen oftalmológico o cutáneo cerca del sitio de inyección.
- Si esta tomando algún tipo de antibiótico (aminoglucósido)
- 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.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 5012

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° (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

A. N. M. A. T. FOLIO 448

Posterior al tratamiento:

Durante 4 horas

- No tocar la zona
- No masajear ni friccionar

REACCIONES ADVERSAS

Generales:

En general, los efectos adversos ocurren durante los primeros días siguientes a la inyección y, a pesar de ser generalmente transitorios, pueden tener una duración de varios meses o en raros casos, mayor duración.
La debilidad muscular local representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica en el tejido muscular. Sin embargo han sido reportados debilidad de músculos adyacentes y/o músculos remotos al sitio de inyección.

Como es esperable para cualquier procedimiento de inyección, dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, hemorragia y/o hematomas han sido asociados a la aplicación.
El dolor relacionado con la aguja y/o la ansiedad han provocado respuestas vasovagales incluyendo hipotensión sintomática transitoria y sincope.
Se indica a continuación la frecuencia de reacciones adversas observadas en ensayos clínicos para cada indicación. La frecuencia se define del siguiente modo: Muy frecuentes (≥ 1/10); Frecuentes (≥ 1/100, < 1/10); No frecuentes (≥ 1/1.000, < 1/100); Raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000); Muy raros (< 1/10.000).

Espasticidad asociada con accidente cerebro vascular (ACV):

La seguridad fue evaluada en estudios a doble ciego y abiertos en 339 pacientes tratados con **Botox®**. Los siguientes efectos adversos fueron reportados:
Frecuentes: Hipertonia, equimosis, dolor en extremidades, debilidad muscular, dolor en el sitio de inyección, fiebre, síndrome de gripe.
No frecuentes: Hipoestesia, dolor de cabeza, parestesia, hipotensión ortostática, nausea, dermatitis, prurito, rash, artralgia, bursitis, astenia, dolor, hipersensibilidad en el sitio de inyección, malestar.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 6912

A.N.M.A.T. FOLIO 449

Parálisis cerebral:

Espasticidad de miembros superiores:

En 74 niños tratados por espasticidad en miembros superiores, se han reportado las siguientes reacciones adversas:

Muy frecuentes: Malestar en el sitio de inyección.
Frecuentes: Gripe, neumonía, pesadez, hipoquinesia, debilidad muscular, espasmos musculares, dedo en gatillo, polaquiuria, vomitos, luxación de articulación, caída, contusión, hematoma en sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección.

Espasticidad de miembros inferiores:

La seguridad fue evaluada en dos estudios a doble ciego, al azar, controlados por placebo y abiertos en 304 pacientes tratados con **Botox®**. Los siguientes efectos adversos fueron reportados:

Muy frecuentes: Infección viral, infección de oído.
Frecuentes: Somnolencia, alteración de la marcha, parestesia, rash, mialgia, debilidad muscular, dolor en extremidad, incontinencia urinaria, caída, malestar, dolor en el sitio de inyección, astenia.

Distonía cervical:

La seguridad fue evaluada en un estudio a doble ciego, controlado por placebo en 231 pacientes tratados con **Botox®**. Los siguientes efectos adversos fueron reportados:

Muy frecuentes: Disfagia, debilidad muscular, dolor.
Frecuentes: Rinitis, infección del tracto respiratorio superior, mareos, hipertonía, hipoestesia, somnolencia, dolor de cabeza, boca seca, nausea, rigidez musculoesquelética, astenia, malestar, síndrome gripal.
No frecuentes: Diplopía, ptosis palpebral, disnea, fiebre.

Blefarospasmo / Espasmo hemifacial:

La seguridad fue evaluada en estudios clínicos y estudios abiertos en 1.732 pacientes tratados con **Botox®**. Los siguientes efectos adversos fueron reportados:

Muy frecuentes: Ptosis palpebral.
Frecuentes: Queratitis punctata, lagoftalmo, ojo seco, fotofobia, irritación ocular, aumento del lagrimeo, equimosis.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8912

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° (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

No frecuentes: Mareos, parálisis facial, queratitis, ectropión, diplopía, entropión, visión borrosa, rash, fatiga.
Raros: Edema palpebral
Muy raros: queratitis ulcerativa, defecto epitelial de la cornea, perforación corneal.

Estrabismo:

La seguridad fue evaluada en estudios clínicos, en aproximadamente 2.058 pacientes tratados con **Botox®**. Los siguientes efectos adversos fueron reportados:

Muy frecuentes: Ptosis palpebral, trastorno del movimiento del ojo.
No Frecuentes: Hemorragia ocular retrobulbar, penetración ocular, pupila de Holmes-Adie.
Raras: Hemorragia vítrea.

Hiperhidrosis axilar:

La seguridad fue evaluada en estudios a doble ciego y abiertos, en 397 pacientes tratados con **Botox®**. Los siguientes efectos adversos fueron reportados:

Muy frecuentes: Dolor en el sitio de inyección.
Frecuentes: Dolor de cabeza, parestesia, sofocos, nausea, hiperhidrosis, olor anormal en la piel, prurito, nódulo subcutáneo, alopecia, dolor en extremidades, dolor, edema en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección, astenia.

Nota: Se reportó un aumento 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.

En un estudio abierto en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad (N=144) tratados con **Botox®** (50 U por axila), los efectos adversos más frecuentemente reportados en > 3% incluyeron: Amigdalitis (3,5%), nasofaringitis (4,9%), e infección respiratoria del tracto superior (21,5%). En dos pacientes se reportaron reacciones adversas incluyendo dolor en el sitio de inyección e hiperhidrosis. El perfil de seguridad de **Botox®** para el tratamiento de hiperhidrosis en adolescentes fue similar al observado en la población adulta.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 9312

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° (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

A. N. M. A. T. FOLIO 451

Cefalea con migraña crónica:

Los datos de seguridad fueron evaluados en estudios a doble ciego, controlados por placebo en 687 pacientes tratados con **Botox®** (Toxina botulínica tipo A). Los siguientes efectos adversos fueron reportados:
Frecuentes: Dolor en el cuello, dolor de cabeza, migraña, ptosis palpebral, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular, dolor en el sitio de inyección, mialgia, dolor musculoesquelético, paresia facial, prurito, espasmo muscular, tensión muscular, rash.
No frecuentes: disfagia, dolor en la piel, dolor en la mandíbula.

Hiperactividad neurogénica del detrusor:

Las siguientes frecuencias fueron reportadas en estudios doble ciego con **Botox®** 200 Unidades durante el ciclo completo de tratamiento (duración media de 44 semanas de exposición):

Muy frecuentes: Infección del tracto urinario, retención urinaria
Frecuentes: Insomnio, constipación, debilidad muscular, espasmo muscular, hematuria*, disuria*, divertículos en la vejiga, fatiga, alteración de la marcha, disreflexia autonómica*, caída.

*Efectos adversos relacionados al procedimiento.

No se observaron cambios en el perfil de seguridad total con dosis repetidas.

No se observó diferencia en la tasa anual de exacerbación de esclerosis múltiple (es decir, número de eventos de exacerbación de esclerosis múltiple por paciente-año) (**Botox®** = 0,23, placebo = 0,20) en los pacientes con esclerosis múltiple enrolados en los estudios pivotales.

Entre los pacientes no cateterizados previo al tratamiento, la cateterización fue iniciada en 38,9% de los pacientes tratados con **Botox®** 200 Unidades versus 17,3% de los tratados con placebo.

Vejiga hiperactiva:

La tabla siguiente presenta las reacciones adversas reportadas más frecuentemente en estudios clínicos doble ciego, controlados por placebo para vejiga hiperactiva ocurridas durante un primer tratamiento de 12 semanas con **Botox®**.
Reacciones adversas reportadas por ≥ 2% de pacientes tratados con **Botox®** y más frecuentemente que en pacientes tratados con placebo, en las primeras 12 semanas luego de la inyección intradetrusor en estudios clínicos doble ciego, controlados por placebo en pacientes con vejiga hiperactiva.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 9012

Reacciones adversas	**Botox®** 100 Unidades (N=552)	**Placebo** (N=542)
Infección del tracto urinario	99 (18%)	30 (6%)
Disuria	50 (9%)	36 (7%)
Retención urinaria	31 (6%)	2 (0%)
Bacteriuria	24 (4%)	11 (2%)
Volumen de orina residual*	17 (3%)	1 (0%)

* PVR elevado sin requerir cateterización. La cateterización fue requerida para PVR ≥ 350 ml independientemente de los síntomas y para PVR ≥ 200 ml y < 350 ml con síntomas (ejemplo, dificultad para orinar).

Una mayor incidencia de infección del tracto urinario fue observada en pacientes con diabetes mellitus tratados con **Botox®** 100 U y con placebo con respecto a pacientes sin diabetes tal como se observa en la siguiente tabla:

Proporción de pacientes que experimentaron infección del tracto urinario luego de la inyección, en estudios clínicos doble ciego, controlados por placebo, en vejiga hiperactiva de acuerdo al historial de diabetes mellitus.

	Pacientes con diabetes		Pacientes sin diabetes	
	Botox® 100 Unidades (N=81)	**Placebo** (N=69)	**Botox®** 100 Unidades (N=526)	**Placebo** (N=516)
Infección del tracto urinario (UTI)	25 (31%)	8 (12%)	135 (26%)	51 (10%)

La incidencia del aumento de UTI en pacientes que experimentaron un volumen máximo de orina residual post vaciado (PVR) ≥ 200 ml luego de la inyección de **Botox®** comparado con aquellos con un PVR máximo < 200 ml luego de la inyección de **Botox®** fue de 44% versus 23% respectivamente.
No se observó ningún cambio en el perfil de seguridad total al repetir la dosis durante una extensión no controlada y de etiqueta abierta del estudio.

Corrección estética de arrugas glabelares:

La seguridad fue evaluada en dos estudios multicéntricos, doble ciego, controlados por placebo en 405 pacientes tratados con **Botox®**. Los siguientes efectos adversos fueron reportados:

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8912

Frecuentes: Dolor de cabeza, parestesia, ptosis palpebral, nausea, eritema, tirantez de la piel, debilidad muscular, dolor facial, edema en el sitio de inyección, equimosis, dolor en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección.

Líneas faciales superiores:

Frente:

La seguridad fue evaluada en estudios clínicos en pacientes tratados con **Botox®**. Los siguientes efectos adversos fueron reportados:

Muy frecuentes: Dolor de cabeza, edema palpebral, hematoma en el sitio de inyección, prurito en el sitio de inyección, dolor facial.

Canto lateral:

La seguridad fue evaluada en estudios clínicos en pacientes tratados con **Botox®**. Los siguientes efectos adversos fueron reportados:

Muy frecuentes: Hematoma en el sitio de inyección.
Frecuentes: Dolor de cabeza, ptosis palpebral, dolor facial.
Raras: Diplopía, debilidad muscular.

Experiencia tras la comercialización:

Hubo informes espontáneos de muertes, algunas veces asociados a disfagia, neumonía y/u otra debilidad significativa tras el tratamiento con toxina botulínica **Botox®**.

Ha sido reportado muy raramente glaucoma de ángulo cerrado luego del tratamiento con **Botox®** para blefarospasmo.

La siguiente lista incluye efectos adversos a la droga u otros efectos adversos medicamente relevantes que han sido reportados, además de las citadas bajo ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS desde que la droga es comercializada, independientemente de la indicación: Denervación/atrofia muscular; depresión respiratoria y/o falla respiratoria (indicaciones no cosméticas); disnea; neumonía por aspiración (indicaciones no cosméticas); disartria; boca seca; estrabismo; neuropatía periférica; dolor abdominal; diarrea; nausea; vomitos; fiebre; anorexia; visión borrosa; anomalías de la visión; hipoacusia; acúfenos; vértigo; parálisis facial; paresis facial; plexopatía braquial; radiculopatía; síncope; hipoestesia; malestar; mialgia; miastenia gravis; parestesia; rash; eritema multiforme; prurito; dermatitis psoriasiforme; hiperhidrosis; y alopecia incluyendo madarosis.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 9912

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° (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

A.N.M.A.T. FOLIO 454

FORMA DE PRESENTACION

Vial de 100 U
Cada vial contiene complejo de neurotoxina de Clostridium botulinum tipo A 900kD, 100 Unidades.

Vial de 200 U
Cada vial contiene complejo de neurotoxina de Clostridium botulinum tipo A 900kD, 200 Unidades.

Los viales de **Botox®** tienen una película holográfica en la etiqueta del vial que contiene el nombre "Allergan" dentro de líneas horizontales con los colores del arco iris. Para ver el holograma girar el vial hacia atrás y hacia adelante entre sus dedos bajo una lámpara de escritorio o una fuente de luz fluorescente. Nota: La película holográfica no se encuentra en el área de codificado de lote/vencimiento.

ALMACENAMIENTO

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

Instrucciones especiales
Todos los viales, incluidos los vencidos, así como los equipos empleados deben ser eliminados cuidadosamente como se lo hace con todo deshecho médico. Por ejemplo, viales usados, jeringas, y restos de derrames, pueden ser autoclavados o **Botox®** residual inactivado utilizando una solución de hipoclorito (0,5% o 1%) durante 5 minutos y luego eliminado como deshecho medico.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 40.974

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

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 9012

ALLERGAN®
Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° (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

A. N. M. A. T. FOLIO 95

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. 8012