

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NABOTA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NABOTA

Polvo para solución inyectable inyección
100 Unidades

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
 AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
 SECCIÓN REGISTRO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

03 OCT 2025

Firma Profesional **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Toxina botulínica* tipo A, 100 Unidades/vial.

* derivada de *Clostridium botulinum*

Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables de un producto a otro.

Para una lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICAPolvo para solución inyectable inyección**4. DATOS CLÍNICOS****4.1 Indicaciones terapéuticas**

Líneas de glabella

Mejora temporal en la apariencia de las líneas glabulares moderadas a severas (líneas verticales entre las cejas) asociadas con las actividades del músculo corrugador y/o procero, en adultos de 20 a 65 años.

Espasticidad focal del miembro superior

Espasticidad del miembro superior asociada con accidente cerebrovascular en adultos mayores de 18 años.

Hipertrofia benigna del músculo masetero (mandíbula cuadrada)

Mejora temporal en la apariencia de la mandíbula, posterior a un diagnóstico de hipertrofia benigna del músculo masetero (mandíbula cuadrada) marcada a muy marcada en adultos de 18 a 65 años.

Líneas del canto lateral (patas de gallo)**Mejora temporal en la apariencia de las líneas del canto lateral moderadas (patas de gallo) asociadas con las actividades del músculo orbicular de los ojos, en adultos de 18 a 65 años.**~~Blefaroespasmo~~~~Blefaroespasmo esencial benigno en adultos mayores de 18 años.~~~~Hipertrofia maseterina benigna (mandíbula cuadrada)~~~~Mejora temporal en la hipertrofia maseterina benigna con hipertrofia marcada* a muy marcada** del músculo masetero en adultos de 18 a 65 años.~~~~*Marcada:~~~~En reposo, el contorno de la cara inferior, incluyendo el músculo masetero, la mandíbula y la línea de la mandíbula, tiene forma cuadrada. Y la superficie del músculo masetero es severamente convexa.~~~~En el máximo apretamiento, el contorno de la cara inferior muestra una diferencia severa en comparación con el reposo. Y la masa del músculo masetero es firme o dura y palpable.~~~~**Muy marcada:~~~~En reposo, el contorno de la cara inferior, incluyendo el músculo masetero, la mandíbula y la línea de la mandíbula, tiene forma trapezoidal. Y la superficie del músculo masetero es severamente convexa.~~~~En el máximo apretamiento, el contorno de la cara inferior muestra una diferencia severa en comparación con el reposo. Y el músculo masetero es duro y palpable.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NABOTA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U

4.2 Posología y método de administración

Posología

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NABOTA en niños y adolescentes menores de 20 años para la mejora de las líneas glabulares.

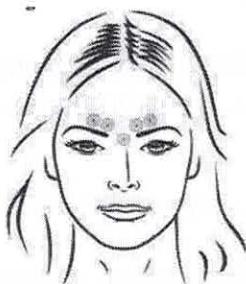
Método de Administración

Líneas de glabella

Reconstituir diluyendo con solución salina estéril y sin conservantes para obtener **un total de 100 U/2,5 mL** (4 U/0,1 mL) utilizando una aguja estéril de calibre 30, inyecte una dosis de 0,1 mL en cada uno de los 5 lugares de inyección: 2 inyecciones en cada músculo corrugador y 1 inyección en el músculo *procerus* para una dosis total de 20 Unidades. Para reducir la complicación de la *ptosis*, Las inyecciones cerca del músculo elevador del párpado superior deben evitarse, especialmente en pacientes con complejos depresores de cejas más grandes (depresor *supercilii*). Las inyecciones en el músculo corrugador interno y en el centro de la ceja deben colocarse al menos 1 cm por encima de la cresta ósea supraorbitaria.

Se debe prestar especial atención para evitar la inyección de este producto en el vaso sanguíneo. El pulgar o el dedo índice debe colocarse firmemente debajo del borde orbital para evitar la extravasación por debajo del borde orbital. La aguja debe orientarse superior y medialmente durante la inyección, debe prestarse gran cuidado y atención para inyectar el volumen exacto.

Figura 1:



Las líneas faciales glabulares surgen de la actividad del músculo corrugador y del músculo orbicular de los ojos. Estos músculos mueven la ceja medialmente, y el músculo *procerus* y el músculo depresor *supercilii* tiran de la ceja hacia abajo. Esto crea un ceño fruncido o "frente fruncida". La ubicación, tamaño y uso de estos músculos varían notablemente entre los individuos.

Una dosis efectiva para las líneas faciales está determinada por la observación bruta de la capacidad del paciente para activar los músculos superficiales inyectados. Cada tratamiento dura aproximadamente de tres a cuatro meses. No se recomienda la inyección más frecuente de este producto porque la seguridad y eficacia no están establecidas.

Normalmente, las dosis iniciales de toxina botulínica inducen la denervación química de los músculos inyectados uno a dos días después de la inyección, aumentando en intensidad durante la primera semana.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NABOTA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U

Espasticidad focal del miembro superior

La dosis exacta y el número de lugares de inyección se pueden adaptar al individuo según el tamaño, número y ubicación de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de músculos locales debilidad y la respuesta del paciente al tratamiento previo. La mejoría clínica de la espasticidad fue observada dentro de 4 semanas, y también evaluada a las 8 y 12 semanas después de la inyección.

Las dosis de inyección en el estudio clínico son las siguientes:

Músculo	Dosis total	Número de sitios
Biceps brachii	100 – 200 Unidades	Hasta 4 sitios
Flexor digitorum profundus	15 - 50 Unidades	1-2 sitios
Flexor digitorum sublimis	15 - 50 Unidades	1-2 sitios
Flexor carpi ulnaris	10 - 50 Unidades	1-2 sitios
Flexor carpi radialis	15 - 60 Unidades	1-2 sitios

En el estudio clínico, la dosis recomendada se permitió hasta 350 360 unidades y se dividió entre músculos seleccionados.

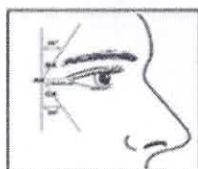
Se recomienda una aguja estéril de calibre 24-30. La longitud de la aguja debe determinarse según ubicación del músculo y profundidad. Se recomienda localizar los músculos involucrados con técnicas como guía electromiográfica o estimulación nerviosa.

Se observó una mejoría clínica de la espasticidad dentro de las 4 semanas y también se evaluó a las 8 y 12 semanas después de la inyección de NABOTA®.

Líneas del canto lateral (patas de gallo)

Las líneas del canto lateral, surgen principalmente de la actividad de los músculos orbiculares de los ojos, responsables del parpadeo y del cierre de los párpados. La contracción vigorosa del músculo orbicular de los ojos produce pliegues orientados lateral y radialmente (líneas de patas de gallo), que se originan en el canto lateral. La distribución de estas líneas radiales varía entre los pacientes.

Las inyecciones deben administrarse con la punta biselada de la aguja hacia arriba y orientada hacia fuera del ojo. Usando una aguja de calibre 30-33, inyecte 0,1 mL (4 U) de NABOTA reconstituido en 3 sitios por lado (6 puntos de inyección en total, 24 unidades en total) en el músculo orbicular de los ojos lateral. La primera inyección debe estar aproximadamente a 1,5-2,0 cm temporal al canto lateral y justo temporal al borde orbitario. Si las líneas en el canto lateral durante la sonrisa máxima están por encima y por debajo del canto lateral, inyecte según la 'Figura':



La duración del efecto de NABOTA para las líneas del canto lateral es aproximadamente de 3 meses. La seguridad y efectividad del periodo de re-administración con NABOTA no han sido evaluadas clínicamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NABOTA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U

Blefaroespasio

Reconstituir mediante dilución (consultar la tabla de dilución) e inyectar al paciente con blefaroespasio utilizando una aguja estéril de calibre 27-30 sin indicador electromiográfico. La dosis inicial recomendada para la inyección en el músculo orbicular pre-tarsal medial y lateral del párpado superior, y en el músculo orbicular pre-tarsal lateral del párpado inferior, es de 2,5U (0,1 ml por sitio de inyección). Si el blefaroespasio afecta la visión, es posible inyectar en el músculo corrugador superciliar medial y en la porción superolateral del músculo orbicular de los ojos. Si no se trata de la primera inyección, de manera consistente con la dosis total más reciente, la dosis máxima por sitio de inyección es de 5U (total de 50U).

La seguridad y eficacia de una dosis única de NABOTA se evaluaron para el blefaroespasio durante 12 semanas.

La seguridad y eficacia de NABOTA no se han establecido para el período de inyección repetida en el estudio clínico.

Hipertrofia maseterina benigna del músculo masetero

Se inyectan 0,2 mL (8 U) del producto reconstituido en 3 puntos de cada lado de los músculos maseteros bilaterales (total 6 puntos, 1,2 mL (48 U)) utilizando una aguja de calibre 30-33 (G).

Antes de la inyección, palpe el músculo masetero para marcar los bordes anterior y posterior cuando el paciente apriete los dientes.

Los bordes entre el anterior y posterior se consideran como límites para el lado izquierdo y derecho.

Considerando una línea desde el trago hasta el ángulo de la boca como borde superior y la línea de la mandíbula como borde inferior, marque una zona 1 cm dentro de cada borde.

Inyecte en 2 puntos en el borde inferior de la mandíbula y 1 punto por encima de ellos, correspondiente al vértice de un triángulo imaginario alrededor de los bultos más prominentes dentro del rectángulo imaginado por los bordes. Los puntos de inyección deben estar separados por 1 cm.

La administración debe hacerse cuidadosamente 1 cm dentro de los límites izquierdo-derecho y superior-inferior después de determinar el sitio de inyección identificando la ubicación del músculo masetero consultando la figura a continuación, considerar que la administración puede causar molestias al masticar y cambios en la expresión facial al sonreír. Tenga cuidado de evitar la inyección en los músculos alrededor de la boca.

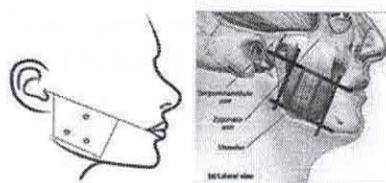


Figura del lugar de inyección de toxina botulínica para **hipertrofia benigna del músculo masetero HMB** e imagen anatómica del músculo masetero.

Técnica de preparación y dilución

Antes de la inyección, reconstituir el producto liofilizado con solución salina estéril y sin conservantes. La inyección de cloruro de sodio al 0,9% es el diluyente recomendado. Extraer la cantidad adecuada de diluyente en la jeringa de tamaño apropiado. Dado que este producto se desnaturiza por burbujeo o

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NABOTA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U

agitación violenta similar, el diluyente debe ser inyectado suavemente en el vial. Deseche el vial si el vacío no atrae el diluyente dentro vial. Registre la fecha y la hora de la reconstitución en el espacio de la etiqueta. Este producto debe ser administrado dentro de las 24 horas posteriores a la reconstitución. Durante este período, el producto reconstituido debe almacenarse en un refrigerador (2-8°C). El producto reconstituido debe ser claro, incoloro y libre de material particulado. Los productos farmacéuticos parenterales deben ser inspeccionados visualmente en busca de material particulado y decoloración antes de la administración. Debido a que este producto y el diluyente no contienen ningún conservante, un vial de este producto debe ser utilizado para un solo paciente.

Tabla 1: Tabla de dilución

Diluyente añadido (Cloruro de Sodio para inyección al 0,9%)	Dosis resultante en Unidades por 0,1 mL
1,0 mL	10,0 Unidades
2,0 mL	5,0 Unidades
4,0 mL	2,5 Unidades
8,0 mL	1,25 Unidades

Nota: Estas diluciones se calculan para un volumen de inyección de 0,1 mL. También es posible reducir o aumentar la dosis administrando un volumen de inyección mayor o menor, desde 0,05 mL (disminución del 50% de la dosis) a 0,15 mL (aumento de la dosis del 50%).

Para obtener instrucciones sobre la reconstitución del polvo para inyección, manipulación y eliminación de los viales, consulte la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Pacientes con hipersensibilidad a la toxina botulínica tipo A, o a cualquiera de los excipientes utilizados en la formulación de este producto.

Pacientes con trastornos neuromusculares conocidos (por ejemplo, miastenia gravis, síndrome de Lambert-Eaton o esclerosis lateral amiotrófica). Las enfermedades pueden exacerbarse debido a la actividad de relajación muscular de este medicamento.

Pacientes con trastornos respiratorios graves, cuando se utiliza para el tratamiento de la distonía cervical. Mujeres embarazadas, mujeres con potencial de procrear, o madres lactantes.

Pacientes con hiperactividad neurogénica del detrusor que también tienen infección aguda del tracto urinario y pacientes con anuresis aguda que no realizan de forma rutinaria una cateterización intermitente limpia, cuando se inyecta en el músculo detrusor.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Advertencias especiales

Dado que el ingrediente activo de este producto farmacéutico es la toxina tipo A de *Clostridium botulinum*, derivada de *Clostridium botulinum*, la información de esta sección debe ser completamente comprendida y las dosis recomendadas y los métodos de administración deben seguirse estrictamente. Los médicos que administren este producto deben comprender suficientemente la anatomía neuromuscular y/o orbital relevante del área tratada y cualquier alteración en la anatomía debido a procedimientos quirúrgicos previos, así como las técnicas estándar de electromiografía. Las dosis recomendadas y las frecuencias de administración no deben ser excedidas.

Este producto debe ser administrado por un profesional médico con la debida calificación y experiencia para su uso, siguiendo las dosis y frecuencia de administración recomendadas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NABOTA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U

Aquellos pacientes con historia de trastornos neurológicos subyacentes, disfagia y/o aspiración, deben ser tratados con extrema precaución. Este tipo de pacientes deben ser tratados solo si los beneficios superan los riesgos.

A. Diseminación del efecto de la toxina

Los efectos de los productos de toxina botulínica pueden propagarse desde el área de la inyección y producir síntomas adversos. Estos síntomas pueden incluir astenia, debilidad muscular generalizada, disfonía, disgracia, trastornos del habla como tartamudeo, incontinencia urinaria, dificultades respiratorias, depresión respiratoria, disfagia, neumonía por aspiración, diplopía, visión borrosa y ptosis; estas reacciones pueden ser potencialmente fatales. ~~Las dificultades para tragar y respirar pueden ser potencialmente mortales~~ y Se han reportado casos de muerte relacionados con la propagación de los efectos de la toxina. El riesgo de síntomas es probablemente mayor en niños tratados por parálisis cerebral espástica, pero también pueden ocurrir en adultos tratados por esta y otras condiciones. Se han reportado casos de estas reacciones adversas a dosis comparables a las utilizadas para tratar la distonía cervical e incluso a dosis más bajas.

Los pacientes que presentan dificultad para tragar, trastornos del habla o problemas respiratorios, deben acudir de inmediato a un centro asistencial y consular con un médico.

B. Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones graves y/o inmediatas de hipersensibilidad con otros productos de toxina botulínica. Estas reacciones incluyen anafilaxis, urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Se ha reportado un caso fatal de anafilaxis en el que se utilizó lidocaína como diluyente, y consecuentemente, el agente causal no pudo ser determinado de manera confiable. Si ocurre una reacción de este tipo, se debe interrumpir la administración adicional de este producto y se debe iniciar de inmediato la terapia médica apropiada.

C. Trastornos neuromusculares preexistentes

Individuos con enfermedades neuropáticas motoras periféricas (por ejemplo, esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía motora) o trastornos de la unión neuromuscular (por ejemplo, miastenia gravis o síndrome de Lambert-Eaton) pueden tener un mayor riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos, incluyendo disfagia grave y compromiso respiratorio, con las dosis típicas de este producto. La literatura médica publicada con otros productos de toxina botulínica ha reportado casos raros de administración de toxina botulínica a pacientes con trastornos neuromusculares conocidos o no reconocidos, donde los pacientes han mostrado hipersensibilidad grave a los efectos sistémicos de las dosis clínicas típicas. En algunos casos, la disfagia duró varios meses y se requirió la colocación de una sonda de alimentación gástrica.

D. Disfagia

La disfagia es un evento adverso comúnmente reportado después del tratamiento con toxinas botulínicas en pacientes con distonía cervical. Se han reportado casos raros de disfagia lo suficientemente grave en estos pacientes como para requerir la inserción de una sonda de alimentación gástrica. También existen informes raros de casos en los que, posterior al diagnóstico de disfagia, un paciente desarrolló neumonía por aspiración y falleció.

E. También se han reportado reacciones adversas con otros productos de toxina botulínica que involucran al sistema cardiovascular, incluyendo arritmias e infarto de miocardio, algunos con resultados fatales. Algunos de estos pacientes tenían factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NABOTA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U**

F. Durante la administración de otros productos de toxina botulínica para el tratamiento del estrabismo, se han producido hemorragias retrobulbares suficientes para comprometer la circulación retiniana debido a la penetración de la aguja en áreas circundantes a los ojos. Se recomienda que se disponga de instrumentos apropiados para descomprimir la órbita. También se han reportado penetraciones oculares (del globo ocular) por agujas. Debería estar disponible un oftalmoscopio para diagnosticar esta condición. La parálisis inducida en uno o más músculos extraoculares puede producir desorientación espacial, visión doble o apuntar mal. Cubrir el ojo afectado puede aliviar estos síntomas. Nabota no se encuentra aprobado para el tratamiento del estrabismo.

G. Blefaroespasio

La reducción del parpadeo debido a la inyección de toxina botulínica en el músculo orbicular puede llevar a la exposición corneal, defectos epiteliales persistentes y úlceras corneales, especialmente en pacientes con trastornos del nervio VII. En el uso de otros productos de toxina botulínica para el tratamiento del blefaroespasio, se ha reportado un caso de perforación corneal en un ojo afáquico que requirió un injerto corneal debido a este efecto. Debería realizarse una cuidadosa evaluación de la sensación corneal en ojos previamente operados y se debe evitar la inyección en el área del párpado inferior para reducir el riesgo de ectropión. Se debe emplear un tratamiento enérgico para cualquier defecto epitelial, lo cual puede requerir gotas protectoras, ungüento, lentes de contacto blandas terapéuticas o cierre del ojo mediante parches u otros medios. La equimosis ocurre fácilmente en los tejidos blandos de los párpados, lo cual se puede minimizar aplicando presión suave en el sitio de la inyección inmediatamente después de la misma. Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica, se debe tener precaución al tratar pacientes con riesgo de glaucoma de ángulo cerrado, incluidos aquellos con ángulos estrechos anatómicamente.

H. Falta de intercambiabilidad entre productos de toxina botulínica

Dado que las unidades de potencia de la toxina botulínica son específicas para productos individuales, no son intercambiables con otros productos de toxina botulínica. Por lo tanto, las unidades de actividad biológica de la toxina botulínica no se pueden comparar ni convertir en unidades de cualquier otro producto de toxina botulínica evaluado con otro método de ensayo específico.

I. Inyecciones en o cerca de estructuras anatómicas vulnerables

Se debe tener cuidado al inyectar en o cerca de estructuras anatómicas vulnerables. Se han reportado eventos adversos graves, incluyendo resultados fatales, en pacientes que recibieron inyecciones de toxina botulínica directamente en glándulas salivales, la región orolingual-faríngea, el esófago y el estómago (la seguridad y eficacia no han sido establecidas para las indicaciones relacionadas con estos sitios de inyección). Se ha reportado neumotórax asociado con el procedimiento de inyección después de la administración de toxina botulínica cerca del tórax. Se debe tener precaución al inyectar en proximidad al pulmón, especialmente en los ápices.

J. Efectos pulmonares de la toxina botulínica en pacientes con estado respiratorio comprometido tratados por espasticidad o por hiperactividad del detrusor asociada con una condición neurológica

En pacientes con espasticidad de miembros superiores y trastorno respiratorio, se informaron con mayor frecuencia infecciones del tracto respiratorio superior y reducción de la función pulmonar (disminución de la Capacidad Vital Forzada [CVF] $\geq 15\%$) cuando se administraron otros productos de toxina botulínica, en comparación con placebo. También se informaron reducciones de la función pulmonar (disminución de la Capacidad Vital Forzada [CVF] $\geq 15\%$) en pacientes tratados con otros productos de toxina botulínica para hiperactividad del detrusor asociada con una condición neurológica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NABOTA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U

K. Bronquitis e infecciones del tracto respiratorio superior en pacientes tratados por espasticidad, La bronquitis se reportó con mayor frecuencia como una reacción adversa en pacientes tratados por espasticidad de miembros superiores con toxina botulínica, en comparación con placebo. En pacientes con función pulmonar reducida tratados por espasticidad de miembros superiores, las infecciones del tracto respiratorio superior también se informaron con mayor frecuencia como reacciones adversas en comparación con placebo.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de NABOTA en la población pediátrica en la sección 4.1 no han sido establecidas.

Administra con atención en los siguientes pacientes

A. Pacientes bajo tratamiento con otros relajantes musculares (por ejemplo, cloruro de tubocurarina, dantroleno sódico, etc.) - La relajación muscular puede potenciarse o aumentar los riesgos de disfagia.

B. Pacientes bajo tratamiento con medicamentos con actividad de relajación muscular, por ejemplo, espectinomicina HCl, antibióticos aminoglucósidos (sulfato de gentamicina, sulfato de neomicina, etc.), antibióticos polipéptidos (sulfato de polimixina B, etc.), antibióticos tetracíclicos, antibióticos de lincomicina (lincosamidas), relajantes musculares (baclofeno, etc.), agentes anticolinérgicos (bromuro de escopolamina, clorhidrato de trihexifenidilo, etc.), benzodiacepinas y otros medicamentos similares (diazepam, etizolam, etc.), y medicamentos benzamídicos (clorhidrato de tiaprida, sulpirida, etc.) - La relajación muscular puede potenciarse o aumentar los riesgos de disfagia.

Precauciones generales

A. Este producto farmacéutico contiene albúmina, un derivado de sangre humana. Cuando un producto derivado de sangre o plasma humano se administra en el cuerpo humano, no se puede excluir completamente el potencial de enfermedades infecciosas por agentes transmisibles. Esto puede incluir agentes patógenos aún desconocidos. Para minimizar los riesgos de dicha infección por agentes transmisibles, se prestan cuidados particulares al proceso de fabricación de la albúmina, incluyendo procesos de eliminación y/o inactivación de virus, además de una cuidadosa selección de donantes y pruebas adecuadas de las unidades de donación.

B. Debido a la naturaleza de la enfermedad que se está tratando, no se pueden predecir los efectos de este producto farmacéutico sobre la capacidad para conducir o manejar máquinas.

C. Líneas glabulares

La reducción del parpadeo debido a la inyección de toxina botulínica en el músculo orbicular puede llevar a la exposición corneal, defectos epiteliales persistentes y úlceras corneales, especialmente en pacientes con trastornos del nervio facial (VII).

Se excluyeron del estudio de seguridad y eficacia de fase III aquellos pacientes con trastornos cutáneos como enfermedades cutáneas, infecciones y cicatrices en el sitio de inyección, pacientes con antecedentes de tratamiento en la parte glabular (incluyendo frente) como lifting facial e implante permanente, pacientes con antecedentes de parálisis del nervio facial o síntomas de ptosis palpebral, y pacientes cuyas líneas glabulares no pueden mejorarse satisfactoriamente con métodos físicos ya que las líneas no se aplanaron incluso usando las manos, por lo tanto, se les debe advertir. La inyección de este producto no debe usarse con frecuencia mayor a tres meses y la mínima dosis efectiva debe utilizarse.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NABOTA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U

D. Espasticidad de miembros superiores

Este medicamento es un tratamiento para la espasticidad focal que solo se ha estudiado en asociación con regímenes habituales de atención estándar, y es poco probable que sea efectivo para mejorar el rango de movimiento en una articulación afectada por una contractura fija.

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

A. Los efectos de los productos de toxina botulínica generalmente se potencian por el uso concomitante de antibióticos aminoglucósidos u otros medicamentos que interfieren con la transmisión neuromuscular, por ejemplo, relajantes musculares tipo tubocurarina. El uso concomitante de aminoglucósidos o espectinomicina está contraindicado. La polimixina, tetraciclina y lincomicina deben utilizarse cuidadosamente en pacientes inyectados con este producto.

B. Los efectos de la administración simultánea de diferentes serotipos de neurotoxina botulínica al mismo tiempo o dentro de varios meses son desconocidos. La debilidad neuromuscular excesiva puede verse exacerbada por la administración de otro producto de toxina botulínica antes de que desaparezcan los efectos de una toxina botulínica previamente administrada.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo y lactancia

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Cuando se inyectaron ratones y ratas embarazadas por vía intramuscular durante el período de organogénesis, el NOEL (Nivel de Efecto No Observado) de otra toxina botulínica fue de 4 U/kg. Dosis más altas (8 o 16 U/kg) se asociaron con reducciones en los pesos corporales fetales y/o osificación retardada. En un estudio de búsqueda de rango en conejos, la inyección diaria de 0,125 U/kg/día (días 6 a 18 de gestación) y 2 U/kg (días 6 y 13 de gestación) produjo toxicidad materna grave, abortos y/o malformaciones fetales. Dosis más altas resultaron en la muerte de las madres. El conejo parece ser una especie muy sensible a este fármaco. Se debe informar al paciente sobre los posibles riesgos, incluidos el aborto espontáneo o las malformaciones fetales que se han observado en conejos. No se sabe si la toxina botulínica se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administre este producto a una mujer lactante. No se recomienda la administración de este producto durante el embarazo o la lactancia.

Fertilidad

No existen datos adecuados sobre los efectos en la fertilidad derivados del uso de toxina botulínica tipo A en mujeres en edad fértil.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debido a la naturaleza de la enfermedad que se está tratando, no se pueden predecir los efectos de este producto farmacéutico sobre la capacidad para conducir o manejar máquinas.

Sin embargo, se aconseja a los pacientes que, si experimentan pérdida de fuerza, debilidad muscular, visión borrosa o caída de los párpados, eviten conducir un automóvil u realizar otras actividades potencialmente peligrosas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NABOTA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U

4.8 Efectos no deseados

A. General

Se han comunicado raramente efectos adversos relacionados con la diseminación de la toxina a puntos distantes del lugar de administración. Los posibles efectos adversos incluyen debilidad muscular excesiva, dificultar para tragar, neumonía por aspiración, trastornos del habla y problemas para respirar, con desenlace mortal en algunos casos.

Ha habido informes espontáneos de muerte, a veces asociada con disfagia, neumonía y/o otras debilidades significativas o anafilaxia, después del tratamiento con toxina botulínica. También ha habido raros informes de eventos adversos que involucran el sistema cardiovascular, incluyendo arritmia e infarto de miocardio, algunos con resultados fatales. No se ha establecido la relación exacta de estos eventos con la inyección de toxina botulínica. Los siguientes eventos se han informado con otras toxinas botulínicas y se desconoce la relación causal con la toxina botulínica inyectada: erupción cutánea (incluyendo eritema multiforme, urticaria y erupción psoriasiforme), prurito y reacción alérgica.

En general, las reacciones adversas ocurren dentro de la primera semana después de la inyección y, aunque generalmente son transitorias, pueden durar varios meses. El dolor localizado, la sensibilidad, los hematomas, la tracción, la hinchazón, la sensación de calor o la hipertonía en el sitio de la inyección o en los músculos adyacentes pueden estar asociados con la inyección. La debilidad local de los músculos inyectados representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica. Sin embargo, también puede ocurrir debilidad de los músculos adyacentes debido a la propagación de la toxina. Cuando se inyecta a pacientes con blefaroespasio o distonía cervical, algunos músculos distantes del sitio de inyección pueden mostrar aumento de la inestabilidad electromiográfica (variación rápida en una forma de onda) que no está asociada con debilidad clínica u otros tipos de anomalías electromiográficas.

B. Líneas glabrelares

La seguridad de este producto fue evaluada en estudios multicéntricos, comparativos, doble ciego y aleatorizados que incluyeron a 268 pacientes de entre 20 y 65 años, con líneas glabrelares moderadas a severas (grupo de prueba 135, grupo de control 133). Se observaron reacciones adversas en el 20,00% del grupo de prueba y en el 18,05% del grupo de control.

La mayoría de las reacciones adversas fueron leves y ninguna fue grave. Las reacciones adversas reportadas en más del 1% en el grupo de prueba de este medicamento, listadas en orden de frecuencia, son: ptosis (2,22%), cejas elevadas (1,48%) y vértigo (1,48%).

La Tabla 2 lista las reacciones adversas reportadas en el grupo tratado con NABOTA (N=135) y el grupo de control (N=133) de entre 20 y 65 años que fueron evaluados en el estudio aleatorizado.

Tabla 2: Incidencia de reacciones adversas al medicamento

Reacción adversa por clase de órgano sistémico	Grupo NABOTA (N=135)	Grupo control (N=133)
Desórdenes en Ojos		
Desorden de músculo extraocular	2 (1,48%)	3 (2,26%)
Ptosis de parpado	3 (2,22%)	0 (0%)
Desórdenes al sistema nervioso central		
Mareos	2 (1,48%)	0 (0%)
Dolor de cabeza	0 (0%)	1 (0,75%)
Desórdenes a la piel y tejido subcutáneo		
Prurito	1 (0,74%)	0 (0%)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NABOTA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U

Tirantez de la piel	1 (0,75%)	0 (0%)
Rostro sudoroso	0 (0%)	1 (0,75%)
Desórdenes Generales y condiciones en el sitio de administración		
Edema en el lugar de la inyección	1 (0,74%)	0 (0%)
Desórdenes gastrointestinales		
Náusea	1 (0,74%)	0 (0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Rinalgia	0 (0%)	1 (0,75%)

C. Espasticidad de la extremidad superior

En un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado activo con 197 pacientes post-ictus mayores de 18 años, con más de 6 semanas desde el inicio del ictus, se evaluó la seguridad en la espasticidad de la extremidad superior (grupo de prueba NABOTA (n=99) o grupo de control Botox (n=98)). Las reacciones adversas ocurrieron en el 19,59% (19/97, 30 casos) del grupo de prueba y en el 19,39% (19/98, 22 casos) del grupo de control.

La mayoría de las reacciones adversas fueron leves y ninguna fue grave. Las reacciones adversas reportadas en este estudio clínico fueron 3 casos en el grupo de prueba de este medicamento y 4 casos en el grupo de control. La frecuencia de las reacciones adversas reportadas en los ensayos clínicos se define de la siguiente manera: Muy Común ($\geq 1/10$); Común ($\geq 1/100$ a $<1/10$); Poco Común ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); Rara ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); Muy Rara ($<1/10.000$). Las reacciones adversas reportadas comúnmente en el tratamiento de este medicamento se enumeran a continuación: Ver tabla a continuación.

Tabla 3: Reacciones adversas reportadas en tratamiento con NABOTA

Clase de Órgano Sistémico	Común
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conectivo	Debilidad muscular (1,03%; 1 caso), Dolor en extremidad (1,03%; 1 caso), Atrofia (1,03%; 1 caso)

D. Líneas de las comisuras laterales (patas de gallo)

La seguridad de este producto se evaluó en estudios multicéntricos, comparativos, doble ciego y aleatorizados que incluyeron a 204 pacientes con líneas de comisuras laterales moderadas a severas, de entre 18 y 75 años. Se observaron eventos adversos que no estaban asociados con las líneas de las comisuras laterales en el 9,80% (20/204 pacientes, 28 casos) de los sujetos. Nueve casos fueron leves y 19 casos fueron moderados. Todos estos casos no fueron reacciones agudas y no estuvieron asociados con el tratamiento de este producto. Las reacciones adversas a medicamentos que estuvieron asociadas con las líneas de las comisuras laterales se observaron en 1 paciente (0,49%, 1 cada uno) tanto del medicamento de prueba como del medicamento de control, todos los cuales fueron leves. (Área de inyección del medicamento de prueba: prurito, área de inyección del medicamento de referencia: sensibilidad)

E. Blefaroespasio

La seguridad de este producto se evaluó en un ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con medicamento activo, que incluyó a 230 pacientes mayores de 18 años, diagnosticados con blefaroespasio esencial (grupo de prueba NABOTA (n=117) o grupo de control Botox (n=113)). Las reacciones adversas ocurrieron en el 39,32% (46/117, 76 casos) del grupo de prueba y en el 27,43%

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NABOTA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U

(31/113, 51 casos) del grupo de control. Se observaron reacciones adversas relacionadas con este medicamento en el 11,97% (14/117, 16 casos) del grupo de prueba y en el 13,27% (15/113, 18 casos) del grupo de control.

Las reacciones adversas reportadas se enumeraron por clase de sistema de órganos de la siguiente manera: Ver tabla.

Tabla 4: Reacciones adversas reportadas

Clase de Órgano Sistémico	Test grupo(n=117)	Control grupo (n=113)
Trastorno general y estado del lugar de la inyección.		
Moretones en el lugar de la inyección	6 (5,13%; 6 casos)	5 (4,42%; 5 casos)
Hinchazón en el lugar de la inyección	2 (1,71%; 2 casos)	5 (4,42%; 5 casos)
Inflamación en el lugar de la inyección.	1 (0,85%; 1 caso)	0 (0%; 0 casos)
Trastorno oftálmico		
Inflamación de los párpados	1 (0,85%; 1 caso)	1 (0,88%; 1 caso)
Aumento de la secreción lagrimal	0 (0%; 0 casos)	2 (1,77%; 2 casos)
Xeroftalmia	1 (0,85%; 1 caso)	0 (0%; 0 casos)
Ptosis	1 (0,85%; 1 caso)	0 (0%; 0 casos)
Picazón en los párpados	0 (0%; 0 casos)	1 (0,88%; 1 caso)
Sensación de cuerpo extraño en los ojos.	1 (0,85%; 1 caso)	0 (0%; 0 casos)
Trastorno lagrimal	1 (0,85%; 1 caso)	0 (0%; 0 casos)
Lagoftalmos	0 (0%; 0 casos)	1 (0,88%; 1 caso)
Trastorno de la piel y del tejido subcutáneo		
Prurito	0 (0%; 0 casos)	2 (1,77%; 2 casos)
Desorden Neurológico		
Vértigo	1 (0,85%; 1 caso)	0 (0%; 0 casos)
Desorden Respiratorio		
Disnea	0 (0%; 0 casos)	1 (0,88%; 1 caso)

F. Hipertrofia ~~masetérica~~ benigna del músculo masetero

La seguridad se evaluó en un ensayo multicéntrico, controlado con placebo, doble ciego (ensayo clínico realizado sin el conocimiento de pacientes y médicos) y aleatorizado en 180 adultos de entre 18 y 65 años que necesitaban mejorar la hipertrofia ~~masetérica~~ benigna del músculo masetero (91 personas en el grupo de prueba del medicamento, 89 personas en el grupo de control con placebo). Los eventos adversos ocurrieron en el 13,19% (12/91 personas, 21 casos) en el grupo de prueba y en el 22,47% (20/89 personas, 25 casos) en el grupo de control. Entre estos, los eventos adversos relacionados con el tratamiento con medicamentos ocurrieron en el 5,49% (5/91 personas, 6 casos) en el grupo de prueba y en el 2,25% (2/89 personas, 2 casos) en el grupo de control. Todas las reacciones adversas a medicamentos corresponden a reacciones adversas locales relacionadas con la inyección. No se informaron reacciones adversas graves a medicamentos. La tabla a continuación enumera las reacciones adversas a medicamentos reportadas por órgano del cuerpo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NABOTA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U

Tabla 5: Reacciones adversas reportadas

Clase de Órgano Sistémico	Test grupo(n=91)	Control grupo (n=89)
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conectivo		
Trastorno de masticación	5 (5,49%; 5 casos)	1 (1,12%; 1 casos)
Trastornos generales y lugar de administración		
Dolor en el lugar de la inyección	0 (0%; 0 casos)	1 (1,12%; 1 caso)
Reacción en el lugar de la inyección	1 (1,10%; 1 caso)	0 (0%; 0 casos)

4.9 Sobredosis

Los signos y síntomas de sobredosis no son evidentes inmediatamente después de la inyección. En caso de inyección accidental o ingestión oral, la persona debe ser supervisada médica durante varias semanas para detectar signos o síntomas de debilidad sistémica o parálisis muscular. Se puede usar una antitoxina en caso de conocimiento inmediato de sobredosis o administración incorrecta. La antitoxina no revertirá los efectos de debilidad muscular inducida por la toxina botulínica que ya hayan aparecido en el momento de la administración de la antitoxina.

Si los músculos de la orofaringe y el esófago se ven afectados, puede ocurrir aspiración, lo que puede llevar al desarrollo de neumonía por aspiración. Si los músculos respiratorios se paralizan o debilitan lo suficiente, puede ser necesario intubar y proporcionar respiración asistida hasta que se produzca la recuperación. El cuidado de apoyo podría implicar la necesidad de una traqueotomía y/o ventilación mecánica prolongada, además de otros cuidados de apoyo general. Estos pacientes deben ser considerados para una evaluación médica adicional y la terapia médica adecuada debe iniciarse inmediatamente, lo que puede incluir la hospitalización.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Código ATC: M03ANABOTA01 M03AX01

Mecanismo de acción

La inyección de toxina tipo A de *Clostridium botulinum* bloquea la transmisión neuromuscular al unirse a los sitios receptores en las terminales nerviosas motoras o sintomáticas, ingresando a las terminales nerviosas e inhibiendo la liberación de acetilcolina. Esta inhibición ocurre cuando la neurotoxina escinde la SNAP-25, una proteína integral para el correcto acoplamiento y liberación de acetilcolina de las vesículas situadas dentro de las terminaciones nerviosas. Cuando se inyecta intramuscularmente a dosis terapéuticas, la inyección de toxina tipo A de *Clostridium botulinum* produce una denervación química parcial del músculo, lo que resulta en una reducción localizada de la actividad muscular. Además, el músculo puede atrofiarse, puede ocurrir brotación axonal y pueden desarrollarse receptores de acetilcolina extra uniones. Hay evidencia de que puede ocurrir reinervación del músculo, revirtiendo lentamente la denervación muscular producida por la inyección de toxina tipo A de *Clostridium botulinum*.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NABOTA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U**Eficacia y seguridad clínica*Líneas glabulares*

Se llevó a cabo un ensayo clínico local multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con medicamento activo, fase III, para evaluar la eficacia y la seguridad de NABOTA en pacientes adultos para el tratamiento de las líneas glabulares moderadas a severas. Un total de 281 sujetos dieron su consentimiento informado en este estudio. De estos, 13 sujetos abandonaron durante el screening. Un total de 268 sujetos fueron aleatorizados y se les administró el medicamento de prueba o el medicamento de control. De estos, 5 sujetos abandonaron, y 263 sujetos completaron este estudio.

Un total de 268 sujetos que han realizado evaluaciones de seguridad al menos una vez se utilizaron en el análisis de seguridad. De estos, 265 sujetos se utilizaron en el análisis de FA con la excepción de 3 personas. De estos, 263 sujetos se incluyeron en la evaluación de eficacia primaria (PPS1), y dos sujetos fueron excluidos debido a la violación de la ventana de visita en la visita 3 y la administración de medicación concomitante prohibida, respectivamente. Además, 245 sujetos se incluyeron en la evaluación de eficacia secundaria (PPS2) con la excepción de 18 personas que no pudieron completar el estudio cumpliendo con el protocolo.

Los resultados del análisis de eficacia de la Fase III fueron los siguientes.

Un criterio de valoración principal en este estudio fue la evaluación del investigador para la línea glabular en el máximo fruncimiento a la semana 4 después de la dosis. En el análisis por protocolo (PP), la tasa de mejoría fue del 93,89% (IC 95%: 89,79; 97,99) en el grupo de prueba y del 88,64% (IC 95%: 83,22; 94,05) en el grupo de control. El límite inferior del intervalo de confianza unilateral del 97,5% para la diferencia de tasas de mejoría entre el grupo de prueba y el grupo de control fue de -1,53%. Así, se verificó que el grupo de prueba no era inferior al grupo de control porque el límite inferior del intervalo de confianza fue $\geq -15\%$.

En el análisis de intención de tratar (FA), la tasa de mejoría para la línea glabular en el máximo fruncimiento fue del 93,98% (IC 95%: 89,94; 98,03) en el grupo de prueba y del 88,64% (IC 95%: 83,22; 94,05) en el grupo de control. El límite inferior del intervalo de confianza unilateral del 97,5% para la diferencia de tasas de mejoría entre el grupo de prueba y el grupo de control fue de -1,41%. Este resultado fue muy similar al resultado del análisis PP.

En los resultados del análisis de criterios secundarios, se mostraron diferencias significativas en comparación con la pre-administración en cada visita, y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de prueba y el grupo de control. Los criterios secundarios en este estudio fueron los siguientes: Tasas de Mejoría para la Severidad de la Línea Glabular en el Máximo Fruncimiento a las Semanas 8, 12 y 16 post-dosis, Tasas de Mejoría de la Evaluación del Investigador para la Severidad de la Línea Glabular en Reposo a las Semanas 4, 8, 12 y 16 post-dosis, Tasas de Mejoría de la Evaluación Fotográfica de la Severidad de la Línea Glabular en el Máximo Fruncimiento y en Reposo por un Investigador Externo, Tasas de Mejoría de la Evaluación del Sujeto para la Severidad de la Línea Glabular y la Investigación sobre la Satisfacción del Sujeto. El análisis FA también mostró resultados similares.

En los resultados del análisis de seguridad, la incidencia de eventos adversos fue del 20,00% (27/135 personas, 44 casos) y del 18,05% (24/133 personas, 36 casos) respectivamente en el grupo de prueba y el grupo de control, y se produjeron un total de 80 casos de eventos adversos ($p=0,6835$). La incidencia de reacciones adversas a medicamentos fue del 5,93% (8/135 personas, 10 casos) y del 4,51% (6/133 personas, 8 casos) respectivamente en el grupo de prueba y el grupo de control. En otras palabras, se produjeron un total de 18 casos de reacciones adversas a medicamentos, y no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos ($p=0,6028$). Los eventos adversos graves aparecieron en 1 caso del grupo de control (1/133 personas, 0,75%), y no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos ($p=0,4963$). No hubo reacciones adversas graves a medicamentos en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NABOTA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U

ambos grupos. Como resultado, la incidencia de eventos adversos en el grupo de prueba y el grupo de control fue muy similar. El tipo de eventos adversos que aparecieron fue un poco diferente entre los dos grupos, pero la mayoría ya eran conocidos. Un análisis de los datos de seguridad en la prueba de laboratorio, los signos vitales y el examen físico mostró que no hubo una diferencia significativa entre los dos grupos de tratamiento en la mayoría de los ítems. Hubo pequeñas diferencias en algunos de los ítems, pero no fue una variación clínicamente significativa. En el resultado de la prueba de anticuerpos para la toxina tipo A de botulismo, no hubo ningún sujeto que tuviera anticuerpos en la visita 1, y no se formaron anticuerpos en ningún sujeto después de 16 semanas.

Para concluir, se confirmó que la Inyección de NABOTA fue similar al medicamento de control en términos de seguridad y eficacia en la Fase III. No hubo información de seguridad que indicara que se requiriera un cuidado especial.

Mediante este estudio, se verificó que la Inyección de NABOTA no era inferior al medicamento de control en sujetos con línea glabelar. En términos de incidencia de eventos adversos y reacciones adversas a medicamentos, la Inyección de NABOTA fue similar al control. En conclusión, se consideró que la Inyección de NABOTA podría ser utilizada de manera efectiva y segura, al igual que el medicamento de control.

Espasticidad Focal de la Extremidad Superior

Se llevó a cabo un estudio comparativo de fase 3 para demostrar que el tratamiento con NABOTA® no era clínicamente inferior al control activo (Toxina Botulínica A). Este producto y el comparador se inyectaron por vía intramuscular una vez, hasta una dosis máxima de 350 unidades.

Un total de 197 sujetos fueron inscritos y asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento con el control activo (toxina botulínica A) (n=98) o al grupo de tratamiento con NABOTA® (n=99).

La variable principal de evaluación de eficacia, los cambios en los valores de tensión muscular del flexor de la muñeca según la Escala Modificada de Ashworth (MAS), fue evaluada por el investigador 4 semanas después de la administración de NABOTA® y el control activo. El resultado del criterio de valoración de eficacia principal evaluó que el cambio de MAS a la semana 4 fue de $-1,44 \pm 0,72$ en el grupo de tratamiento con NABOTA® y de $-1,46 \pm 0,77$ en el grupo de control.

En ambos casos, el límite superior del intervalo de confianza unilateral del 97,5% fue inferior al valor reconocido como clínicamente no inferior en el protocolo del estudio clínico. Por lo tanto, se confirmó que el medicamento del estudio no era inferior al comparador.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo experimental y el grupo de control en el criterio de valoración de eficacia secundario de cambio de MAS en la tensión muscular del flexor de la muñeca, el flexor del codo, el flexor de los dedos y el flexor del pulgar, la tasa de eficacia en cada uno de estos sitios, el cambio en la Escala de Evaluación de la Discapacidad (DAS) y la evaluación global realizada por el investigador.

Líneas del Canto Lateral (Patas de Gallo)

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con fármaco activo, de fase II/III para evaluar la eficacia y la seguridad de NABOTA en el tratamiento de las líneas del canto lateral en comparación con el control activo (Botox®). El diseño del ensayo clínico preveía que el estudio de fase III se llevara a cabo después de evaluar la eficacia y la seguridad del producto en investigación (IP) a la semana 4 después de la administración en el estudio de fase II.

Para los 203 sujetos incluidos en el PPS1 (conjunto de análisis principal) para la evaluación de la eficacia primaria y en el FAS, las tasas de mejora de las líneas del canto lateral al sonreír al máximo, basadas en la evaluación del investigador a la semana 4 después de la administración del IP en comparación con antes de la administración, fueron del 65,02% (132/203 sujetos) en los sitios de inyección para NABOTA® y del 62,56% (127/203 sujetos) en los sitios de inyección para Botox®. Dado que la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NABOTA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U

diferencia en la tasa de mejora de las líneas del canto lateral entre los dos sitios de inyección (NABOTA® – Botox®) y el intervalo de confianza bilateral del 95% fue del 2,46% [-0,91%; 5,83%], y el límite inferior del intervalo de confianza bilateral del 95% fue de -0,91%, que fue mayor que el margen de no inferioridad de -15%, se determinó que el efecto de NABOTA® no era inferior al de Botox®.

En consecuencia, se demostró que NABOTA® era eficaz en la mejora de las líneas del canto lateral en pacientes adultos con líneas del canto lateral de moderadas a severas y se confirmó que es un medicamento que se puede utilizar de manera segura.

Blefaroespasmo

Se llevó a cabo un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con fármaco activo, de fase II/III para evaluar la seguridad y la eficacia de NABOTA en comparación con el control activo (Botox®) en el tratamiento del blefaroespasmo esencial. Este estudio fue diseñado para llevar a cabo el estudio de fase III después de evaluar la eficacia y la seguridad del IP a la semana 4 después de la administración en el estudio de fase II.

El criterio de valoración principal se evaluó en función de la proporción de pacientes que tuvieron al menos una mejora de 1 punto en comparación con antes de la administración en la severidad de los espasmos evaluados mediante la escala de Scott a la semana 4 después de la administración.

Para evaluar la no inferioridad, un total de 208 sujetos (grupo de prueba: 105 sujetos, grupo de control: 103 sujetos) completaron el paso 2 (estudio de fase III). En los estudios de características demográficas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ningún parámetro y no se identificó ningún desequilibrio.

Como resultado del análisis de los criterios de valoración de eficacia primaria, la proporción de sujetos que mostraron al menos una mejora de 1 punto en la escala de Scott a la semana 4 después de la administración fue del 96,15% y del 96,12% en el grupo de prueba y el grupo de control, respectivamente. En conclusión, el resultado muestra que ambos grupos tuvieron una alta mejora en al menos el 95% de los sujetos, demostrando la no inferioridad de NABOTA en comparación con el comparador.

Hipertrofia benigna del músculo masetero

Se realizaron ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo de fase II y III para evaluar la eficacia y seguridad de NABOTA en el tratamiento de la hipertrofia benigna del músculo masetero. El estudio de fase II se llevó a cabo para determinar una dosis efectiva de NABOTA para mejorar la hipertrofia del músculo masetero (HMM) después de la administración y determinar su seguridad en adultos que necesitan mejorar la hipertrofia masetera benigna del músculo masetero. El estudio de fase III consistió en estudios principales y extendidos para evaluar la seguridad y eficacia de NABOTA en el tratamiento.

Se determinó que las dosis de 48 U y superiores (72 U y 96 U), mostrando ≥50% de satisfacción desde la semana 4 hasta la semana 16 en el estudio previo de fase II, tenían un efecto clínicamente significativo en la reducción de los músculos maseteros en sujetos con hipertrofia masetera benigna del músculo masetero. No se identificaron preocupaciones particulares en términos de seguridad (por ejemplo, AEs) en ninguno de los grupos de dosis de NABOTA®, lo que indica que no hay diferencia en la seguridad según la dosis.

En el estudio de fase III, un total de 180 sujetos (grupo NABOTA: 90, grupo placebo: 90) fueron inscritos y aleatorizados en el estudio principal (fase doble ciego, 24 semanas). De los 180 sujetos aleatorizados en total, un total de 174 sujetos (grupo NABOTA: 87, grupo placebo: 87) completaron el estudio principal, de los cuales un total de 114 sujetos (grupo NABOTA-NABOTA [en adelante grupo de estudio]: 48, grupo Placebo-NABOTA [en adelante grupo de control]: 66) se inscribieron en el estudio de extensión con etiqueta abierta (fase de 24 semanas), y 3 sujetos (3 del grupo de estudio: retiro por

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NABOTA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U

consentimiento del sujeto) abandonaron el estudio. Por lo tanto, un total de 111 sujetos (grupo de estudio: 45, grupo de control: 66) completaron el estudio de extensión con etiqueta abierta (OLE). Cuando se evaluó la eficacia de NABOTA® en la reducción del grosor bilateral del músculo masetero en adultos que necesitaban mejorar la hipertrofia ~~masetera~~ benigna **del músculo masetero** (mandíbula cuadrada), el cambio promedio/porcentaje de cambios en el grosor bilateral del músculo masetero en la máxima contracción y en reposo, el cambio porcentual en el volumen de la parte inferior de la cara, la satisfacción general del sujeto y las proporciones de sujetos con MMHS y MMHS-S ≤ 3 en todos los puntos de medición mostraron una tendencia similar de mejora después del tratamiento inicial con NABOTA®, y la mejora fue mayor en los sujetos que recibieron el segundo tratamiento con NABOTA® en comparación con el primero. Además, el efecto del fármaco de estudio (NABOTA®) continuó hasta aproximadamente la semana 24 en los sujetos que recibieron el primer tratamiento con NABOTA®. En términos de seguridad, todos los ADR reportados fueron AEs locales relacionados con la inyección y fueron previsibles, por lo que no se observaron hallazgos inusuales.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Características generales de la sustancia activa

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

No se espera que la toxina botulínica tipo A esté presente en la sangre periférica en niveles medibles después de la administración intramuscular o intradérmica en las dosis recomendadas. Las cantidades recomendadas de neurotoxina administradas en cada sesión de tratamiento no se espera que produzcan efectos clínicos sistémicos o distantes evidentes, como debilidad muscular, en pacientes sin otra disfunción neuromuscular. Sin embargo, en los estudios farmacocinéticos reportados, se han demostrado efectos sistémicos subclínicos mediante electromiografía de fibra única después de dosis intramusculares de toxinas botulínicas suficientes para producir debilidad muscular local clínicamente observable.

5.3 Datos de seguridad preclínica

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico.

Toxicidad en animales

En un estudio de otro producto de toxina botulínica para evaluar la administración peri-vesical inadvertida, se observaron cálculos en la vejiga en 1 de 4 monos machos que recibieron un total de 6,8 U/kg divididas en la uretra prostática y el recto proximal (administración única). No se observaron cálculos en la vejiga en monos machos o hembras después de la inyección de hasta 36 U/kg (~12 veces la dosis humana de NABOTA) directamente en la vejiga como inyección única o en 4 dosis repetidas, ni en ratas hembras después de una inyección única de hasta 100 U/kg (~33 veces la dosis humana de NABOTA).

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

~~Albúmina sérica humana~~

~~Cloruro de sodio~~ **De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NABOTA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse con otros productos medicinales.

Dado que las unidades de potencia de la toxina botulínica son específicas para cada producto individual, no son intercambiables con otras toxinas botulínicas. Por lo tanto, las unidades de actividad biológica de la toxina botulínica no se pueden comparar ni convertir en unidades de ningún otro producto de toxina botulínica evaluado con otro método de ensayo específico.

6.3 Vida útil

~~36 meses desde la fecha de fabricación.~~

~~Después de la reconstitución, se ha demostrado estabilidad durante 24 horas a 2°C - 8°C.~~

De acuerdo al último período de eficacia aprobado en el registro sanitario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Los viales sin abrir de este producto deben almacenarse en refrigeración (2-8°C). El producto reconstituido puede almacenarse en refrigeración (2-8°C) hasta por 24 horas después de la reconstitución. No utilizar después de la fecha de caducidad indicada en el vial. Administrar la inyección de NABOTA dentro de las 24 horas posteriores a la reconstitución; durante este período, la inyección de NABOTA debe mantenerse en refrigeración (2° a 8°C) y no debe congelarse. La inyección reconstituida de NABOTA debe ser clara, incolora, transparente y libre de partículas.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

NABOTA ~~Inyección~~, se suministra en un vial de un solo uso con 100 Unidades.

Es un polvo blanco a amarillento para inyección en un vial incoloro y transparente.

Debería convertirse en un líquido claro, incoloro y transparente al disolverse en el diluyente (solución salina fisiológica).

6.6 Precauciones especiales para la eliminación y otros procedimientos de manejo

Técnica de preparación y dilución

Antes de la inyección, reconstituya el producto liofilizado con una solución salina estéril y sin conservantes. Se recomienda la inyección de cloruro de sodio al 0,9% como diluyente. Extraiga la cantidad adecuada de diluyente en la jeringa del tamaño correspondiente. Dado que este producto se desnaturaliza por agitación violenta como la agitación burbujeante, el diluyente debe inyectarse suavemente en el vial. Deseche el vial si no se forma un vacío queatraiga el diluyente hacia el vial. Registre la fecha y hora de reconstitución en el espacio de la etiqueta. Este producto debe administrarse dentro de las 24 horas posteriores a la reconstitución. Durante este período, el producto reconstituido debe almacenarse en refrigeración (2-8°C). El producto reconstituido debe ser claro, incoloro y libre de partículas. Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración. Debido a que este producto y el diluyente no contienen conservantes, un vial de este producto debe usarse para un solo paciente.

Eliminación

Para su eliminación segura, todos los viales, incluidos los vencidos, o los equipos en contacto directo con el medicamento deben desecharse como residuos médicos. Si se requiere inactivación (por ejemplo, derrames), se recomienda el uso de una solución diluida de hipoclorito (0,5% o 1%) antes de desecharlo como residuo médico.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NABOTA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U**

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe desecharse de acuerdo con los requisitos locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fabricado por

Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd.

35-14, Jeyakgongdan 4-Gil, Hyangnam-Eup, Hwaseong-Si, Gyeonggi-Do, República de Corea

Titular del registro sanitario

Torregal Chile S.p.A.

Av La Dehesa N° 1201 of N° 502, Lo Barnechea, Santiago

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

No aplicable

9. FECHA DE PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

No aplicable

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TENABOTAT

No aplicable

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NABOTA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

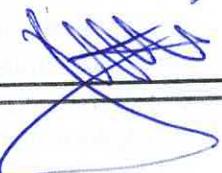
NABOTA

Polvo para solución inyectable

100 Unidades

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
 AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
 SECCIÓN REGISTRO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

14 OCT 2025

Firma Profesional **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Toxina botulínica* tipo A, 100 Unidades/vial.

* derivada de *Clostridium botulinum*

Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables de un producto a otro.

Para una lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable

4. DATOS CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Líneas de glabella

Mejora temporal en la apariencia de las líneas glabulares moderadas a severas (líneas verticales entre las cejas) asociadas con las actividades del músculo corrugador y/o procero, en adultos de 20 a 65 años.

Espasticidad focal del miembro superior

Espasticidad del miembro superior asociada con accidente cerebrovascular en adultos mayores de 18 años.

Hipertrofia benigna del músculo masetero (mandíbula cuadrada)

Mejora temporal en la apariencia de la mandíbula, posterior a un diagnóstico de hipertrofia benigna del músculo masetero (mandíbula cuadrada) marcada a muy marcada en adultos de 18 a 65 años.

Líneas del canto lateral (patas de gallo)

Mejora temporal en la apariencia de las líneas del canto lateral moderadas (patas de gallo) asociadas con las actividades del músculo orbicular de los ojos, en adultos de 18 a 65 años.

Blefaroespasmo**Blefaroespasmo esencial benigno en adultos mayores de 18 años.****4.2 Posología y método de administración****Posología**

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NABOTA en niños y adolescentes menores de 20 años para la mejora de las líneas glabulares.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NABOTA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U

Método de Administración

Líneas de glabela

Reconstituir diluyendo con solución salina estéril y sin conservantes para obtener un total de 100 U/2,5 mL (4 U/0,1 mL) utilizando una aguja estéril de calibre 30, inyecte una dosis de 0,1 mL en cada uno de los 5 lugares de inyección: 2 inyecciones en cada músculo corrugador y 1 inyección en el músculo *procerus* para una dosis total de 20 Unidades. Para reducir la complicación de la *ptosis*, Las inyecciones cerca del músculo elevador del párpado superior deben evitarse, especialmente en pacientes con complejos depresores de cejas más grandes (depresor *supercilii*). Las inyecciones en el músculo corrugador interno y en el centro de la ceja deben colocarse al menos 1 cm por encima de la cresta ósea supraorbitaria.

Se debe prestar especial atención para evitar la inyección de este producto en el vaso sanguíneo. El pulgar o el dedo índice debe colocarse firmemente debajo del borde orbital para evitar la extravasación por debajo del borde orbital. La aguja debe orientarse superior y medialmente durante la inyección, debe prestarse gran cuidado y atención para inyectar el volumen exacto.

Figura 1:



Las líneas faciales glabiales surgen de la actividad del músculo corrugador y del músculo orbicular de los ojos. Estos músculos mueven la ceja medialmente, y el músculo *procerus* y el músculo depresor *supercilii* tiran de la ceja hacia abajo. Esto crea un ceño fruncido o “frente fruncida”. La ubicación, tamaño y uso de estos músculos varían notablemente entre los individuos.

Una dosis efectiva para las líneas faciales está determinada por la observación bruta de la capacidad del paciente para activar los músculos superficiales inyectados. Cada tratamiento dura aproximadamente de tres a cuatro meses. No se recomienda la inyección más frecuente de este producto porque la seguridad y eficacia no están establecidas.

Normalmente, las dosis iniciales de toxina botulínica inducen la denervación química de los músculos inyectados uno a dos días después de la inyección, aumentando en intensidad durante la primera semana.

Espasticidad focal del miembro superior

La dosis exacta y el número de lugares de inyección se pueden adaptar al individuo según el tamaño, número y ubicación de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de músculos locales debilidad y la respuesta del paciente al tratamiento previo. La mejoría clínica de la espasticidad fue observada dentro de 4 semanas, y también evaluada a las 8 y 12 semanas después de la inyección.

Las dosis de inyección en el estudio clínico son las siguientes:

Músculo	Dosis total	Número de sitios
Biceps brachii	100 – 200 Unidades	Hasta 4 sitios
Flexor digitorum profundus	15 - 50 Unidades	1-2 sitios
Flexor digitorum sublimis	15 - 50 Unidades	1-2 sitios

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NABOTA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U

Flexor carpi ulnaris	10 - 50 Unidades	1-2 sitios
Flexor carpi radialis	15 - 60 Unidades	1-2 sitios

En el estudio clínico, la dosis recomendada se permitió hasta 350 unidades y se dividió entre músculos seleccionados.

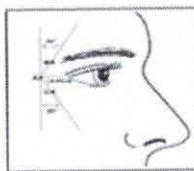
Se recomienda una aguja estéril de calibre 24-30. La longitud de la aguja debe determinarse según ubicación del músculo y profundidad. Se recomienda localizar los músculos involucrados con técnicas como guía electromiográfica o estimulación nerviosa.

Se observó una mejoría clínica de la espasticidad dentro de las 4 semanas y también se evaluó a las 8 y 12 semanas después de la inyección de NABOTA®.

Líneas del canto lateral (patas de gallo)

Las líneas del canto lateral, surgen principalmente de la actividad de los músculos orbiculares de los ojos, responsables del parpadeo y del cierre de los párpados. La contracción vigorosa del músculo orbicular de los ojos produce pliegues orientados lateral y radialmente (líneas de patas de gallo), que se originan en el canto lateral. La distribución de estas líneas radiales varía entre los pacientes.

Las inyecciones deben administrarse con la punta biselada de la aguja hacia arriba y orientada hacia fuera del ojo. Usando una aguja de calibre 30-33, inyecte 0,1 mL (4 U) de NABOTA reconstituido en 3 sitios por lado (6 puntos de inyección en total, 24 unidades en total) en el músculo orbicular de los ojos lateral. La primera inyección debe estar aproximadamente a 1,5-2,0 cm temporal al canto lateral y justo temporal al borde orbitario. Si las líneas en el canto lateral durante la sonrisa máxima están por encima y por debajo del canto lateral, inyecte según la 'Figura':



La duración del efecto de NABOTA para las líneas del canto lateral es aproximadamente de 3 meses. La seguridad y efectividad del periodo de re-administración con NABOTA no han sido evaluadas clínicamente.

Blefaroespasmo

Reconstituir mediante dilución (consultar la tabla de dilución) e inyectar al paciente con blefaroespasmo utilizando una aguja estéril de calibre 27-30 sin indicador electromiográfico. La dosis inicial recomendada para la inyección en el músculo orbicular pre-tarsal medial y lateral del párpado superior, y en el músculo orbicular pre-tarsal lateral del párpado inferior, es de 1,25 U a 2,5 U (0,05 mL a 0,1 mL por sitio de inyección).

Si el blefaroespasmo afecta la visión, es posible inyectar en el músculo corrugador superciliar medial y en la porción superolateral del músculo orbicular de los ojos. Si no se trata de la primera inyección, de manera consistente con la dosis total más reciente, la dosis máxima por sitio de inyección es de 5 U (total de 50 U).

La seguridad y eficacia de una dosis única de NABOTA se evaluaron para el blefaroespasmo durante 12 semanas.

La seguridad y eficacia de NABOTA no se han establecido para el periodo de inyección repetida en el estudio clínico.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NABOTA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U

Hipertrofia benigna del músculo masetero

Se inyectan 0,2 mL (8 U) del producto reconstituido en 3 puntos de cada lado de los músculos maseteros bilaterales (total 6 puntos, 1,2 mL (48 U)) utilizando una aguja de calibre 30-33 (G).

Antes de la inyección, palpe el músculo masetero para marcar los bordes anterior y posterior cuando el paciente apriete los dientes.

Los bordes entre el anterior y posterior se consideran como límites para el lado izquierdo y derecho.

Considerando una línea desde el trago hasta el ángulo de la boca como borde superior y la línea de la mandíbula como borde inferior, marque una zona 1 cm dentro de cada borde.

Inyecte en 2 puntos en el borde inferior de la mandíbula y 1 punto por encima de ellos, correspondiente al vértice de un triángulo imaginario alrededor de los bultos más prominentes dentro del rectángulo imaginado por los bordes. Los puntos de inyección deben estar separados por 1 cm.

La administración debe hacerse cuidadosamente 1 cm dentro de los límites izquierdo-derecho y superior-inferior después de determinar el sitio de inyección identificando la ubicación del músculo masetero consultando la figura a continuación, considerar que la administración puede causar molestias al masticar y cambios en la expresión facial al sonreír. Tenga cuidado de evitar la inyección en los músculos alrededor de la boca.

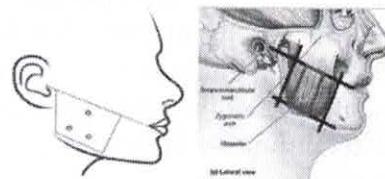


Figura del lugar de inyección de toxina botulínica para hipertrofia benigna del músculo masetero e imagen anatómica del músculo masetero.

Técnica de preparación y dilución

Antes de la inyección, reconstituir el producto liofilizado con solución salina estéril y sin conservantes. La inyección de cloruro de sodio al 0,9% es el diluyente recomendado. Extraer la cantidad adecuada de diluyente en la jeringa de tamaño apropiado. Dado que este producto se desnaturaliza por burbujeo o agitación violenta similar, el diluyente debe ser inyectado suavemente en el vial. Deseche el vial si el vacío no atrae el diluyente dentro vial. Registre la fecha y la hora de la reconstitución en el espacio de la etiqueta. Este producto debe ser administrado dentro de las 24 horas posteriores a la reconstitución. Durante este período, el producto reconstituido debe almacenarse en un refrigerador (2-8°C). El producto reconstituido debe ser claro, incoloro y libre de material particulado. Los productos farmacéuticos parenterales deben ser inspeccionados visualmente en busca de material particulado y decoloración antes de la administración. Debido a que este producto y el diluyente no contienen ningún conservante, un vial de este producto debe ser utilizado para un solo paciente.

Tabla 1: Tabla de dilución

Diluyente añadido (Cloruro de Sodio para inyección al 0,9%)	Dosis resultante en Unidades por 0,1 mL
1,0 mL	10,0 Unidades
2,0 mL	5,0 Unidades
4,0 mL	2,5 Unidades
8,0 mL	1,25 Unidades

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NABOTA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U**

Nota: Estas diluciones se calculan para un volumen de inyección de 0,1 mL. También es posible reducir o aumentar la dosis administrando un volumen de inyección mayor o menor, desde 0,05 mL (disminución del 50% de la dosis) a 0,15 mL (aumento de la dosis del 50%).

Para obtener instrucciones sobre la reconstitución del polvo para inyección, manipulación y eliminación de los viales, consulte la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Pacientes con hipersensibilidad a la toxina botulínica tipo A, o a cualquiera de los excipientes utilizados en la formulación de este producto.

Pacientes con trastornos neuromusculares conocidos (por ejemplo, miastenia gravis, síndrome de Lambert-Eaton o esclerosis lateral amiotrófica). Las enfermedades pueden exacerbarse debido a la actividad de relajación muscular de este medicamento.

Pacientes con trastornos respiratorios graves, cuando se utiliza para el tratamiento de la distonía cervical.

Mujeres embarazadas, mujeres con potencial de procrear, o madres lactantes.

Pacientes con hiperactividad neurogénica del detrusor que también tienen infección aguda del tracto urinario y pacientes con anuresis aguda que no realizan de forma rutinaria una cateterización intermitente limpia, cuando se inyecta en el músculo detrusor.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso*Advertencias especiales*

Dado que el ingrediente activo de este producto farmacéutico es la toxina tipo A de *Clostridium botulinum*, derivada de *Clostridium botulinum*, la información de esta sección debe ser completamente comprendida y las dosis recomendadas y los métodos de administración deben seguirse estrictamente. Los médicos que administren este producto deben comprender suficientemente la anatomía neuromuscular y/o orbital relevante del área tratada y cualquier alteración en la anatomía debido a procedimientos quirúrgicos previos, así como las técnicas estándar de electromiografía. Las dosis recomendadas y las frecuencias de administración no deben ser excedidas.

Este producto debe ser administrado por un profesional médico con la debida calificación y experiencia para su uso, siguiendo las dosis y frecuencia de administración recomendadas.

Aquellos pacientes con historia de trastornos neurológicos subyacentes, disfagia y/o aspiración, deben ser tratados con extrema precaución. Este tipo de pacientes deben ser tratados solo si los beneficios superan los riesgos.

A. Diseminación del efecto de la toxina

Los efectos de los productos de toxina botulínica pueden propagarse desde el área de la inyección y producir síntomas adversos. Estos síntomas pueden incluir astenia, debilidad muscular generalizada, disfonía, disartria, trastornos del habla como tartamudeo, incontinencia urinaria, dificultades respiratorias, depresión respiratoria, disfagia, neumonía por aspiración, diplopía, visión borrosa y ptosis; estas reacciones pueden ser potencialmente fatales. Se han reportado casos de muerte relacionados con la propagación de los efectos de la toxina. El riesgo de síntomas es probablemente mayor en niños tratados por parálisis cerebral espástica, pero también pueden ocurrir en adultos tratados por esta y otras condiciones. Se han reportado casos de estas reacciones adversas a dosis comparables a las utilizadas para tratar la distonía cervical e incluso a dosis más bajas.

Los pacientes que presentan dificultad para tragar, trastornos del habla o problemas respiratorios, deben acudir de inmediato a un centro asistencial y consultar con un médico.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NABOTA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U

B. Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones graves y/o inmediatas de hipersensibilidad con otros productos de toxina botulínica. Estas reacciones incluyen anafilaxis, urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Se ha reportado un caso fatal de anafilaxis en el que se utilizó lidocaína como diluyente, y consecuentemente, el agente causal no pudo ser determinado de manera confiable. Si ocurre una reacción de este tipo, se debe interrumpir la administración adicional de este producto y se debe iniciar de inmediato la terapia médica apropiada.

C. Trastornos neuromusculares preexistentes

Individuos con enfermedades neuropáticas motoras periféricas (por ejemplo, esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía motora) o trastornos de la unión neuromuscular (por ejemplo, miastenia gravis o síndrome de Lambert-Eaton) pueden tener un mayor riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos, incluyendo disfagia grave y compromiso respiratorio, con las dosis típicas de este producto. La literatura médica publicada con otros productos de toxina botulínica ha reportado casos raros de administración de toxina botulínica a pacientes con trastornos neuromusculares conocidos o no reconocidos, donde los pacientes han mostrado hipersensibilidad grave a los efectos sistémicos de las dosis clínicas típicas. En algunos casos, la disfagia duró varios meses y se requirió la colocación de una sonda de alimentación gástrica.

D. Disfagia

La disfagia es un evento adverso comúnmente reportado después del tratamiento con toxinas botulínicas en pacientes con distonía cervical. Se han reportado casos raros de disfagia lo suficientemente grave en estos pacientes como para requerir la inserción de una sonda de alimentación gástrica. También existen informes raros de casos en los que, posterior al diagnóstico de disfagia, un paciente desarrolló neumonía por aspiración y falleció.

E. También se han reportado reacciones adversas con otros productos de toxina botulínica que involucran al sistema cardiovascular, incluyendo arritmias e infarto de miocardio, algunos con resultados fatales. Algunos de estos pacientes tenían factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular.

F. Durante la administración de otros productos de toxina botulínica para el tratamiento del estrabismo, se han producido hemorragias retrobulbares suficientes para comprometer la circulación retiniana debido a la penetración de la aguja en áreas circundantes a los ojos. Se recomienda que se disponga de instrumentos apropiados para descomprimir la órbita. También se han reportado penetraciones oculares (del globo ocular) por agujas. Debería estar disponible un oftalmoscopio para diagnosticar esta condición. La parálisis inducida en uno o más músculos extraoculares puede producir desorientación espacial, visión doble o apuntar mal. Cubrir el ojo afectado puede aliviar estos síntomas. Nabota no se encuentra aprobado para el tratamiento del estrabismo.

G. Blefaroespasio

La reducción del parpadeo debido a la inyección de toxina botulínica en el músculo orbicular puede llevar a la exposición corneal, defectos epiteliales persistentes y úlceras corneales, especialmente en pacientes con trastornos del nervio VII. En el uso de otros productos de toxina botulínica para el tratamiento del blefaroespasio, se ha reportado un caso de perforación corneal en un ojo afáquico que requirió un injerto corneal debido a este efecto. Debería realizarse una cuidadosa evaluación de la sensación corneal en ojos previamente operados y se debe evitar la inyección en el área del párpado inferior para reducir el riesgo de ectropión. Se debe emplear un tratamiento enérgico para cualquier defecto epitelial, lo cual puede requerir gotas protectoras, ungüento, lentes de contacto blandas terapéuticas o cierre del ojo mediante

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NABOTA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U

parches u otros medios. La equimosis ocurre fácilmente en los tejidos blandos de los párpados, lo cual se puede minimizar aplicando presión suave en el sitio de la inyección inmediatamente después de la misma. Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica, se debe tener precaución al tratar pacientes con riesgo de glaucoma de ángulo cerrado, incluidos aquellos con ángulos estrechos anatómicamente.

H. Falta de intercambiabilidad entre productos de toxina botulínica

Dado que las unidades de potencia de la toxina botulínica son específicas para productos individuales, no son intercambiables con otros productos de toxina botulínica. Por lo tanto, las unidades de actividad biológica de la toxina botulínica no se pueden comparar ni convertir en unidades de cualquier otro producto de toxina botulínica evaluado con otro método de ensayo específico.

I. Inyecciones en o cerca de estructuras anatómicas vulnerables

Se debe tener cuidado al inyectar en o cerca de estructuras anatómicas vulnerables. Se han reportado eventos adversos graves, incluyendo resultados fatales, en pacientes que recibieron inyecciones de toxina botulínica directamente en glándulas salivales, la región orolingual-faríngea, el esófago y el estómago (la seguridad y eficacia no han sido establecidas para las indicaciones relacionadas con estos sitios de inyección). Se ha reportado neumotórax asociado con el procedimiento de inyección después de la administración de toxina botulínica cerca del tórax. Se debe tener precaución al inyectar en proximidad al pulmón, especialmente en los ápices.

J. Efectos pulmonares de la toxina botulínica en pacientes con estado respiratorio comprometido tratados por espasticidad o por hiperactividad del detrusor asociada con una condición neurológica

En pacientes con espasticidad de miembros superiores y trastorno respiratorio, se informaron con mayor frecuencia infecciones del tracto respiratorio superior y reducción de la función pulmonar (disminución de la Capacidad Vital Forzada [CVF] $\geq 15\%$) cuando se administraron otros productos de toxina botulínica, en comparación con placebo. También se informaron reducciones de la función pulmonar (disminución de la Capacidad Vital Forzada [CVF] $\geq 15\%$) en pacientes tratados con otros productos de toxina botulínica para hiperactividad del detrusor asociada con una condición neurológica.

K. Bronquitis e infecciones del tracto respiratorio superior en pacientes tratados por espasticidad, La bronquitis se reportó con mayor frecuencia como una reacción adversa en pacientes tratados por espasticidad de miembros superiores con toxina botulínica, en comparación con placebo. En pacientes con función pulmonar reducida tratados por espasticidad de miembros superiores, las infecciones del tracto respiratorio superior también se informaron con mayor frecuencia como reacciones adversas en comparación con placebo.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de NABOTA en la población pediátrica en la sección 4.1 no han sido establecidas.

Administra con atención en los siguientes pacientes

A. Pacientes bajo tratamiento con otros relajantes musculares (por ejemplo, cloruro de tubocurarina, dantroleno sódico, etc.) - La relajación muscular puede potenciarse o aumentar los riesgos de disfagia.

B. Pacientes bajo tratamiento con medicamentos con actividad de relajación muscular, por ejemplo, espectinomicina HCl, antibióticos aminoglucósidos (sulfato de gentamicina, sulfato de neomicina, etc.), antibióticos polipéptidos (sulfato de polimixina B, etc.), antibióticos tetracíclicos, antibióticos de lincomicina (lincosamidas), relajantes musculares (baclofeno, etc.), agentes anticolinérgicos (bromuro de escopolamina, clorhidrato de trihexifenidilo, etc.), benzodiacepinas y otros medicamentos similares

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NABOTA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U**

(diazepam, etizolam, etc.), y medicamentos benzamídicos (clorhidrato de tiaprida, sulpirida, etc.) - La relajación muscular puede potenciarse o aumentar los riesgos de disfagia.

Precauciones generales

A. Este producto farmacéutico contiene albúmina, un derivado de sangre humana. Cuando un producto derivado de sangre o plasma humano se administra en el cuerpo humano, no se puede excluir completamente el potencial de enfermedades infecciosas por agentes transmisibles. Esto puede incluir agentes patógenos aún desconocidos. Para minimizar los riesgos de dicha infección por agentes transmisibles, se prestan cuidados particulares al proceso de fabricación de la albúmina, incluyendo procesos de eliminación y/o inactivación de virus, además de una cuidadosa selección de donantes y pruebas adecuadas de las unidades de donación.

B. Debido a la naturaleza de la enfermedad que se está tratando, no se pueden predecir los efectos de este producto farmacéutico sobre la capacidad para conducir o manejar máquinas.

C. Líneas glabrelares

La reducción del parpadeo debido a la inyección de toxina botulínica en el músculo orbicular puede llevar a la exposición corneal, defectos epiteliales persistentes y úlceras corneales, especialmente en pacientes con trastornos del nervio facial (VII).

Se excluyeron del estudio de seguridad y eficacia de fase III aquellos pacientes con trastornos cutáneos como enfermedades cutáneas, infecciones y cicatrices en el sitio de inyección, pacientes con antecedentes de tratamiento en la parte glabrelar (incluyendo frente) como lifting facial e implante permanente, pacientes con antecedentes de parálisis del nervio facial o síntomas de ptosis palpebral, y pacientes cuyas líneas glabrelares no pueden mejorarse satisfactoriamente con métodos físicos ya que las líneas no se aplazaron incluso usando las manos, por lo tanto, se les debe advertir. La inyección de este producto no debe usarse con frecuencia mayor a tres meses y la mínima dosis efectiva debe utilizarse.

D. Espasticidad de miembros superiores

Este medicamento es un tratamiento para la espasticidad focal que solo se ha estudiado en asociación con regímenes habituales de atención estándar, y es poco probable que sea efectivo para mejorar el rango de movimiento en una articulación afectada por una contractura fija.

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

A. Los efectos de los productos de toxina botulínica generalmente se potencian por el uso concomitante de antibióticos aminoglucósidos u otros medicamentos que interfieren con la transmisión neuromuscular, por ejemplo, relajantes musculares tipo tubocurarina. El uso concomitante de aminoglucósidos o espectinomicina está contraindicado. La polimixina, tetraciclina y lincomicina deben utilizarse cuidadosamente en pacientes inyectados con este producto.

B. Los efectos de la administración simultánea de diferentes serotipos de neurotoxina botulínica al mismo tiempo o dentro de varios meses son desconocidos. La debilidad neuromuscular excesiva puede verse exacerbada por la administración de otro producto de toxina botulínica antes de que desaparezcan los efectos de una toxina botulínica previamente administrada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NABOTA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo y lactancia

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Cuando se inyectaron ratones y ratas embarazadas por vía intramuscular durante el período de organogénesis, el NOEL (Nivel de Efecto No Observado) de otra toxina botulínica fue de 4 U/kg. Dosis más altas (8 o 16 U/kg) se asociaron con reducciones en los pesos corporales fetales y/o osificación retardada. En un estudio de búsqueda de rango en conejos, la inyección diaria de 0,125 U/kg/día (días 6 a 18 de gestación) y 2 U/kg (días 6 y 13 de gestación) produjo toxicidad materna grave, abortos y/o malformaciones fetales. Dosis más altas resultaron en la muerte de las madres. El conejo parece ser una especie muy sensible a este fármaco. Se debe informar al paciente sobre los posibles riesgos, incluidos el aborto espontáneo o las malformaciones fetales que se han observado en conejos. No se sabe si la toxina botulínica se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administre este producto a una mujer lactante. No se recomienda la administración de este producto durante el embarazo o la lactancia.

Fertilidad

No existen datos adecuados sobre los efectos en la fertilidad derivados del uso de toxina botulínica tipo A en mujeres en edad fértil.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debido a la naturaleza de la enfermedad que se está tratando, no se pueden predecir los efectos de este producto farmacéutico sobre la capacidad para conducir o manejar máquinas.

Sin embargo, se aconseja a los pacientes que, si experimentan pérdida de fuerza, debilidad muscular, visión borrosa o caída de los párpados, eviten conducir un automóvil u realizar otras actividades potencialmente peligrosas.

4.8 Efectos no deseados

A. General

Se han comunicado raramente efectos adversos relacionados con la diseminación de la toxina a puntos distantes del lugar de administración. Los posibles efectos adversos incluyen debilidad muscular excesiva, dificultar para tragar, neumonía por aspiración, trastornos del habla y problemas para respirar, con desenlace mortal en algunos casos.

Ha habido informes espontáneos de muerte, a veces asociada con disfagia, neumonía y/o otras debilidades significativas o anafilaxia, después del tratamiento con toxina botulínica. También ha habido raros informes de eventos adversos que involucran el sistema cardiovascular, incluyendo arritmia e infarto de miocardio, algunos con resultados fatales. No se ha establecido la relación exacta de estos eventos con la inyección de toxina botulínica. Los siguientes eventos se han informado con otras toxinas botulínicas y se desconoce la relación causal con la toxina botulínica inyectada: erupción cutánea (incluyendo eritema multiforme, urticaria y erupción psoriasisiforme), prurito y reacción alérgica.

En general, las reacciones adversas ocurren dentro de la primera semana después de la inyección y, aunque generalmente son transitorias, pueden durar varios meses. El dolor localizado, la sensibilidad, los hematomas, la tracción, la hinchazón, la sensación de calor o la hipertensión en el sitio de la inyección o en los músculos adyacentes pueden estar asociados con la inyección. La debilidad local de los músculos inyectados representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica. Sin embargo, también puede ocurrir debilidad de los músculos adyacentes debido a la propagación de la toxina. Cuando se inyecta a pacientes con blefaroespasmo o distonía cervical, algunos músculos distantes del sitio de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NABOTA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U

inyección pueden mostrar aumento de la inestabilidad electromiográfica (variación rápida en una forma de onda) que no está asociada con debilidad clínica u otros tipos de anomalías electromiográficas.

B. Líneas glabelares

La seguridad de este producto fue evaluada en estudios multicéntricos, comparativos, doble ciego y aleatorizados que incluyeron a 268 pacientes de entre 20 y 65 años, con líneas glabelares moderadas a severas (grupo de prueba 135, grupo de control 133). Se observaron reacciones adversas en el 20,00% del grupo de prueba y en el 18,05% del grupo de control.

La mayoría de las reacciones adversas fueron leves y ninguna fue grave. Las reacciones adversas reportadas en más del 1% en el grupo de prueba de este medicamento, listadas en orden de frecuencia, son: ptosis (2,22%), cejas elevadas (1,48%) y vértigo (1,48%).

La Tabla 2 lista las reacciones adversas reportadas en el grupo tratado con NABOTA (N=135) y el grupo de control (N=133) de entre 20 y 65 años que fueron evaluados en el estudio aleatorizado.

Tabla 2: Incidencia de reacciones adversas al medicamento

Reacción adversa por clase de órgano sistémico	Grupo NABOTA (N=135)	Grupo control (N=133)
Desórdenes en Ojos		
Desorden de músculo extraocular	2 (1,48%)	3 (2,26%)
Ptosis de parpado	3 (2,22%)	0 (0%)
Desórdenes al sistema nervioso central		
Mareos	2 (1,48%)	0 (0%)
Dolor de cabeza	0 (0%)	1 (0,75%)
Desórdenes a la piel y tejido subcutáneo		
Prurito	1 (0,74%)	0 (0%)
Tirantez de la piel	1 (0,75%)	0 (0%)
Rostro sudoroso	0 (0%)	1 (0,75%)
Desórdenes Generales y condiciones en el sitio de administración		
Edema en el lugar de la inyección	1 (0,74%)	0 (0%)
Desórdenes gastrointestinales		
Náusea	1 (0,74%)	0 (0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Rinalgia	0 (0%)	1 (0,75%)

C. Espasticidad de la extremidad superior

En un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado activo con 197 pacientes post-ictus mayores de 18 años, con más de 6 semanas desde el inicio del ictus, se evaluó la seguridad en la espasticidad de la extremidad superior (grupo de prueba NABOTA (n=99) o grupo de control Botox (n=98)). Las reacciones adversas ocurrieron en el 19,59% (19/97, 30 casos) del grupo de prueba y en el 19,39% (19/98, 22 casos) del grupo de control.

La mayoría de las reacciones adversas fueron leves y ninguna fue grave. Las reacciones adversas reportadas en este estudio clínico fueron 3 casos en el grupo de prueba de este medicamento y 4 casos en el grupo de control. La frecuencia de las reacciones adversas reportadas en los ensayos clínicos se define de la siguiente manera: Muy Común ($\geq 1/10$); Común ($\geq 1/100$ a $<1/10$); Poco Común ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); Rara ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); Muy Rara ($<1/10.000$). Las reacciones adversas reportadas comúnmente en el tratamiento de este medicamento se enumeran a continuación: Ver tabla a continuación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NABOTA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U

Tabla 3: Reacciones adversas reportadas en tratamiento con NABOTA

Clase de Órgano Sistémico	Común
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conectivo	Debilidad muscular (1,03%; 1 caso), Dolor en extremidad (1,03%; 1 caso), Atrofia (1,03%; 1 caso)

D. Líneas de las comisuras laterales (patas de gallo)

La seguridad de este producto se evaluó en estudios multicéntricos, comparativos, doble ciego y aleatorizados que incluyeron a 204 pacientes con líneas de comisuras laterales moderadas a severas, de entre 18 y 75 años. Se observaron eventos adversos que no estaban asociados con las líneas de las comisuras laterales en el 9,80% (20/204 pacientes, 28 casos) de los sujetos. Nueve casos fueron leves y 19 casos fueron moderados. Todos estos casos no fueron reacciones agudas y no estuvieron asociados con el tratamiento de este producto. Las reacciones adversas a medicamentos que estuvieron asociadas con las líneas de las comisuras laterales se observaron en 1 paciente (0,49%, 1 cada uno) tanto del medicamento de prueba como del medicamento de control, todos los cuales fueron leves. (Área de inyección del medicamento de prueba: prurito, área de inyección del medicamento de referencia: sensibilidad)

E. Blefaroespasio

La seguridad de este producto se evaluó en un ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con medicamento activo, que incluyó a 230 pacientes mayores de 18 años, diagnosticados con blefaroespasio esencial (grupo de prueba NABOTA (n=117) o grupo de control Botox (n=113)). Las reacciones adversas ocurrieron en el 39,32% (46/117, 76 casos) del grupo de prueba y en el 27,43% (31/113, 51 casos) del grupo de control. Se observaron reacciones adversas relacionadas con este medicamento en el 11,97% (14/117, 16 casos) del grupo de prueba y en el 13,27% (15/113, 18 casos) del grupo de control.

Las reacciones adversas reportadas se enumeraron por clase de sistema de órganos de la siguiente manera: Ver tabla.

Tabla 4: Reacciones adversas reportadas

Clase de Órgano Sistémico	Test grupo(n=117)	Control grupo (n=113)
Trastorno general y estado del lugar de la inyección.		
Moretones en el lugar de la inyección	6 (5,13%; 6 casos)	5 (4,42%; 5 casos)
Hinchazón en el lugar de la inyección	2 (1,71%; 2 casos)	5 (4,42%; 5 casos)
Inflamación en el lugar de la inyección.	1 (0,85%; 1 caso)	0 (0%; 0 casos)
Trastorno oftálmico		
Inflamación de los párpados	1 (0,85%; 1 caso)	1 (0,88%; 1 caso)
Aumento de la secreción lagrimal	0 (0%; 0 casos)	2 (1,77%; 2 casos)
Xeroftalmia	1 (0,85%; 1 caso)	0 (0%; 0 casos)
Ptosis	1 (0,85%; 1 caso)	0 (0%; 0 casos)
Picazón en los párpados	0 (0%; 0 casos)	1 (0,88%; 1 caso)
Sensación de cuerpo extraño en los ojos.	1 (0,85%; 1 caso)	0 (0%; 0 casos)
Trastorno lagrimal	1 (0,85%; 1 caso)	0 (0%; 0 casos)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NABOTA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U

Lagoftalmos	0 (0%; 0 casos)	1 (0,88%; 1 caso)
Trastorno de la piel y del tejido subcutáneo		
Prurito	0 (0%; 0 casos)	2 (1,77%; 2 casos)
Desorden Neurológico		
Vértigo	1 (0,85%; 1 caso)	0 (0%; 0 casos)
Desorden Respiratorio		
Disnea	0 (0%; 0 casos)	1 (0,88%; 1 caso)

F. Hipertrofia benigna del músculo masetero

La seguridad se evaluó en un ensayo multicéntrico, controlado con placebo, doble ciego (ensayo clínico realizado sin el conocimiento de pacientes y médicos) y aleatorizado en 180 adultos de entre 18 y 65 años que necesitaban mejorar la hipertrofia benigna del músculo masetero (91 personas en el grupo de prueba del medicamento, 89 personas en el grupo de control con placebo). Los eventos adversos ocurrieron en el 13,19% (12/91 personas, 21 casos) en el grupo de prueba y en el 22,47% (20/89 personas, 25 casos) en el grupo de control. Entre estos, los eventos adversos relacionados con el tratamiento con medicamentos ocurrieron en el 5,49% (5/91 personas, 6 casos) en el grupo de prueba y en el 2,25% (2/89 personas, 2 casos) en el grupo de control. Todas las reacciones adversas a medicamentos corresponden a reacciones adversas locales relacionadas con la inyección. No se informaron reacciones adversas graves a medicamentos. La tabla a continuación enumera las reacciones adversas a medicamentos reportadas por órgano del cuerpo.

Tabla 5: Reacciones adversas reportadas

Clase de Órgano Sistémico	Test grupo(n=91)	Control grupo (n=89)
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conectivo		
Trastorno de masticación	5 (5,49%; 5 casos)	1 (1,12%; 1 casos)
Trastornos generales y lugar de administración		
Dolor en el lugar de la inyección	0 (0%; 0 casos)	1 (1,12%; 1 caso)
Reacción en el lugar de la inyección	1 (1,10%; 1 caso)	0 (0%; 0 casos)

4.9 Sobredosis

Los signos y síntomas de sobredosis no son evidentes inmediatamente después de la inyección. En caso de inyección accidental o ingestión oral, la persona debe ser supervisada médica durante varias semanas para detectar signos o síntomas de debilidad sistémica o parálisis muscular. Se puede usar una antitoxina en caso de conocimiento inmediato de sobredosis o administración incorrecta. La antitoxina no revertirá los efectos de debilidad muscular inducida por la toxina botulínica que ya hayan aparecido en el momento de la administración de la antitoxina.

Si los músculos de la orofaringe y el esófago se ven afectados, puede ocurrir aspiración, lo que puede llevar al desarrollo de neumonía por aspiración. Si los músculos respiratorios se paralizan o debilitan lo suficiente, puede ser necesario intubar y proporcionar respiración asistida hasta que se produzca la recuperación. El cuidado de apoyo podría implicar la necesidad de una traqueotomía y/o ventilación mecánica prolongada, además de otros cuidados de apoyo general. Estos pacientes deben ser considerados para una evaluación médica adicional y la terapia médica adecuada debe iniciarse inmediatamente, lo que puede incluir la hospitalización.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NABOTA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Código ATC: M03AX01

Mecanismo de acción

La inyección de toxina tipo A de *Clostridium botulinum* bloquea la transmisión neuromuscular al unirse a los sitios receptores en las terminales nerviosas motoras o sintomáticas, ingresando a las terminales nerviosas e inhibiendo la liberación de acetilcolina. Esta inhibición ocurre cuando la neurotoxina escinde la SNAP-25, una proteína integral para el correcto acoplamiento y liberación de acetilcolina de las vesículas situadas dentro de las terminaciones nerviosas. Cuando se inyecta intramuscularmente a dosis terapéuticas, la inyección de toxina tipo A de *Clostridium botulinum* produce una denervación química parcial del músculo, lo que resulta en una reducción localizada de la actividad muscular. Además, el músculo puede atrofiarse, puede ocurrir brotación axonal y pueden desarrollarse receptores de acetilcolina extra uniones. Hay evidencia de que puede ocurrir reinervación del músculo, revirtiendo lentamente la denervación muscular producida por la inyección de toxina tipo A de *Clostridium botulinum*.

Eficacia y seguridad clínica

Líneas glabulares

Se llevó a cabo un ensayo clínico local multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con medicamento activo, fase III, para evaluar la eficacia y la seguridad de NABOTA en pacientes adultos para el tratamiento de las líneas glabulares moderadas a severas. Un total de 281 sujetos dieron su consentimiento informado en este estudio. De estos, 13 sujetos abandonaron durante el screening. Un total de 268 sujetos fueron aleatorizados y se les administró el medicamento de prueba o el medicamento de control. De estos, 5 sujetos abandonaron, y 263 sujetos completaron este estudio.

Un total de 268 sujetos que han realizado evaluaciones de seguridad al menos una vez se utilizaron en el análisis de seguridad. De estos, 265 sujetos se utilizaron en el análisis de FA con la excepción de 3 personas. De estos, 263 sujetos se incluyeron en la evaluación de eficacia primaria (PPS1), y dos sujetos fueron excluidos debido a la violación de la ventana de visita en la visita 3 y la administración de medicación concomitante prohibida, respectivamente. Además, 245 sujetos se incluyeron en la evaluación de eficacia secundaria (PPS2) con la excepción de 18 personas que no pudieron completar el estudio cumpliendo con el protocolo.

Los resultados del análisis de eficacia de la Fase III fueron los siguientes.

Un criterio de valoración principal en este estudio fue la evaluación del investigador para la línea glabular en el máximo fruncimiento a la semana 4 después de la dosis. En el análisis por protocolo (PP), la tasa de mejoría fue del 93,89% (IC 95%: 89,79; 97,99) en el grupo de prueba y del 88,64% (IC 95%: 83,22; 94,05) en el grupo de control. El límite inferior del intervalo de confianza unilateral del 97,5% para la diferencia de tasas de mejoría entre el grupo de prueba y el grupo de control fue de -1,53%. Así, se verificó que el grupo de prueba no era inferior al grupo de control porque el límite inferior del intervalo de confianza fue $\geq -15\%$.

En el análisis de intención de tratar (FA), la tasa de mejoría para la línea glabular en el máximo fruncimiento fue del 93,98% (IC 95%: 89,94; 98,03) en el grupo de prueba y del 88,64% (IC 95%: 83,22; 94,05) en el grupo de control. El límite inferior del intervalo de confianza unilateral del 97,5% para la diferencia de tasas de mejoría entre el grupo de prueba y el grupo de control fue de -1,41%. Este resultado fue muy similar al resultado del análisis PP.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NABOTA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U

En los resultados del análisis de criterios secundarios, se mostraron diferencias significativas en comparación con la pre-administración en cada visita, y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de prueba y el grupo de control. Los criterios secundarios en este estudio fueron los siguientes: Tasas de Mejoría para la Severidad de la Línea Glabellar en el Máximo Fruncimiento a las Semanas 8, 12 y 16 post-dosis, Tasas de Mejoría de la Evaluación del Investigador para la Severidad de la Línea Glabellar en Reposo a las Semanas 4, 8, 12 y 16 post-dosis, Tasas de Mejoría de la Evaluación Fotográfica de la Severidad de la Línea Glabellar en el Máximo Fruncimiento y en Reposo por un Investigador Externo, Tasas de Mejoría de la Evaluación del Sujeto para la Severidad de la Línea Glabellar y la Investigación sobre la Satisfacción del Sujeto. El análisis FA también mostró resultados similares.

En los resultados del análisis de seguridad, la incidencia de eventos adversos fue del 20,00% (27/135 personas, 44 casos) y del 18,05% (24/133 personas, 36 casos) respectivamente en el grupo de prueba y el grupo de control, y se produjeron un total de 80 casos de eventos adversos ($p=0,6835$). La incidencia de reacciones adversas a medicamentos fue del 5,93% (8/135 personas, 10 casos) y del 4,51% (6/133 personas, 8 casos) respectivamente en el grupo de prueba y el grupo de control. En otras palabras, se produjeron un total de 18 casos de reacciones adversas a medicamentos, y no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos ($p=0,6028$). Los eventos adversos graves aparecieron en 1 caso del grupo de control (1/133 personas, 0,75%), y no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos ($p=0,4963$). No hubo reacciones adversas graves a medicamentos en ambos grupos. Como resultado, la incidencia de eventos adversos en el grupo de prueba y el grupo de control fue muy similar. El tipo de eventos adversos que aparecieron fue un poco diferente entre los dos grupos, pero la mayoría ya eran conocidos. Un análisis de los datos de seguridad en la prueba de laboratorio, los signos vitales y el examen físico mostró que no hubo una diferencia significativa entre los dos grupos de tratamiento en la mayoría de los ítems. Hubo pequeñas diferencias en algunos de los ítems, pero no fue una variación clínicamente significativa. En el resultado de la prueba de anticuerpos para la toxina tipo A de botulismo, no hubo ningún sujeto que tuviera anticuerpos en la visita 1, y no se formaron anticuerpos en ningún sujeto después de 16 semanas.

Para concluir, se confirmó que la Inyección de NABOTA fue similar al medicamento de control en términos de seguridad y eficacia en la Fase III. No hubo información de seguridad que indicara que se requiriera un cuidado especial.

Mediante este estudio, se verificó que la Inyección de NABOTA no era inferior al medicamento de control en sujetos con línea glabellar. En términos de incidencia de eventos adversos y reacciones adversas a medicamentos, la Inyección de NABOTA fue similar al control. En conclusión, se consideró que la Inyección de NABOTA podría ser utilizada de manera efectiva y segura, al igual que el medicamento de control.

Espasticidad Focal de la Extremidad Superior

Se llevó a cabo un estudio comparativo de fase 3 para demostrar que el tratamiento con NABOTA® no era clínicamente inferior al control activo (Toxina Botulínica A). Este producto y el comparador se inyectaron por vía intramuscular una vez, hasta una dosis máxima de 350 unidades.

Un total de 197 sujetos fueron inscritos y asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento con el control activo (toxina botulínica A) ($n=98$) o al grupo de tratamiento con NABOTA® ($n=99$).

La variable principal de evaluación de eficacia, los cambios en los valores de tensión muscular del flexor de la muñeca según la Escala Modificada de Ashworth (MAS), fue evaluada por el investigador 4 semanas después de la administración de NABOTA® y el control activo. El resultado del criterio de valoración de eficacia principal evaluó que el cambio de MAS a la semana 4 fue de $-1,44 \pm 0,72$ en el grupo de tratamiento con NABOTA® y de $-1,46 \pm 0,77$ en el grupo de control.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NABOTA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U

En ambos casos, el límite superior del intervalo de confianza unilateral del 97,5% fue inferior al valor reconocido como clínicamente no inferior en el protocolo del estudio clínico. Por lo tanto, se confirmó que el medicamento del estudio no era inferior al comparador.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo experimental y el grupo de control en el criterio de valoración de eficacia secundario de cambio de MAS en la tensión muscular del flexor de la muñeca, el flexor del codo, el flexor de los dedos y el flexor del pulgar, la tasa de eficacia en cada uno de estos sitios, el cambio en la Escala de Evaluación de la Discapacidad (DAS) y la evaluación global realizada por el investigador.

Líneas del Canto Lateral (Patas de Gallo)

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con fármaco activo, de fase II/III para evaluar la eficacia y la seguridad de NABOTA en el tratamiento de las líneas del canto lateral en comparación con el control activo (Botox®). El diseño del ensayo clínico preveía que el estudio de fase III se llevara a cabo después de evaluar la eficacia y la seguridad del producto en investigación (IP) a la semana 4 después de la administración en el estudio de fase II.

Para los 203 sujetos incluidos en el PPS1 (conjunto de análisis principal) para la evaluación de la eficacia primaria y en el FAS, las tasas de mejora de las líneas del canto lateral al sonreír al máximo, basadas en la evaluación del investigador a la semana 4 después de la administración del IP en comparación con antes de la administración, fueron del 65,02% (132/203 sujetos) en los sitios de inyección para NABOTA® y del 62,56% (127/203 sujetos) en los sitios de inyección para Botox®. Dado que la diferencia en la tasa de mejora de las líneas del canto lateral entre los dos sitios de inyección (NABOTA® – Botox®) y el intervalo de confianza bilateral del 95% fue del 2,46% [-0,91%; 5,83%], y el límite inferior del intervalo de confianza bilateral del 95% fue de -0,91%, que fue mayor que el margen de no inferioridad de -15%, se determinó que el efecto de NABOTA® no era inferior al de Botox®.

En consecuencia, se demostró que NABOTA® era eficaz en la mejora de las líneas del canto lateral en pacientes adultos con líneas del canto lateral de moderadas a severas y se confirmó que es un medicamento que se puede utilizar de manera segura.

Blefaroespasmo

Se llevó a cabo un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con fármaco activo, de fase II/III para evaluar la seguridad y la eficacia de NABOTA en comparación con el control activo (Botox®) en el tratamiento del blefaroespasmo esencial. Este estudio fue diseñado para llevar a cabo el estudio de fase III después de evaluar la eficacia y la seguridad del IP a la semana 4 después de la administración en el estudio de fase II.

El criterio de valoración principal se evaluó en función de la proporción de pacientes que tuvieron al menos una mejora de 1 punto en comparación con antes de la administración en la severidad de los espasmos evaluados mediante la escala de Scott a la semana 4 después de la administración.

Para evaluar la no inferioridad, un total de 208 sujetos (grupo de prueba: 105 sujetos, grupo de control: 103 sujetos) completaron el paso 2 (estudio de fase III). En los estudios de características demográficas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ningún parámetro y no se identificó ningún desequilibrio.

Como resultado del análisis de los criterios de valoración de eficacia primaria, la proporción de sujetos que mostraron al menos una mejora de 1 punto en la escala de Scott a la semana 4 después de la administración fue del 96,15% y del 96,12% en el grupo de prueba y el grupo de control, respectivamente. En conclusión, el resultado muestra que ambos grupos tuvieron una alta mejora en al menos el 95% de los sujetos, demostrando la no inferioridad de NABOTA en comparación con el comparador.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NABOTA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U

Hipertrofia benigna del músculo masetero

Se realizaron ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo de fase II y III para evaluar la eficacia y seguridad de NABOTA en el tratamiento de la hipertrofia benigna del músculo masetero. El estudio de fase II se llevó a cabo para determinar una dosis efectiva de NABOTA para mejorar la hipertrofia del músculo masetero (HMM) después de la administración y determinar su seguridad en adultos que necesitan mejorar la hipertrofia benigna del músculo masetero. El estudio de fase III consistió en estudios principales y extendidos para evaluar la seguridad y eficacia de NABOTA en el tratamiento.

Se determinó que las dosis de 48 U y superiores (72 U y 96 U), mostrando $\geq 50\%$ de satisfacción desde la semana 4 hasta la semana 16 en el estudio previo de fase II, tenían un efecto clínicamente significativo en la reducción de los músculos maseteros en sujetos con hipertrofia benigna del músculo masetero. No se identificaron preocupaciones particulares en términos de seguridad (por ejemplo, AEs) en ninguno de los grupos de dosis de NABOTA®, lo que indica que no hay diferencia en la seguridad según la dosis. En el estudio de fase III, un total de 180 sujetos (grupo NABOTA: 90, grupo placebo: 90) fueron inscritos y aleatorizados en el estudio principal (fase doble ciego, 24 semanas). De los 180 sujetos aleatorizados en total, un total de 174 sujetos (grupo NABOTA: 87, grupo placebo: 87) completaron el estudio principal, de los cuales un total de 114 sujetos (grupo NABOTA-NABOTA [en adelante grupo de estudio]: 48, grupo Placebo-NABOTA [en adelante grupo de control]: 66) se inscribieron en el estudio de extensión con etiqueta abierta (fase de 24 semanas), y 3 sujetos (3 del grupo de estudio: retiro por consentimiento del sujeto) abandonaron el estudio. Por lo tanto, un total de 111 sujetos (grupo de estudio: 45, grupo de control: 66) completaron el estudio de extensión con etiqueta abierta (OLE).

Cuando se evaluó la eficacia de NABOTA® en la reducción del grosor bilateral del músculo masetero en adultos que necesitaban mejorar la hipertrofia benigna del músculo masetero (mandíbula cuadrada), el cambio promedio/porcentaje de cambios en el grosor bilateral del músculo masetero en la máxima contracción y en reposo, el cambio porcentual en el volumen de la parte inferior de la cara, la satisfacción general del sujeto y las proporciones de sujetos con MMHS y MMHS-S ≤ 3 en todos los puntos de medición mostraron una tendencia similar de mejora después del tratamiento inicial con NABOTA®, y la mejora fue mayor en los sujetos que recibieron el segundo tratamiento con NABOTA® en comparación con el primero. Además, el efecto del fármaco de estudio (NABOTA®) continuó hasta aproximadamente la semana 24 en los sujetos que recibieron el primer tratamiento con NABOTA®. En términos de seguridad, todos los ADR reportados fueron AEs locales relacionados con la inyección y fueron previsibles, por lo que no se observaron hallazgos inusuales.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Características generales de la sustancia activa

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

No se espera que la toxina botulínica tipo A esté presente en la sangre periférica en niveles medibles después de la administración intramuscular o intradérmica en las dosis recomendadas. Las cantidades recomendadas de neurotoxina administradas en cada sesión de tratamiento no se espera que produzcan efectos clínicos sistémicos o distantes evidentes, como debilidad muscular, en pacientes sin otra disfunción neuromuscular. Sin embargo, en los estudios farmacocinéticos reportados, se han demostrado efectos sistémicos subclínicos mediante electromiografía de fibra única después de dosis intramusculares de toxinas botulínicas suficientes para producir debilidad muscular local clínicamente observable.

5.3 Datos de seguridad preclínica

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NABOTA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U

Toxicidad en animales

En un estudio de otro producto de toxina botulínica para evaluar la administración peri-vesical inadvertida, se observaron cálculos en la vejiga en 1 de 4 monos machos que recibieron un total de 6,8 U/kg divididas en la uretra prostática y el recto proximal (administración única). No se observaron cálculos en la vejiga en monos machos o hembras después de la inyección de hasta 36 U/kg (~12 veces la dosis humana de NABOTA) directamente en la vejiga como inyección única o en 4 dosis repetidas, ni en ratas hembras después de una inyección única de hasta 100 U/kg (~33 veces la dosis humana de NABOTA).

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

~~Albúmina sérica humana~~

~~Cloruro de sodio~~ **De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.**

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse con otros productos medicinales.

Dado que las unidades de potencia de la toxina botulínica son específicas para cada producto individual, no son intercambiables con otras toxinas botulínicas. Por lo tanto, las unidades de actividad biológica de la toxina botulínica no se pueden comparar ni convertir en unidades de ningún otro producto de toxina botulínica evaluado con otro método de ensayo específico.

6.3 Vida útil

~~36 meses desde la fecha de fabricación.~~

~~Después de la reconstitución, se ha demostrado estabilidad durante 24 horas a 2°C - 8°C.~~

De acuerdo al último período de eficacia aprobado en el registro sanitario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Los viales sin abrir de este producto deben almacenarse en refrigeración (2-8°C). El producto reconstituido puede almacenarse en refrigeración (2-8°C) hasta por 24 horas después de la reconstitución. No utilizar después de la fecha de caducidad indicada en el vial. Administrar la inyección de NABOTA dentro de las 24 horas posteriores a la reconstitución; durante este período, la inyección de NABOTA debe mantenerse en refrigeración (2° a 8°C) y no debe congelarse. La inyección reconstituida de NABOTA debe ser clara, incolora, transparente y libre de partículas.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

NABOTA, se suministra en un vial de un solo uso con 100 Unidades.

Es un polvo blanco a amarillento para inyección en un vial incoloro y transparente.

Debería convertirse en un líquido claro, incoloro y transparente al disolverse en el diluyente (solución salina fisiológica).

6.6 Precauciones especiales para la eliminación y otros procedimientos de manejo

Técnica de preparación y dilución

Antes de la inyección, reconstituya el producto liofilizado con una solución salina estéril y sin conservantes. Se recomienda la inyección de cloruro de sodio al 0,9% como diluyente. Extraiga la cantidad adecuada de diluyente en la jeringa del tamaño correspondiente. Dado que este producto se

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NABOTA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U**

desnaturaliza por agitación violenta como la agitación burbujeante, el diluyente debe inyectarse suavemente en el vial. Deseche el vial si no se forma un vacío queatraiga el diluyente hacia el vial. Registre la fecha y hora de reconstitución en el espacio de la etiqueta. Este producto debe administrarse dentro de las 24 horas posteriores a la reconstitución. Durante este período, el producto reconstituido debe almacenarse en refrigeración (2-8°C). El producto reconstituido debe ser claro, incoloro y libre de partículas. Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración. Debido a que este producto y el diluyente no contienen conservantes, un vial de este producto debe usarse para un solo paciente.

Eliminación

Para su eliminación segura, todos los viales, incluidos los vencidos, o los equipos en contacto directo con el medicamento deben desecharse como residuos médicos. Si se requiere inactivación (por ejemplo, derrames), se recomienda el uso de una solución diluida de hipoclorito (0,5% o 1%) antes de desecharlo como residuo médico.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe desecharse de acuerdo con los requisitos locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**Fabricado por**

Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd.

35-14, Jeyakgongdan 4-Gil, Hyangnam-Eup, Hwaseong-Si, Gyeonggi-Do, República de Corea

Titular del registro sanitario

Torregal Chile S.p.A.

Av La Dehesa N° 1201 of N° 502, Lo Barnechea, Santiago

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

No aplicable

9. FECHA DE PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

No aplicable

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TENABOTAT

No aplicable