

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	XEOMIN®. (Toxina botulínica tipo A)
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para solución para inyección IM.
Fortaleza:	100 U.
Presentación:	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 100 U.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	MERZ PHARMACEUTICALS GMBH, Frankfurt am Main, Alemania.
Fabricante(s) del producto, ciudad(es), país(es):	<ol style="list-style-type: none">MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA, Dessau-Rosslau, Alemania Ingrediente farmacéutico activo Producto terminadoIDT BIOLOGIKA GMBH, Dessau-Rosslau, Alemania Producto terminadoMERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA, Reinheim, Alemania. Acondicionamiento secundario
Número de Registro Sanitario:	B-13-182-M03.
Fecha de Inscripción:	13 de noviembre de 2013.
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Toxina botulínica tipo A	100 U
Sacarosa	
Albúmina sérica humana	
Agua para inyección	
Plazo de validez:	36 meses.
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.
Indicaciones terapéuticas:	
XEOMIN®® está indicado en adultos.	
Indicaciones estéticas, para la mejoría temporal de la apariencia de:	
<ul style="list-style-type: none">Líneas faciales superiores: Líneas glabellares o del entrecejo. Líneas laterales periorbitales (líneas laterales del Canto). Líneas horizontales de la frente.	
Indicaciones neurológicas, para el tratamiento de:	
<ul style="list-style-type: none">Distonía cervical (tortícolis espasmódica).Blefaroespasma.	

- Espasticidad del miembro superior.

Contraindicaciones:

XEOMIN® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquier componente de la formulación o cuando existen trastornos generalizados de la actividad muscular (por ejemplo, miastenia gravis, síndrome de Lambert-Eaton).

Presencia de infección o inflamación en los sitios de inyección propuestos.

Precauciones:General

Antes de administrar XEOMIN® el médico debe familiarizarse con la anatomía del paciente y cualquier alteración en la anatomía debido a procedimientos quirúrgicos previos. Se debe tener cuidado para asegurar que XEOMIN® no se inyecte en un vaso sanguíneo.

Para el tratamiento de las indicaciones estéticas: si los sitios de inyección propuestos están marcados con una pluma, el producto no debe ser inyectado a través de las marcas de la pluma, de lo contrario puede producirse un efecto permanente de tatuaje.

Para el tratamiento de la distonía cervical y la espasticidad del miembro superior XEOMIN® debe inyectarse cuidadosamente cuando se inyecta en sitios cercanos a estructuras sensibles, como la arteria carótida, los ápices pulmonares y el esófago.

XEOMIN® debe utilizarse con precaución:

- si existen trastornos hemorrágicos de cualquier tipo
- en pacientes que reciben tratamiento anticoagulante u otras sustancias en dosis anticoagulantes
- en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA)
- en pacientes con otras enfermedades que resultan en disfunción neuromuscular periférica
- en los músculos dirigidos que muestran debilidad pronunciada o atrofia.

El excipiente albúmina humana es un producto elaborado con métodos de inactivación recomendados por la Organización Mundial de la Salud, para evitar la transmisión de virus y agentes patógenos, no obstante su presencia no puede descartarse en forma absoluta.

Líneas glabellares o del entrecejo

Para reducir el riesgo de blefaroptosis, se deben evitar las inyecciones cerca de la elevación del párpado superior y en la porción craneal del orbicular de los ojos. Las inyecciones en el músculo corrugado deben realizarse en la porción media del músculo y en la porción central del músculo abdominal por lo menos 1 cm por encima del borde óseo de la cavidad ocular.

Líneas laterales periorbitales (líneas laterales del Canto)

Las inyecciones demasiado cerca al músculo cigomático mayor deben evitarse para prevenir la ptosis de los labios.

Líneas horizontales de la frente

Se debe evitar la paralización de las fibras musculares inferiores mediante la inyección de XEOMIN® cerca del borde orbital para reducir el riesgo de ptosis de la frente.

Distonía cervical (Tortícolis espasmódica)

Los pacientes deben ser informados de que las inyecciones de XEOMIN® para el manejo del tortícolis espasmódica pueden causar disfagia leve a severa con riesgo de aspiración y disnea.

Puede ser necesaria una intervención médica (por ejemplo, en forma de tubo de alimentación gástrica).

En general, limitar la dosis inyectada en el músculo esternocleidomastoideo a menos de 100 unidades puede disminuir la aparición de disfagia. Los pacientes con menor masa muscular del cuello, o los pacientes que requieren inyecciones bilaterales en los músculos esternocleidomastoideos están en mayor riesgo.

Blefaroespasma

Las inyecciones cerca de la elevación del párpado superior deben evitarse para reducir la aparición de ptosis. La diplopía puede desarrollarse como resultado de la difusión de la toxina botulínica tipo A en el oblicuo inferior. Evitar inyecciones medias en el párpado inferior puede reducir esta reacción adversa.

Debido a sus efectos anticolinérgicos, XEOMIN® debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de desarrollar glaucoma de ángulo estrecho.

La reducción del parpadeo tras la inyección de productos de toxina botulínica en el músculo orbicular puede conducir a la exposición corneal, a un defecto epitelial persistente y a una ulceración corneal, especialmente en pacientes con trastornos de los nervios craneales (nervio facial).

La equimosis se produce fácilmente en los tejidos blandos del párpado. Una presión suave inmediata en el lugar de la inyección puede limitar ese riesgo.

Espasticidad del miembro superior

Se han reportado ataques de nueva aparición o recurrentes, típicamente en pacientes que están predispuestos a experimentar estos eventos. La relación exacta de estos eventos con la inyección de toxina botulínica no se ha establecido.

Propagación local y distante del efecto de la toxina

Pueden producirse efectos indeseables por inyecciones mal colocadas de toxina botulínica tipo A que temporalmente paralizan los grupos musculares cercanos.

Ha habido informes de efectos indeseables que podrían estar relacionados con la propagación de la toxina a sitios distantes del lugar de la inyección.

Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden experimentar una debilidad muscular excesiva.

Cuando se tratan indicaciones neurológicas, algunos de estos efectos indeseables pueden ser mortales y se han reportado casos de muerte. Se ha informado disfagia después de la inyección a sitios distintos de la musculatura cervical.

En general, se debe aconsejar a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata si ocurren trastornos de la deglución, del habla o respiratorios.

Trastornos neuromusculares pre-existentes

Los pacientes con trastornos neuromusculares pueden estar en mayor riesgo de debilidad muscular excesiva. La toxina botulínica de tipo A debe utilizarse bajo supervisión especializada en estos pacientes y sólo debe utilizarse si se considera que el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

Los pacientes con antecedentes de disfagia y aspiración deben ser tratados con extrema precaución cuando se tratan por indicaciones neurológicas.

El tratamiento para las indicaciones estéticas con XEOMIN® no está recomendado en pacientes con antecedentes de disfagia y aspiración.

Reacciones de hipersensibilidad

Raramente se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y/o inmediatas, incluyendo anafilaxis, enfermedad del suero, urticaria, edema de tejido blando y disnea.

Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso del complejo convencional de toxina botulínica tipo A, ya sea solos o en combinación con otros agentes conocidos por causar reacciones similares.

Formación de anticuerpos

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. Las dosis demasiado frecuentes pueden aumentar el riesgo de formación de anticuerpos, lo que puede dar lugar a un fracaso del tratamiento incluso si el producto se utiliza para tratar otras indicaciones.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

XEOMIN® no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. No existen datos adecuados sobre el uso de la toxina botulínica tipo A en mujeres embarazadas. No se recomienda el uso durante la lactancia.

XEOMIN® no deberá ser usada si la solución reconstituida tiene una apariencia turbia o contiene material particulado o sedimentado.

Las dosis recomendadas para XEOMIN® no son intercambiables con otras preparaciones de toxina botulínica, debido a las diferencias en el ensayo de potencia (DL₅₀), por lo que las unidades de XEOMIN® son específicas.

Efectos indeseables:

Por lo general, se observan efectos indeseables en la primera semana después del tratamiento y son de naturaleza temporal. Pueden estar relacionados con la sustancia activa, el procedimiento de inyección, o ambos.

Efectos indeseables independientes de la indicación

Efectos indeseables relacionados con la administración

Como se espera para cualquier procedimiento de inyección puede asociarse a la inyección: dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón / edema, eritema, prurito, infección localizada, hematoma, sangrado y / o moretones.

El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja pueden dar como resultado respuestas vasovagales, incluyendo hipotensión sintomática transitoria, náuseas, tinnitus y síncope.

Efectos indeseables de la clase de sustancia toxina botulínica tipo A

La debilidad muscular localizada es un efecto farmacológico esperado de la toxina botulínica tipo A.

Propagación de la toxina

Cuando se tratan indicaciones neurológicas, se han notificado muy raramente efectos secundarios relacionados con la diseminación de la toxina distante del sitio de administración para producir síntomas compatibles con los efectos de la toxina botulínica (debilidad muscular excesiva, disfagia y neumonitis por aspiración con resultados fatales en algunos casos).

Los efectos indeseables como estos no pueden descartarse completamente con el uso de XEOMIN® en las indicaciones estéticas.

Reacciones de hipersensibilidad

Raramente se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y/o inmediatas, incluyendo anafilaxis, enfermedad del suero, urticaria, edema de tejido blando y disnea.

Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso del complejo convencional de toxina botulínica tipo A, ya sea solos o en combinación con otros agentes conocidos por causar reacciones similares.

Experiencia post-comercialización

Se han descrito síntomas similares a los de la gripe y reacciones de hipersensibilidad como hinchazón, edema (también aparte del sitio de inyección), eritema, prurito, erupción cutánea (local y generalizada) y disnea.

Efectos indeseables dependientes de la indicación

Basado en la experiencia clínica, se proporciona información sobre la frecuencia de reacciones adversas para las indicaciones individuales. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera:

Muy frecuentes ($\geq 1 / 10$); Frecuente ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$); Poco frecuente ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$); Muy raros ($< 1 / 10.000$); Desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Líneas glabellares del entrecejo

Reacciones adversas basadas en la experiencia clínica con líneas glabellares

<u>Sistema corporal</u>	<u>Reacción adversa</u>	
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:	No común	Moretones en el sitio de inyección, enfermedad similar a la influenza, sensibilidad (local), fatiga, dolor en el lugar de la inyección, molestia (sensación intensa de párpado / ceja)
Trastornos del tejido musculoesquelético y conectivo:	Frecuente:	Trastornos musculares (levantamiento de la ceja)
	Poco frecuente:	Asimetría (asimetría de la ceja), espasmos musculares (arriba de las cejas)
Trastornos del Sistema nervioso:	Frecuente:	Dolor de cabeza
Trastornos del ojo:	Poco frecuente :	Edema del párpado, visión borrosa, ptosis del párpado
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:	Poco frecuente:	Prurito, ptosis de la ceja
Infecciones:	Poco frecuente:	Nasofaringitis
Trastornos vasculares:	Poco frecuente:	Hematoma

Líneas laterales periorbitales (líneas laterales del Canto)

Reacciones adversas basadas en la experiencia clínica con las líneas laterales periorbitales (líneas laterales del Canto)

<u>Sistema corporal</u>	<u>Reacción adversa</u>	
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:	Frecuente:	Hematoma del sitio de inyección,
Trastornos del ojo:	Frecuente:	Edema del párpado , ojo seco

Líneas faciales superiores

Reacciones adversas basadas en la experiencia clínica con líneas faciales superiores

<u>Sistema corporal</u>	<u>Reacción adversa</u>	
-------------------------	-------------------------	--

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:	Frecuente:	Hematoma en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección, eritema en el sitio de inyección, malestar (sensación de pesadez del área frontal)
Trastornos del ojo:	Frecuente:	Ptosis del párpado, ojo seco
Trastornos del sistema nervioso:	Muy frecuente:	Dolor de cabeza
	Frecuente:	Hipoestesia
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuente:	Ptosis de la ceja
Desórdenes del tejido musculoesquelético y conectivo:	Común:	Asimetría facial
Trastornos gastrointestinales:	Común:	Náusea

Distonía cervical (Tortícolis espasmódica)

El tratamiento de la tortícolis espasmódica puede causar disfagia con diferentes grados de gravedad con el potencial de aspiración que puede requerir intervención médica.

La disfagia puede persistir durante dos o tres semanas después de la inyección, pero se ha informado en un caso que dura cinco meses. La disfagia parece ser dependiente de la dosis.

Reacciones adversas basadas en la experiencia clínica con distonía cervical

<u>Sistema corporal</u>	<u>Reacción adversa</u>	
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	Muy frecuente	Disfagia
	Frecuente:	Boca seca, náusea
<i>Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración</i>	Frecuente:	Dolor del sitio de inyección, astenia
<i>Trastornos del tejido musculoesquelético y conectivo:</i>	Frecuente:	Dolor de cuello, debilidad muscular, mialgia, rigidez musculoesquelética, espasmos musculares
<i>Trastornos del tejido nervioso:</i>	Frecuente:	Dolor de cabeza, presíncope, mareo
	Poco frecuente:	Trastorno del habla
<i>Infecciones:</i>	Frecuente:	Infección del tracto superior respiratorio
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos:	Poco frecuente:	Disfonia, disnea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	Frecuente:	Hiperhidrosis
	Poco frecuente	Erupción

Blefaroespasmos

Reacciones adversas basadas en la experiencia clínica con blefaroespasmos

<u>Sistema corporal</u>	<u>Reacción adversa</u>	
<i>Trastornos del Sistema nervioso:</i>	Frecuente:	Dolor de cabeza, parálisis facial
<i>Trastornos del ojo:</i>	Muy frecuente	Ptosis del párpado, ojos secos
	Frecuente	Visión borrosa, , discapacidad visual, diplopía, incremento del lagrimeo
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	Frecuente:	Boca seca, disfagia
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:</i>	Frecuente:	Dolor en el sitio de inyección, fatiga
<i>Trastornos del tejido musculoesquelético y conectivo:</i>	Frecuente:	Debilidad muscular
<i>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:</i>	Poco frecuente	Erupción

Espasticidad del miembro superior

Reacciones adversas basadas en la experiencia clínica con la espasticidad del miembro superior

<u>Sistema corporal</u>	<u>Reacción adversa</u>	
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	Frecuente:	Boca seca
	Poco común	Disfagia, náusea
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:</i>	Poco frecuente	Astenia
<i>Trastornos del tejido musculoesquelético y conectivo:</i>	Poco frecuente	Debilidad muscular, dolor en la extremidad, mialgia
<i>Trastornos del Sistema nervioso:</i>	Poco frecuente	Dolor de cabeza, hipoestesia

Posología y modo de administración:

XEOMIN® reconstituido se administra como inyección intramuscular. XEOMIN® únicamente deberá ser usado por médicos calificados y con experiencia comprobada en la aplicación de la toxina botulínica y en el uso del equipo necesario, por ejemplo, electromiógrafo.

Indicaciones estéticas

Las posibles diluciones de XEOMIN® para el tratamiento de las indicaciones estéticas se indican en la siguiente tabla:

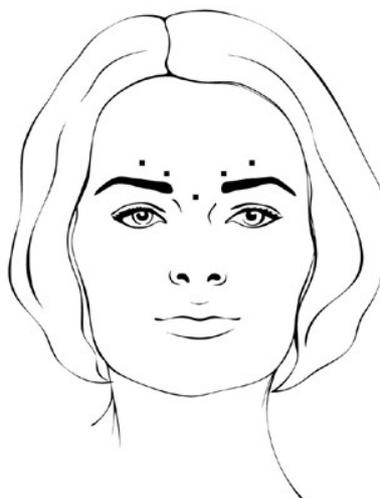
Volúmenes de disolvente para la reconstitución de XEOMIN® para el tratamiento de las indicaciones estéticas

Dosis resultante (en unidades por 0.1 ml)	Disolvente (Solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0.9 %))	
	Vial con 50 unidades	Vial con 100 unidades
4 unidades	1.25 ml	2.5 ml
5 unidades	1 ml	2 ml

Los intervalos entre tratamientos de indicaciones estéticas no deben ser menores a 3 meses.

Líneas glabellares del entrecejo

Dosis por sitios de inyección: 4 unidades en cada uno de los 5 sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus. Dosis total: Se pueden administrar de 20 a 30 unidades según las necesidades individuales del paciente.



Mejora en las líneas glabellares del entrecejo: generalmente dentro de 2 a 3 días.

Efecto máximo: usualmente al día 30.

Duración del efecto: hasta 4 meses después de la inyección, sin embargo, puede durar más o menos dependiendo de cada individuo.

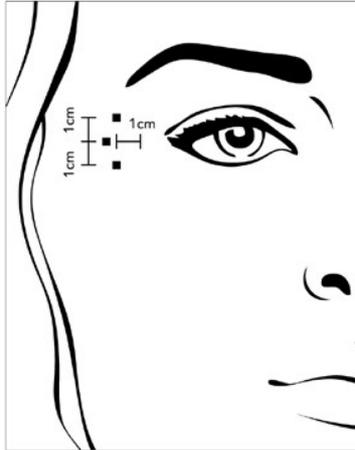
Líneas laterales periorbitales (líneas laterales del Canto)

Esquema de inyección de 3 puntos

Dosis por sitios de inyección: 4 unidades bilateralmente en cada uno de los 3 sitios de inyección

- una inyección de aproximadamente 1 cm lateral desde el borde orbital óseo

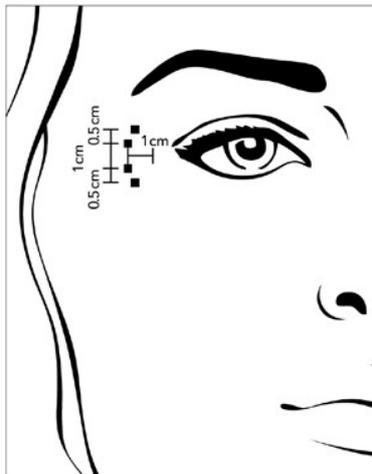
- dos inyecciones aproximadamente 1 cm por encima y por debajo del área de la primera inyección.



Esquema de inyección de 4 puntos

Dosis por sitios de inyección: 3 unidades bilateralmente en cada uno de los 4 sitios de inyección

- marcar el 1 cm lateral desde el borde orbital óseo. Las primeras dos inyecciones aproximadamente 0,5 cm por encima y por debajo de este punto
- dos inyecciones aproximadamente 1 cm por encima y por debajo del primer punto marcado.



Dosis total: Se pueden administrar 24 unidades (12 unidades por lado). Mejora en las líneas laterales periorbitales: usualmente dentro de los 6 días.

Efecto máximo: usualmente al día 30.

Duración del efecto: hasta 3 meses después de la inyección, sin embargo, puede durar más o menos dependiendo del paciente.

Líneas horizontales de la frente

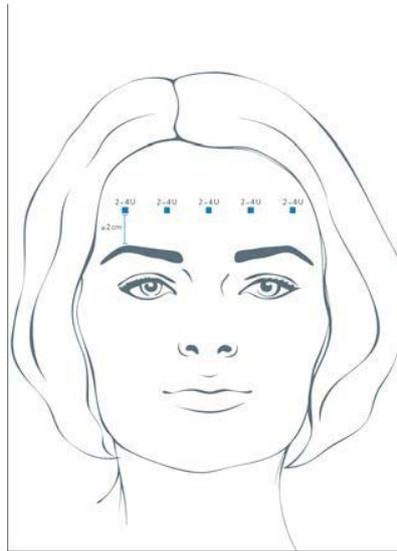
Dosis total: Se pueden administrar de 10 a 20 unidades según las necesidades individuales de los pacientes. Dosis por sitios de inyección:

- 10 a 20 unidades en el músculo frontal en cinco sitios de inyección alineados horizontalmente por lo menos 2 cm por encima del borde orbital
- 2 unidades, 3 unidades o 4 unidades por punto de inyección, respectivamente.

Mejora en las líneas horizontales de la frente: generalmente dentro de 7 días.

Efecto máximo: usualmente al día 30.

Duración del efecto: hasta 4 meses después de la inyección, sin embargo, puede durar más o menos dependiendo del paciente.



Indicaciones neurológicas

General

La dosis óptima, la frecuencia y el número de sitios de inyección en el (los) músculo (s) tratado (s) deben individualizarse para cada paciente y ser determinados por el médico.

Las posibles diluciones para el tratamiento de las indicaciones neurológicas se indican en la siguiente tabla:

Volúmenes de disolvente para la reconstitución de XEOMIN® para el tratamiento de las indicaciones neurológicas.

Dosis resultante (en unidades por 0.1 ml)	Disolvente (Solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0.9 %))	
	Vial con 50 unidades	Vial con 100 unidades
40 unidades	0.125 ml	0.25 ml

20 unidades	0.25 ml	0.5 ml
10 unidades	0.5 ml	1 ml
8 unidades	0.625 ml	1.25 ml
5 unidades	1 ml	2 ml
4 unidades	1.25 ml	2.5 ml
2.5 unidades	2 ml	4 ml
2 unidades	2.5 ml	5 ml
1.25 unidades	4 ml	No aplica

Distonia cervical (tortícolis espasmódica)

Volumen de inyección por sitio de inyección: aproximadamente 0.1 a 0.5 ml.

Dosis total: no debe exceder 200 unidades por sesión de tratamiento. Dosis: se pueden administrar hasta 300 unidades.

No se deben administrar más de 50 unidades en ningún sitio de inyección

XEOMIN® se inyecta generalmente en el músculo esternocleidomastoideo, elevador de la escápula, esplenio de la cabeza, escaleno y / o músculo (s) del trapecio. Esta lista no es exhaustiva ya que cualquiera de los músculos responsables de controlar la posición de la cabeza puede requerir tratamiento.

Tiempo medio hasta el primer inicio del efecto: usualmente dentro de los siete días después de la inyección.

Duración del efecto: hasta 3-4 meses, sin embargo, puede durar mucho más o menos.

Los intervalos de tratamiento deben determinarse en base a la necesidad clínica real del paciente. Se puede lograr un beneficio mejorado para el paciente cuando los síntomas regresan a un nivel clínicamente significativo de incomodidad y gravedad. La duración de la acción depende de la dosificación, la técnica de inyección y otras variables. Generalmente, el paciente debe ser tratado usando la dosis efectiva más baja en los intervalos clínicamente indicados más largos entre las inyecciones.

Si en casos individuales la duración del efecto es menor de 12 semanas, la próxima inyección puede darse antes, considerando la relación riesgo-beneficio. Los intervalos de inyección no deben ser inferiores a 6 semanas, y una sola inyección administrada antes de 12 semanas no indica una necesidad general de una anterior inyección. Si es necesaria una reducción del intervalo de inyección, deben seguirse las siguientes recomendaciones:

1. Solicitud activa del paciente
2. Una confirmación objetiva de la necesidad de una inyección
3. Ausencia de reacciones adversas a la inyección anterior

No se debe aumentar la dosis cuando se reduce el intervalo. En caso de reducción de intervalos por debajo de 12 semanas, debe realizarse una estrecha vigilancia de la reacción adversa. En un ensayo clínico controlado XEOMIN® ha sido eficaz y bien tolerado cuando se inyecta en intervalos de 6 a 20 semanas (mediana: 12 semanas).

Blefaroespasma

Dosis inicial y volumen de inyección por sitio de inyección: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.1 ml). Dosificación:

- La dosis inicial no debe exceder de 25 unidades por ojo.
- Normalmente, la dosis total no debe exceder 100 U por sesión de tratamiento.

XEOMIN® se inyecta en el músculo medial y lateral del músculo orbicular de los párpados del párpado superior y el lateral del músculo orbicular de los párpados del párpado inferior. Pueden inyectarse también sitios adicionales en el área de la frente, el músculo lateral del orbicular del ojo y en el área facial superior si los espasmos interfieren con la visión. Tiempo medio hasta el primer inicio del efecto: usualmente dentro de los cuatro días después de la inyección.

Duración del efecto: hasta 3-4 meses, sin embargo, puede durar significativamente más largo o más corto en pacientes individuales.

Los intervalos de tratamiento deben determinarse en base a la necesidad clínica real del paciente. Se puede lograr un beneficio mejorado para el paciente cuando los síntomas regresan a un nivel clínicamente significativo de incomodidad y gravedad. La duración de la acción depende de la dosificación, la técnica de inyección y otras variables. Generalmente, el paciente debe ser tratado usando la dosis efectiva más baja en los intervalos clínicamente indicados más largos entre las inyecciones.

Si en casos individuales la duración del efecto es menor de 12 semanas, la próxima inyección puede darse antes, considerando la relación riesgo-beneficio. Los intervalos de inyección no deben ser inferiores a 6 semanas, y una sola inyección administrada antes de 12 semanas no indica una necesidad general de una anterior inyección regular. Si es necesaria una reducción del intervalo de inyección, deben seguirse las siguientes recomendaciones:

- 1.Solicitud activa del paciente
- 2.Una confirmación objetiva de la necesidad de una inyección
- 3.Ausencia de reacciones adversas a la inyección anterior

No se debe aumentar la dosis cuando se reduce el intervalo. En caso de reducción de intervalos por debajo de 12 semanas, debe realizarse una estrecha vigilancia de la reacción adversa. En un ensayo clínico controlado XEOMIN® ha sido eficaz y bien tolerado cuando se inyecta en intervalos de 6 a 20 semanas (mediana: 12 semanas).

Espasticidad del miembro superior

Volumen de inyección por sitio de inyección: aproximadamente 0.2 a 1 ml (puede ser excedido a 1,5 ml en casos seleccionados).

La dosis exacta y el número de sitios de inyección deben adaptarse a cada paciente en función del tamaño, el número y la localización de los músculos afectados, la gravedad de la espasticidad y la presencia de debilidad muscular local

Dosis recomendadas en tratamientos iniciales por músculo:

Patrón clínico Músculo	Unidades (Rango)	Número de sitios de inyección por músculo
Muñeca flexionada		
<i>Flexor radial del carpo</i>	25-75	1-2
<i>Flexor cubital del carpo</i>	20-75	1-2
Puño cerrado		
<i>Flexor superficial de los dedos</i>	40-60	2
<i>Flexor profundo de los dedos de la mano</i>	40-60	2
Codo flexionado		
<i>Braquiorradial</i>	25-50	1-3
<i>Bíceps</i>	50-100	1-4
<i>Braquial</i>	25-100	1-2
Antebrazo pronado		
<i>Pronador cuadrado</i>	10-50	1
<i>Pronador redondo</i>	25-75	1-2
Pulgar en la palma		
<i>Flexor largo del pulgar</i>	10-50	1
<i>Abductor del pulgar</i>	5-30	1
<i>Flexor corto del pulgar/ Oponente del pulgar</i>	5-30	1

Dosis recomendadas en tratamientos repetidos por músculo:

	Unidades (Rango)	Número de sitios de inyección por músculo
Muñeca flexionada		
<i>Flexor radial del carpo</i>	25-100	1-2
<i>Flexor cubital del carpo</i>	20-100	1-2
Puño cerrado		
<i>Flexor superficial de los dedos</i>	40-100	2
<i>Flexor profundo de los dedos de la mano</i>	40-100	2
Codo flexionado		
<i>Braquiorradial</i>	25-100	1-3
<i>Bíceps</i>	75-200	1-4
<i>Braquial</i>	25-100	1-2
Antebrazo pronado		
<i>Pronador cuadrado</i>	10-50	1
<i>Pronador redondo</i>	25-75	1-2

Pulgar en la palma		
<i>Flexor largo del pulgar</i>	10-50	1
<i>Abductor del pulgar</i>	5-30	1
<i>Flexor corto del pulgar/ Oponente del pulgar</i>	5-30	1

Esta lista no es exhaustiva ya que cualquiera de los músculos del miembro superior puede requerir tratamiento, por ejemplo: hombro.

La dosis total recomendada es de hasta 400 unidades por sesión de tratamiento. Tiempo promedio hasta el primer inicio del efecto: por lo general dentro de los 4 días después de la inyección.

Efecto máximo: normalmente dentro de 4 semanas.

Duración del efecto: normalmente hasta 12 semanas, sin embargo, puede durar más o menos dependiendo del paciente.

La repetición del tratamiento generalmente no debe ser menor a 12 semanas. Los intervalos de tratamiento deben determinarse en base a la necesidad clínica real del paciente.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

La coadministración de XEOMIN® y antibióticos aminoglucósidos u otros agentes que interfieren con la transmisión neuromuscular, por ejemplo, los relajantes musculares tipo tubocurarina, sólo deben realizarse con precaución ya que estos agentes pueden potenciar el efecto de la toxina.

Uso en embarazo y lactancia:

Embarazo

No hay datos adecuados acerca del uso de XEOMIN® en mujeres embarazadas. Los estudios preclínicos han demostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. En consecuencia, XEOMIN® sólo debe usarse en casos donde sea claramente necesario durante el embarazo y si el beneficio potencial justifica el riesgo.

Lactancia

No hay información disponible sobre si XEOMIN® se excreta a través de la leche materna humana. Por tal motivo, no se recomienda el uso de XEOMIN® en mujeres durante el periodo de lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

XEOMIN® tiene una influencia menor o moderada sobre la capacidad para conducir y usar maquinarias.

Se debe aconsejar a los pacientes si hay astenia, debilidad muscular, trastornos de la visión, mareos o párpados caídos, deben evitar conducir o participar en otras actividades potencialmente peligrosas.

Sobredosis:

Dosis altas de toxina botulínica tipo A pueden dar como resultado parálisis neuromuscular pronunciada distante del lugar de la inyección con una variedad de síntomas. Los síntomas de la sobredosis no son aparentes inmediatamente después de la inyección. Los síntomas pueden incluir debilidad general, ptosis, diplopía, dificultades para deglutir y hablar o parálisis de los músculos respiratorios, dando por resultado neumonía por aspiración.

Medidas en caso de sobredosis

En caso de sobredosis, el paciente debe someterse a un seguimiento médico para detectar síntomas de debilidad muscular excesiva o parálisis muscular. Puede ser necesario un tratamiento sintomático. El apoyo respiratorio puede ser necesario si la parálisis de los músculos respiratorios se produce.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: M03AX01

Grupo farmacoterapéutico: M: sistema musculoesquelético, M03: relajantes musculares, M03A: agentes de acción periférica y relajantes musculares, M03AX: otros agentes de acción periférica y relajantes musculares.

La toxina botulínica tipo A bloquea la transmisión colinérgica en la unión neuromuscular mediante la inhibición de la liberación de acetilcolina de las terminales nerviosas colinérgicas periféricas.

- La inhibición se produce de acuerdo con la siguiente secuencia:
- cadena pesada de toxina que se une a las terminales nerviosas colinérgicas
- internalización de la toxina dentro de las vesículas en la terminal nerviosa
- translocación de la cadena ligera de la molécula de toxina en el citosol de la terminal nerviosa
- escisión enzimática de SNAP 25, la proteína objetivo presináptica esencial para la liberación de acetilcolina.

La recuperación completa de la función de la placa terminal / transmisión de impulso después de la inyección intramuscular normalmente ocurre dentro de los 3-4 meses a medida que las terminaciones nerviosas se desarrollan y vuelven a conectarse con la placa terminal motora y el mecanismo de liberación del neurotransmisor presináptico vuelve a funcionar de nuevo.

Resultados de estudios clínicos

Estudios clínicos en pacientes con líneas glabellares del entrecejo

Los dos ensayos clínicos de fase III, doble ciego, controlados con placebo, diseñados de forma idéntica (MRZ 60201-0741 y MRZ 60201-0724), incluyeron un total de 547 sujetos con líneas glabellares moderadas a severas, según se evaluó en la Escala facial de arrugas de 4 puntos FWS). Los sujetos fueron tratados con 20 unidades de XEOMIN® (n = 366) o placebo (n = 181). Los resultados demostraron una eficacia estadísticamente significativa y clínicamente relevante de XEOMIN® en comparación con placebo.

Otro ensayo clínico de fase III, doble ciego, controlado con placebo (MRZ 60201-0520) incluyó un total de 256 sujetos con líneas glabellares moderadas a severas, según se evaluó en la Escala Facial de Arrugas (FWS) de 4 puntos. De ellos, 169 sujetos fueron tratados con 20 unidades de XEOMIN® en el Período Principal y 236 sujetos fueron tratados en el período de Extensión Abierta (OLEX) de ese estudio. Los resultados demostraron una eficacia estadísticamente significativa y clínicamente relevante de XEOMIN® en comparación con placebo.

En un estudio de Fase III (MRZ 60201-0609) se ha demostrado la seguridad a largo plazo en el tratamiento de dosis repetidas (20 unidades) de las líneas glabellares moderadas a severas, según se evaluó en la Escala Facial de Arrugas (FWS) de 4 puntos. Período de hasta dos años con un máximo de 8 ciclos de inyección consecutivos para un total de 796 sujetos.

En un estudio comparativo de fase IV (MUS 60201-4096_1) se demostró la equivalencia terapéutica de XEOMIN® en comparación con un producto comparador que contenía el complejo convencional de toxina botulínica tipo A en la toxina onabotulínica tipo A (900 kD) en sujetos con líneas glabellares (n = 250). Los resultados del estudio demostraron que XEOMIN® y este producto comparador tienen una eficacia y un perfil de seguridad similares en sujetos con líneas glabellares del entrecejo moderadas a severas cuando se usan con una relación de conversión de dosificación de 1: 1.

Estudios clínicos en pacientes con líneas laterales periorbitales (líneas laterales del Canto)

El ensayo clínico de fase III, doble ciego, controlado con placebo (MRZ 60201-0617) incluyó un total de 111 sujetos con líneas laterales periorbitales moderadas a severas, según se evaluó en una escala de 4 puntos). Los sujetos fueron tratados con 12 unidades por área ocular de XEOMIN® comparando un esquema de inyección de 3 puntos y 4 puntos (n = 83). Los resultados demostraron una eficacia estadísticamente significativa y clínicamente relevante de XEOMIN® para ambos esquemas de inyección en comparación con el placebo.

Estudios clínicos en pacientes con líneas faciales superiores

El ensayo clínico de fase III, doble ciego, controlado con placebo (MRZ 60201-3076) incluyó un total de 156 sujetos con líneas faciales superiores moderadas a severas, evaluadas en las Escalas Estáticas Merz de 5 puntos. De ellos, 105 sujetos fueron tratados con 54 a 64 unidades XEOMIN® en el Período Principal del estudio y 139 sujetos fueron tratados en el período de Extensión Abierta (OLEX) de ese estudio. Los resultados demostraron una eficacia estadísticamente significativa y clínicamente relevante de XEOMIN® en comparación con el placebo con respecto a las áreas individuales de tratamiento (líneas glabellares del entrecejo, líneas laterales periorbitales y líneas horizontales de la frente), así como para todas las áreas combinadas (líneas faciales superiores).

Estudios clínicos en pacientes con distonía cervical

El estudio clínico de fase III, doble ciego y controlado con placebo, incluyó un total de 233 pacientes con distonía cervical. Los pacientes tenían un diagnóstico clínico de distonía cervical predominantemente rotacional, con una puntuación total de la escala de clasificación tortícolis espasmódica de Toronto occidental (TWSTRS) ≥ 20 . El 39% de los pacientes no recibieron tratamiento previo. Recibieron una sola administración de 240 unidades de XEOMIN® (n = 81), 120 unidades de XEOMIN® (n = 78) o placebo. El cambio en la puntuación TWSTRS-Total de la línea de base fue significativamente mayor en los grupos XEOMIN® en comparación con el cambio en el grupo placebo. Los pacientes podrían continuar con el período de extensión si se necesitaba una nueva inyección. Durante el Período de Extensión recibieron hasta cinco inyecciones adicionales de 240 unidades de XEOMIN® (n = 111) o 120 unidades de XEOMIN® (n = 103) con un intervalo mínimo entre dos inyecciones de al menos seis semanas. La duración total del estudio fue de 68-89 semanas. En todo el

estudio, el intervalo medio de inyección en los pacientes tratados con XEOMIN® osciló entre 10.00 y 13-14 semanas.

Estudios clínicos en pacientes con blefaroespasma

El estudio clínico de fase III, doble ciego y controlado con placebo, incluyó un total de 109 pacientes con blefaroespasma. Los pacientes tenían un diagnóstico clínico de blefaroespasma esencial benigno, con una calificación de la escala de clasificación de Jankovic (JRS) de base ≥ 2 y una respuesta terapéutica satisfactoria y estable a administraciones previas de toxina onabotulínica tipo A (900 kD). Recibieron una sola administración de XEOMIN® (n = 75) a una dosis similar a las sesiones de inyección de toxina onabotulínica tipo A más recientes antes de la entrada al estudio o placebo. La dosis más alta permitida en este estudio fue de 50 unidades por ojo; La dosis media fue de 32 unidades por ojo. La diferencia entre el grupo XEOMIN® y el grupo placebo en el cambio del suscrito de severidad del JRS de la línea de base fue estadísticamente significativa. Los pacientes podrían continuar con el período de extensión si se necesitaba una nueva inyección. Durante el período de extensión recibieron hasta cinco inyecciones de XEOMIN® (n = 82) con un intervalo mínimo entre dos inyecciones de al menos seis semanas y una dosis máxima de 50 unidades por ojo. La duración total del estudio fue de 68-89 semanas. En todo el estudio, el intervalo medio de inyección en los pacientes tratados con XEOMIN® osciló entre 10,14 y 12,00 semanas.

Estudios clínicos en pacientes con distonía cervical y blefaroespasma

En dos ensayos clínicos de fase III, doble ciego y controlados con placebo, realizados en pacientes con tortícolis espasmódico y blefaroespasma (MRZ 60201-0408 y MRZ 602010433, respectivamente), los intervalos de inyección se podrían acortar o prolongar dependiendo de las necesidades del paciente y síntomas clínicos. En estos estudios confirmando la eficacia y la seguridad de XEOMIN® en estas indicaciones, los pacientes individuales recibieron XEOMIN® con intervalos de inyección única de tan sólo 6 semanas y hasta 34 semanas (blefaroespasma) o 40 semanas (tortícolis espasmódica) si estaba clínicamente indicado. El intervalo medio para todas las inyecciones y todos los pacientes en estos estudios fueron de 12 a 13 semanas. Las reinyecciones según la necesidad clínica del paciente después de menos de 10 semanas y un mínimo de 6 semanas no cambiaron el perfil de seguridad y tolerabilidad de XEOMIN®.

Se demostró la equivalencia terapéutica de XEOMIN® en comparación con un producto comparador que contenía el complejo de toxina botulínica tipo A convencional sobre la toxina onabotulínica tipo A (900 kD) en dos estudios comparativos de Fase III de dosis única, uno en pacientes con blefaroespasma (estudio MRZ 60201-0003, n = 300) Y uno en pacientes con distonía cervical (estudio MRZ 60201-0013, n = 463). Los resultados del estudio sugieren que XEOMIN® y este producto de comparación tienen un perfil de eficacia y seguridad similar en pacientes con blefaroespasma o distonía cervical cuando se usan en una relación de conversión de dosis 1:1.

Estudios clínicos en pacientes con espasticidad en el miembro superior

Un ensayo clínico de fase III doble ciego controlado con placebo (MRZ 60201 / SP / 3001) incluyó un total de 317 pacientes no tratados previamente con espasticidad del miembro superior que fueron al

menos tres meses después del ictus. Durante el Período Principal, se administró una dosis total fija de XEOMIN® (400 unidades) por vía intramuscular al patrón clínico objetivo principal definido elegido entre el codo flexionado, la muñeca flexionada o los puños cerrados y otros grupos musculares afectados (n = 210). El análisis confirmatorio de las variables de eficacia primaria y co-primaria a la semana 4 después de la inyección demostró mejoras estadísticamente significativas en la tasa de respuesta de la puntuación de Ashworth o cambios desde la línea base en la puntuación de Ashworth y la Impresión Global de Cambio del Investigador. 296 pacientes tratados completaron el Período Principal y participaron en el primer ciclo de Extensión Abierta (OLEX). Durante el período de extensión, los pacientes recibieron hasta tres inyecciones. Cada ciclo OLEX consistió en una sola sesión de tratamiento (400 unidades de la dosis total de XEOMIN®, distribuida de forma flexible entre todos los músculos afectados) seguida de un período de observación de 12 semanas. La duración total del estudio fue de 48 semanas.

Un segundo ensayo clínico de fase III doble ciego, controlado con placebo (MRZ 602010410) incluyó un total de 148 pacientes con espasticidad después del ictus. Durante el Período Principal se administró una dosis total fija de XEOMIN® (90 y 80 unidades, respectivamente) por vía intramuscular a los patrones clínicos de muñeca flexionada y puño cerrado (n = 73). Además, si existían otros patrones de espasticidad de las extremidades superiores, los músculos del codo, del antebrazo y del pulgar podrían ser tratados con dosis fijas por músculo con una dosis total de hasta 400 unidades. La diferencia entre el grupo XEOMIN® y el grupo placebo en el cambio de la escala de Ashworth fue estadísticamente significativa. 145 pacientes continuaron en un período de Extensión Abierta (OLEX) de este estudio con dosificación flexible (hasta 400 unidades por sesión de inyección) y hasta 5 ciclos de inyección. La duración máxima del estudio fue de 89 semanas.

En un ensayo clínico de Fase III (MRZ 60201-0607), controlado por el observador y controlado por el observador, se incluyó un total de 192 pacientes con espasticidad del miembro superior. De ellos, 97 pacientes recibieron una dilución de gran volumen (20 unidades / ml) y 95 pacientes recibieron una dilución de bajo volumen (50 unidades / ml) de XEOMIN®. Los resultados demostraron no inferioridad de la dilución de 20 U / ml a la dilución de 50 U / ml de XEOMIN®, así como una eficacia estadísticamente significativa y clínicamente relevante de ambas diluciones en el tratamiento de la espasticidad con diversas etiologías.

En otro estudio de Fase III (MRZ 60201-3053), de soporte, no controlado y abierto, se investigó la seguridad y eficacia de XEOMIN® para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores e inferiores debido a diferentes causas cerebrales en 155 pacientes con necesidad clínica de un Dosis de 800 unidades.

Este estudio mostró una relación positiva entre el aumento de las dosis de XEOMIN® de hasta 800 unidades y la mejora de la condición de los pacientes evaluados por la escala de Ashworth y otras variables de eficacia sin comprometer la seguridad de los pacientes o la tolerabilidad de XEOMIN®.

Más de 3500 pacientes han sido tratados con XEOMIN® en ensayos clínicos para diferentes indicaciones.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Características generales de la sustancia activa

Los estudios cinéticos y de distribución clásicos no pueden realizarse con la toxina botulínica tipo A porque la sustancia activa se aplica en cantidades tan pequeñas (picogramos por inyección) y porque se une rápida e irreversiblemente a las terminales nerviosas colinérgicas.

La toxina botulínica nativa tipo A es un complejo de alto peso molecular que, además de la toxina (150 kD), contiene otras proteínas no tóxicas, como hemaglutininas y no hemaglutininas. En contraste con las preparaciones convencionales que contienen el complejo de toxina botulínica tipo A, XEOMIN® contiene toxina pura (150 kD) porque está libre de complejo proteico y por lo tanto tiene un bajo contenido de proteína extraña. El contenido de proteína extraña administrado se considera como uno de los factores para el fracaso de la terapia secundaria.

Distribución de la sustancia activa en pacientes

No se han realizado estudios farmacocinéticos de XEOMIN® en humanos por las razones detalladas con anterioridad.

Datos de seguridad preclínica

Los datos preclínicos no revelaron riesgos especiales para los seres humanos basándose en los estudios convencionales de seguridad farmacológica.

Los hallazgos de los estudios de toxicidad de dosis repetidas XEOMIN® en animales se relacionaron principalmente con su acción farmacodinámica, es decir, atonía, paresia y atrofia del músculo inyectado.

No se observó evidencia de intolerabilidad local.

Los estudios de toxicidad reproductiva con XEOMIN® no mostraron efectos adversos sobre la fertilidad masculina o femenina en conejos ni efectos directos sobre el embrión fetal o sobre el desarrollo pre y postnatal en ratas y / o conejos. Sin embargo, la administración de XEOMIN® en estudios de embriotoxicidad a niveles de dosis que presentaban toxicidad materna aumentó el número de abortos en conejos y ligeramente disminuyó el peso fetal en ratas.

En un estudio de toxicidad juvenil posterior al destete en ratas, se observó atrofia del epitelio testicular germinal e hipospermia a la dosis más alta probada, pero no se detectó toxicidad sistémica franca distinta del retraso del crecimiento a un nivel de dosis de 10 unidades / kg e inferior.

No se han realizado estudios de genotoxicidad con XEOMIN®.

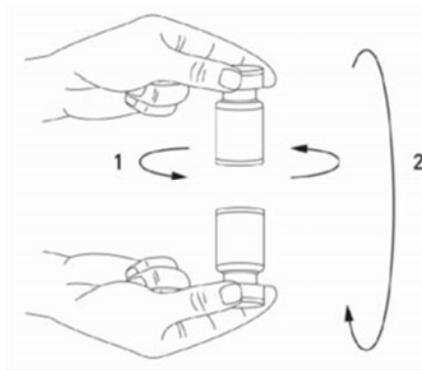
No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo en animales con la inyección XEOMIN®.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

XEOMIN® se reconstituye antes de usarse con solución salina (cloruro de sodio al 0.9 %). Una buena práctica consiste en realizar la reconstitución del vial y la preparación de la jeringa encima de toallas de papel con revestimiento plástico, a fin de atrapar cualquier derrame.

Se recomienda una aguja de bisel corto 20-27 G para la reconstitución. Después de la inserción vertical de la aguja a través del tapón de goma, el disolvente se inyecta lentamente dentro del vial para evitar

la formación de espuma. El vial debe ser desechado si el vacío no jala el disolvente en el vial. Retire la jeringa del vial y mezcle XEOMIN® con el disolvente con invirtiendo / volteando el vial cuidadosamente - no agite vigorosamente. Si es necesario, la aguja utilizada para la reconstitución debe permanecer en el vial y la cantidad requerida de solución debe ser elaborada con una nueva jeringa estéril adecuada para la inyección.



XEOMIN® reconstituido es una solución clara, incolora, libre de partículas.
XEOMIN® reconstituido está destinado para inyección intramuscular.

Solución reconstituida

La estabilidad química y física en uso ha sido demostrada para 24 horas de 2°C a 8°C

Indicaciones estéticas

XEOMIN® reconstituido es inyectado usando una delgada aguja estéril (por ejemplo: 30- 33 gauge / 0.20-0.30 mm diámetro / 13 mm longitud).

Indicaciones neurológicas

Distonia cervical (tortícolis espasmódica)

Para las inyecciones en los músculos superficiales se utiliza una aguja estéril adecuada (por ejemplo, 25-30 gauge / 0.30-0.50 mm de diámetro / 37 mm de longitud). La aguja de 22 gauge / 0,70 mm de diámetro / 75 mm de longitud se puede usar para inyecciones en músculos más profundos.

Blefaroespasmó

Después de la reconstitución, la solución de XEOMIN® se inyecta usando una aguja estéril adecuada (por ejemplo, calibre 27-30 / 0.30-0.40 mm de diámetro / 12.5 mm de longitud).

Espasticidad del miembro superior

XEOMIN® reconstituido se inyecta usando una aguja estéril adecuada (por ejemplo, 26 gauge / 0.45 mm de diámetro / 37 mm de longitud, para los músculos superficiales y una aguja más larga, por ejemplo 22 gauge/ 0.7 mm de diámetro / 75 mm de longitud, para una musculatura más profunda).

Procedimiento a seguir para una eliminación segura de viales, jeringas y materiales utilizados

Los viales no utilizados o la solución XEOMIN® restante en el vial y / o la jeringa se deben autoclavar o inactivar añadiendo una de las siguientes soluciones: etanol al 70%, isopropanol al 50%, SDS 0,1% (detergente aniónico), solución de hidróxido de sodio (0,1 N) NaOH o solución de hipoclorito de sodio (al menos 0,1 N de NaOCl).

Los viales, jeringas y materiales usados no deben vaciarse y deben desecharse en recipientes apropiados y desecharse de acuerdo con los requisitos locales.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2024-01-18