

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	XEOMIN®. (Toxina botulínica tipo A).
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para solución inyectable IM e Intraglandular.
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):	1. MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA, Dessau-Rosslau, Alemania. Ingrediente farmacéutico activo Producto terminado 2. IDT BIOLOGIKA GMBH, Reinheim, Alemania. Producto terminado. 3. MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA, Dessau-Rosslau, 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
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30°C

Indicaciones terapéuticas:**Indicaciones Estéticas**

XEOMIN® está indicado en adultos para la mejoría temporal de la apariencia de:

Líneas faciales superiores:

- Líneas glabellares o del entrecejo
- Líneas laterales periorbitales (líneas laterales del Canto)
- Líneas horizontales de la frente

Indicaciones Neurológicas

XEOMIN® está indicado para el tratamiento de:

- Disonía cervical (tortícolis espasmódica) en adultos
- Blefaroespasma y espasmo hemifacial en adultos
- Espasticidad del miembro superior en adultos
- Sialorrea crónica en adultos
- Sialorrea crónica en niños y adolescentes (de 2 a 17 años)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquier de los excipientes.

Trastornos generalizados de la actividad muscular (por ejemplo, miastenia gravis, síndrome de Lambert-Eaton).

Infección o inflamación en los lugares 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.

Tener cuidado para asegurar que XEOMIN® no se inyecte en un vaso sanguíneo.

Para el tratamiento de la disonía cervical y la espasticidad del miembro superior XEOMIN® debe inyectarse cuidadosamente, cuando se inyecta en sitios cercanos a las 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.

Indicaciones estéticas

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 de tatuaje permanente.

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 corrugador 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 cercanas 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.

Indicaciones neurológicas

Distonía cervical (tortícolis espasmódica) en adultos

Los pacientes deben ser informados de que las inyecciones de XEOMIN® para el manejo de la 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.

Blefaroespasmo y espasmo hemifacial en adultos

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 que la toxina botulínica tipo A actúa como inhibidor de la liberación de acetilcolina, XEOMIN® debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de desarrollar glaucoma de ángulo cerrado.

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.

Sialorrea crónica en adultos, niños y adolescentes

En los casos de sialorrea inducida por medicamentos (por ejemplo, por aripiprazol, clozapina, piridostigmina), en primer lugar, se debe considerar la posibilidad de reemplazar, reducir o incluso suspender el medicamento inductor antes de usar XEOMIN® para el tratamiento de la sialorrea.

No se investigó la eficacia y seguridad de XEOMIN® en pacientes con sialorrea inducida por medicamentos.

Si se desarrollan casos de boca seca en asociación con la administración de XEOMIN®, se debe considerar la reducción de la dosis.

Se recomienda una visita al dentista al inicio del tratamiento. El dentista debe ser informado sobre el tratamiento de la sialorrea con XEOMIN® para poder decidir sobre las medidas apropiadas para la profilaxis de la caries.

Propagación local y distante del efecto de la toxina

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

Se han reportado reacciones adversas que podrían estar relacionados con la propagación de la toxina a sitios distantes del lugar de la inyección (ver sección de reacciones adversas).

Cuando se tratan indicaciones neurológicas, algunas de estas reacciones adversas pueden ser mortales y se han reportado casos de muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden experimentar una debilidad muscular excesiva. Se debe advertir a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata si ocurren trastornos de la deglución, del habla o respiratorios. Se ha informado disfagia después de la inyección a sitios distintos de la musculatura cervical.

Trastornos neuromusculares preexistentes

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.

En general, los pacientes con antecedentes de disfagia o aspiración deben ser tratados con precaución. Se debe tener extrema precaución al tratar a estos pacientes por distonía cervical. El tratamiento para las indicaciones estéticas con XEOMIN® no está recomendado en pacientes con antecedentes de disfagia y aspiración.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con los productos de toxina botulínica. Si se producen reacciones graves (por ejemplo, reacciones anafilácticas) y/o reacciones de hipersensibilidad inmediata, debe instituirse un tratamiento médico apropiado.

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:

- XEOMIN® solo debe ser administrado por especialistas en el cuidado de la salud, con la formación adecuada y la experiencia demostrada en la aplicación de la toxina botulínica tipo A.
- Producto de uso delicado, adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica.
- No se deje al alcance de los niños.
- XEOMIN® reconstituido es una solución clara, incolora y libre de partículas.
- XEOMIN® no deberá ser usada si la solución reconstituida tiene una apariencia turbia o si contiene partículas en suspensión o sedimento.
- XEOMIN® reconstituido se administra por inyección intramuscular e intraglandular.
- Las dosis recomendadas para XEOMIN® no son intercambiables con otras preparaciones de toxinabotulínica, debido a las diferencias en el ensayo de potencia (DL50).

Efectos indeseables:

Por lo general, se observan reacciones adversas 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.

Reacciones adversas independientes de la indicación

Reacciones adversas relacionadas con la administración

Como se espera para cualquier procedimiento de inyección puede asociarse a la inyección de XEOMIN®: 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.

Reacciones adversas 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).

Las reacciones adversas como estas, 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 con Xeomin®

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

Efectos indeseables dependientes de la indicación

Con base 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 o del entrecejo

Reacciones adversas basadas en la experiencia clínica con líneas glabellares

Sistema corporal	Reacción adversa	
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</i>	Poco frecuente	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)
<i>Trastornos del tejido musculoesquelético y conectivo</i>	Frecuente	Signo de Mefisto (elevación lateral de las cejas)
	Poco frecuente	Asimetría facial (asimetría de la ceja), espasmos musculares (arriba de las cejas)

<i>Trastornos del Sistema nervioso</i>	Frecuente	Dolor de cabeza
<i>Trastornos del ojo</i>	Poco frecuente	Edema del párpado, visión borrosa, ptosis del párpado
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>	Poco frecuente	Prurito, ptosis de la ceja
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Poco frecuente	Nasofaringitis
<i>Trastornos vasculares</i>	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)

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

Líneas faciales superiores

Reacciones adversas basadas en la experiencia clínica con líneas faciales superiores

Sistema corporal	Reacción adversa	
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</i>	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)
<i>Trastornos del ojo</i>	Frecuente	Ptosis del párpado, ojo seco
<i>Trastornos del sistema nervios</i>	Muy frecuente	Dolor de cabeza
	Frecuente	Hipoestesia
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>	Frecuente	Ptosis de la ceja
<i>Desórdenes del tejido musculoesquelético y conectivo</i>	Frecuente	Asimetría facial; Signo de Mefisto (elevación lateral de las cejas)
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuente	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 que un caso duró cinco meses. La disfagia parece ser dependiente de la dosis.

Reacciones adversas basadas en la experiencia clínica con distonía cervical

Sistema corporal	Reacción adversa	
<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 e infestaciones</i>	Frecuente	Infección del tracto superior respiratorio
<i>Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos</i>	Poco frecuente	Disfonia, disnea
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuente	Hiperhidrosis
	Poco frecuente	Erupción

Blefaroespasma

Reacciones adversas basadas en la experiencia clínica con blefaroespasma

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

Espasmo hemifacial

Se pueden esperar reacciones adversas similares a las del blefaroespasma con el espasmo hemifacial.

Espasticidad del miembro superior

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

Sistema corporal	Reacción adversa	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Poco frecuente	Boca seca, 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

Sialorrea crónica en adultos

Reacciones adversas basadas en la experiencia clínica con sialorrea crónica en adultos

Sistema corporal	Reacción adversa	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuente	Boca seca, disfagia
	Poco frecuente	Saliva alterada (espesa), disgresia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuente Poco frecuente	Parestesia Desorden del habla

Se han reportado casos de sequedad persistente de boca (> 110 días) de intensidad severa que pueden causar complicaciones adicionales como gingivitis, disfagia y caries.

Sialorrea crónica en niños y adolescentes

Reacciones adversas basadas en la experiencia clínica con sialorrea crónica en niños y adolescentes

Sistema corporal	Reacción adversa	
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Boca seca, disfagia, saliva alterada (espesada)

Posología y modo de administración:

Indicaciones estéticas

Volumen de inyección por sitio de inyección: aproximadamente 0.04 a 0.1 ml, dependiendo de la dilución. 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

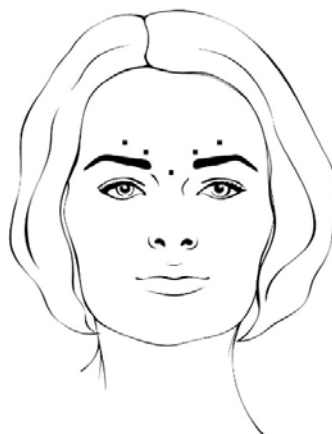
Dosis resultante (en unidades por 0.1 ml)	Disolvente (Solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0.9 %))	
	Vial con 50 unidades	Vial con 100 unidades
4 unidades	1.25 ml	2.5 ml
5 unidades	1 ml	2 ml

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

Líneas glabellares o 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 de cada paciente.



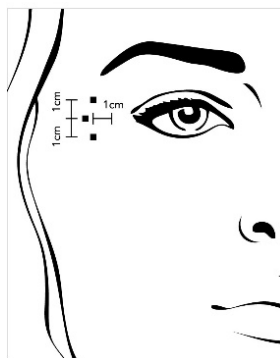
Mejora la apariencia de las líneas glaberales o del entrecejo: generalmente de los 2 a 3 días siguientes. Duración del efecto: hasta 4 meses después de la inyección, sin embargo, puede durar más o menos tiempo dependiendo de cada paciente.

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 a 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 cada lado).

Mejora la apariencia de las líneas laterales periorbitales: usualmente dentro de los siguientes 6 días. Duración del efecto: hasta 4 meses después de la inyección, sin embargo, puede durar más o menos dependiendo del paciente.

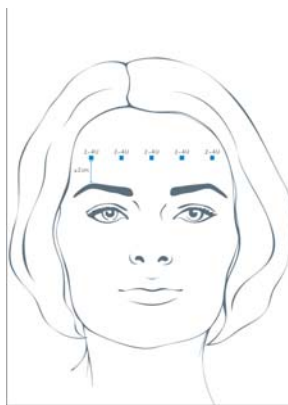
Líneas horizontales de la frente

Dosis total: Se pueden administrar de 10 a 20 unidades según las necesidades de cada paciente. 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 de la apariencia de las líneas horizontales de la frente: generalmente dentro de los siguientes 7 días.

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. Se deberá realizar una valoración de la dosis.

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

Distonía cervical (tortícolis espasmódica) en adultos

Volumen de inyección por sitio de inyección: aproximadamente 0.1 a 0.5 ml. Dosis estándar: no debe exceder 200 unidades por sesión de tratamiento. Dosis total: se pueden administrar hasta 300 unidades. No 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 promedio hasta el primer inicio del efecto: usualmente dentro de los siete días después de la inyección.

Duración del efecto: hasta 28 semanas

Los intervalos de tratamiento deben determinarse en base a la necesidad clínica real del paciente. Se puede lograr un mejor beneficio 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 indicados clínicamente más largos entre las inyecciones.

Si en casos individuales la duración del efecto es menor a 12 semanas, la siguiente inyección

puede aplicarse 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 inyección previa. 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 previa

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 una 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 y espasmo hemifacial en adultos

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 unidades por sesión de tratamiento y 50 unidades por ojo.

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.

En casos de blefaroespasma unilateral, las inyecciones deben limitarse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial deben ser tratados como para blefaroespasma unilateral.

Tiempo medio hasta el primer inicio del efecto: usualmente dentro de los cuatro días después de la inyección. Duración del efecto: hasta 28 semanas.

Los intervalos de tratamiento deben determinarse en base a la necesidad clínica real del paciente. Se puede lograr un mayor beneficio 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 indicados clínicamente más largos entre las inyecciones.

Si en casos individuales la duración del efecto es menor de 12 semanas, la siguiente 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 inyección regular previa. 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 previa

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 alguna 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 en adultos

Volumen de inyección por sitio de inyección: aproximadamente 0.2 a 1 ml (puede ser excedido a 1.5 ml en casos especiales).

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 por músculo:

Patrón Clínico: <i>Músculo</i>	Unidades (Rango)	Número de sitios de inyección por músculo
Puño cerrado: <i>Flexor superficial de los dedos</i>	25-100	2
<i>Flexor profundo de los dedos de la mano</i>	25-100	2
Muñeca flexionada: <i>Flexor radial del carpo</i>	25-100	1-2
<i>Flexor cubital del carpo</i>	20-100	1-2
Codo flexionado: <i>Braquiorradial</i>	25-100	1-3
<i>Bíceps</i>	50-200	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
Hombro rotado internamente/extendido/abducido <i>Deltoides/pars clavicularis</i>	20-150	1-3
<i>Dorsal ancho</i>	25-150	1-4
<i>Pectoral mayor</i>	20-200	1-6
<i>Subescapular</i>	15-100	1-4
<i>Redondo mayor</i>	20-100	1-2

No se deben administrar más de 250 unidades en los músculos del hombro.
La dosis total recomendada para el tratamiento del miembro superior es de hasta 500 unidades por sesión de tratamiento.

Tiempo promedio hasta el inicio del primer efecto: por lo general dentro de los 4 días después de la inyección.

Duración del efecto: hasta 28 semanas.

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

Sialorrea crónica en adultos

XEOMIN® reconstituido debe utilizarse a una concentración de 5 unidades/0.1 ml.

XEOMIN® se inyecta en las glándulas parótida y submandibular en ambos lados (por tratamiento, cuatro inyecciones en total). La dosis se divide con una proporción de 3:2 entre las glándulas parótidas y submandibulares.

Dosis de tratamiento por glándula – Sialorrea crónica en adultos

Glándulas	Dosis por sitio	Volumen por inyección
	(Unidades)	(ml)
Glándulas parótidas	3 0	0.6
Glándulas submandibulares	2 0	0.4

El lugar de la inyección debe estar cerca del centro de la glándula. Se recomiendan puntos de referencia anatómicos u orientación por ultrasonido para la localización de las glándulas salivales involucradas.

La dosis total recomendada por sesión de tratamiento es de 100 unidades.

La repetición del tratamiento no debe ser más frecuente que cada 16 semanas.

Los intervalos de tratamiento deben determinarse en función de la necesidad clínica real del paciente individual.

Sialorrea crónica en niños y adolescentes

XEOMIN® reconstituido debe utilizarse a una concentración de 2.5 unidades/0.1 ml.

XEOMIN® se inyecta en las glándulas parótida y submandibular en ambos lados (por tratamiento, cuatro inyecciones en total).

La dosis ajustada al peso corporal se divide con una proporción de 3:2 entre las glándulas parótidas y submandibulares como se indica en la siguiente tabla.

Las dosis de tratamiento deben administrarse por clase de peso corporal y la dosis total no debe exceder las 75 unidades por sesión de tratamiento. No se pueden hacer recomendaciones de dosificación para niños que pesen menos de 12 kg.

Dosis de tratamiento por clase de peso corporal – Sialorrea crónica en niños y adolescentes:

Peso corporal	Glándula parótida, cada lado		Glándula submandibular, cada lado		Dosis total, ambas glándulas, ambos lados
	Dosis por glándula	Volumen por inyección	Dosis por glándula	Volumen por inyección	
(kg)	(Unidades)	(ml)	(Unidades)	(ml)	(Unidades)
≥ 12 y < 15	6	0.2 4	4	0.1 6	20

≥ 15 y < 19	9	0.3 6	6	0.2 4	30
≥ 19 y < 23	12	0.4 8	8	0.3 2	40
≥ 23 y < 27	15	0.6 0	10	0.4 0	50
≥ 27 y < 30	18	0.7 2	12	0.4 8	60
≥ 30	22. 5	0.9 0	15	0.6 0	75

El lugar de la inyección debe estar cerca del centro de la glándula.

La repetición del tratamiento no debe de exceder el intervalo de 16 semanas.

Los intervalos de tratamiento deben determinarse en función de la necesidad clínica real del paciente individual.

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, deben administrarse con precaución ya que estos agentes pueden potenciar el efecto de la toxina.

Además, cuando se utiliza para el tratamiento de la sialorrea crónica, la radiación en la cabeza y el cuello y/o la administración concomitante de anticolinérgicos (por ejemplo, atropina, glicopirrolato, escopolamina) pueden aumentar el efecto de la toxina.

Uso en embarazo y lactancia:

No existen datos suficientes sobre el uso de la toxina botulínica tipo A en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

El riesgo potencial en los seres humanos es desconocido.

XEOMIN® no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si la toxina botulínica tipo A se excreta en la leche materna. No se recomienda el uso de XEOMIN® durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos clínicos del uso de la toxina botulínica tipo A. No se detectaron efectos adversos en la fertilidad masculina o femenina en conejos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

XEOMIN® tiene una influencia menor o moderada en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Se debe aconsejar a los pacientes que, en caso de astenia, debilidad muscular, trastornos de la visión, mareos o párpados caídos, deben evitar conducir o participar en otras actividades potencialmente peligrosas.

Sobredosis

Consulte la información sobre los riesgos asociados con la propagación local y distante del efecto de la toxina en la sección advertencias y precauciones especiales de uso.

Síntomas de sobredosis

El aumento de las dosis de la toxina botulínica tipo A puede resultar en una pronunciada parálisis neuromuscular distante del lugar de la inyección con una variedad de síntomas. Los síntomas pueden incluir debilidad general, ptosis, diplopía, dificultades respiratorias, dificultad para hablar,

parálisis de los músculos respiratorios o dificultad para deglutir que puede resultar en neumonía por aspiración. Los síntomas de sobredosis no son evidentes inmediatamente después de la inyección.

Medidas en casos de sobredosis

En caso de sobredosis, el paciente debe ser monitoreado médicamente para detectar síntomas de debilidad muscular excesiva o parálisis muscular. Puede ser necesario un tratamiento sintomático. La ventilación asistida puede ser necesaria si se produce parálisis de los músculos respiratorios.

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 y glándulas salivales 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.

Los efectos inhibitorios de la toxina en la liberación presináptica de la acetilcolina están bien establecidos. En las glándulas salivales no es claro si afecta o no también directamente a las células postsinápticas. Después de la administración de la toxina en las glándulas submandibulares en ratones una acuaporina de la membrana celular de la glándula es reducida esto puede ser sin embargo también un efecto secundario de la denervación funcional.

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

Líneas glabellares o 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 y MRZ 60201/GL/3001) se demostró la equivalencia terapéutica de XEOMIN® en comparación con un producto que contenía el complejo

convencional de toxina botulínica tipo A en la toxina onabotulínica tipo A (900 kD) en sujetos con líneas glabellares (n = 631). Los resultados del estudio demostraron que XEOMIN® y este producto tienen una eficacia y un perfil de seguridad similares en sujetos con líneas glabellares o del entrecejo moderadas a severas cuando se usan con una relación de conversión de dosificación de 1:1.

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.

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 Estéticas Merz de 5 puntos. De ellos, 105 sujetos fueron tratados con 54 a 64 unidades de 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 o del entrecejo, líneas laterales periorbitales y líneas horizontales de la frente), así como para todas las áreas combinadas (líneas faciales superiores).

La seguridad y tolerancia a largo plazo de 54 a 64 unidades de XEOMIN® fueron demostradas en un estudio fase III abierto, de dosis repetidas (MRZ 60201_3100_1), durante un periodo de tratamiento de más de un año con ciclos de inyección consecutivos para un total 125 sujetos con líneas faciales superiores de moderadas a severas.

Distonía cervical (tortícolis espasmódica) en adultos

El estudio clínico de fase III, doble ciego y controlado con placebo (MRZ 60201-0408), 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.

Blefaroespasmo

El estudio clínico de fase III, doble ciego y controlado con placebo (MRZ 60201-0433), incluyó un total de 109 pacientes con blefaroespasmo. Los pacientes tenían un diagnóstico clínico de blefaroespasmo 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 6889 semanas. En todo el estudio, el intervalo medio de inyección en los pacientes tratados con

XEOMIN® osciló entre 10.14 y 12.00 semanas.

El ensayo clínico de fase III, doble ciego, controlado con placebo (MRZ 60201-3074) con un período de extensión abierto, inscribió a un total de 61 pacientes sin tratamiento previo con toxina botulínica con un diagnóstico clínico de blefaroespasma esencial benigno y escala de calificación de Jankovic inicial (JRS) subpuntuación de gravedad ≥ 2 . Los pacientes no habían recibido ningún tratamiento con toxina botulínica para el blefaroespasma durante al menos 12 meses antes de la administración de XEOMIN. En el período principal (6-20 semanas), 41 pacientes recibieron una sola administración de XEOMIN® en dosis totales de 12.5 unidades por ojo (n=22) ó 25 unidades por ojo (n=19), mientras que los 20 pacientes restantes recibieron placebo. Si se requería una nueva inyección, los pacientes podían continuar con el período de extensión de 6 a 20 semanas y recibir una sola inyección de XEOMIN® a una dosis de hasta 35 unidades por ojo. La duración total del estudio fue de hasta 41 semanas. En el período principal, la mediana de duración del intervalo de tratamiento fue de 6 semanas en el grupo de placebo, 11 semanas en el grupo tratado con 12.5 unidades por ojo y 20 semanas en el grupo tratado con 25 unidades por ojo. La diferencia en el cambio de la subpuntuación JRS entre el grupo de 25 unidades de XEOMIN® por ojo y el grupo de placebo desde el inicio fue estadísticamente significativa. Durante el periodo de extensión los pacientes recibieron una inyección de XEOMIN® (n=39) a una dosis media cercana a las 25 unidades (rango: 15-30 unidades) por ojo. En el período de extensión, la mediana de duración del intervalo de tratamiento para todos los pacientes fue de 19.9 semanas.

Estudios clínicos en pacientes con distonía cervical (tortícolis espasmódica) 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 60201-0433, 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 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.

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 60201-0410) 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 soporte, ciego al observador y controlado con activo de Fase III (MRZ 60201- 0607), 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 no demostraron 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 una 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®.

Sialorrea crónica en adultos

El ensayo clínico de fase III, doble ciego, controlado con placebo, MRZ60201_3090_1, inscribió a un total de 184 pacientes padeciendo al menos tres meses de sialorrea resultante de la enfermedad de Parkinson, atípica parkinsonismo, lesión cerebral post-ictus o postraumática. Durante el Período Principal (PP) se administró una dosis total fija de XEOMIN® (100 o 75 unidades) o un placebo por vía intraglandular a una proporción de dosis definida de 3:2 en las glándulas salivales parótidas y submandibulares, respectivamente. El análisis confirmatorio de las variables co-primarias de eficacia (índice de flujo salival no estimulado y escala de impresión global de cambio en la semana 4 después de la inyección) demostró mejoras estadísticamente significativas del grupo de tratamiento de 100 unidades en comparación con el placebo. El grupo de tratamiento de 75 unidades mostró una superioridad clínicamente relevante sobre el placebo sin ser estadísticamente significativa en la semana 4. Se pudieron mostrar mejoras clínicamente relevantes en los parámetros de eficacia en las semanas 8 y 12 posteriores a la inyección en ambos grupos de tratamiento activo y se mantuvieron en el último punto de observación del Período Principal en la semana 16. 173 pacientes tratados completaron el Período Principal y participaron del primer ciclo del Período de Extensión (PE). El Período de Extensión constaba de tres ciclos ciegos a la dosis, cada uno con una sola sesión de tratamiento (100 o 75 unidades de dosis total de XEOMIN®, con la misma proporción de dosis que en el Período Principal) seguido de un período de 16 semanas. 151 pacientes completaron el Período de Extensión. Los resultados del período de extensión confirmaron los hallazgos del Período Principal que muestran beneficios de tratamientos continuos y mejorados. El estudio también confirmó el perfil favorable de seguridad y tolerabilidad de XEOMIN® en esta indicación; no se identificaron problemas de seguridad nuevos o inesperados.

Sialorrea crónica en niños y adolescentes

En el ensayo clínico de Fase III, doble ciego, controlado con placebo MRZ60201_3091_1, un total de 255 niños y adolescentes (de 2 a 17 años de edad) con un peso corporal (PC) de al menos 12 kg que padecían sialorrea crónica problemática asociada con trastornos neurológicos y/o discapacidad intelectual fueron tratados. Durante el Período principal (PP), 220 pacientes de 6 a 17 años recibieron tratamiento con XEOMIN® hasta 75 U según la clase de peso corporal o placebo. El tratamiento se administró por vía intraglandular con una relación de dosis definida de 3:2 en las glándulas salivales parótida y submandibular, respectivamente. El análisis confirmatorio de las variables co-primarias de eficacia (índice de flujo salival no estimulado y escala de impresión global de cambio en la semana 4 después de la inyección) demostró mejoras estadísticamente significativas y clínicamente relevantes del grupo de XEOMIN® en comparación con el placebo. Para ambos parámetros de eficacia, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento hasta el final del Período principal en la semana 16. Los 35 niños de 2 a 5 años fueron tratados con XEOMIN® según la clase de PC y mostraron mejoras en las variables

de eficacia investigadas similares a las observado en el grupo de tratamiento con XEOMIN® de 6 a 17 años.

247 pacientes participaron en el primer ciclo subsiguiente del período de extensión de etiqueta abierta (OLEX). El OLEX constaba de tres ciclos, cada uno con una única sesión de tratamiento seguida de un período de observación de 16 semanas. Todos los pacientes recibieron XEOMIN® de acuerdo con el mismo esquema de dosificación predeterminado y la misma relación de dosis utilizada en el Período principal. 222 pacientes completaron el OLEX. Los resultados del OLEX confirmaron los hallazgos del Período principal que muestran un beneficio continuo del tratamiento. El estudio también confirmó el perfil favorable de seguridad y tolerabilidad de XEOMIN® en la sialorrea crónica problemática en niños y adolescentes de 2 a 17 años. No se identificaron problemas de seguridad nuevos o inesperados.

Más de 6000 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 de farmacocinética humana con XEOMIN® por las razones anteriormente descritas.

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 de XEOMIN® en animales se relacionaron principalmente con su acción farmacodinámica, es decir, atonía, paresia y atrofia del músculo inyectado.

En un estudio crónico en ratas, se inyectó XEOMIN® en la glándula salival. El peso de la glándula salival submandibular inyectada se redujo en todos los niveles de dosis y se observó atrofia acinar de la glándula salival en la dosis más alta de 40 U DL/kg después de cuatro inyecciones repetidas de XEOMIN® en intervalos de 8 semanas en ratas.

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 o sobre el desarrollo fetal 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.

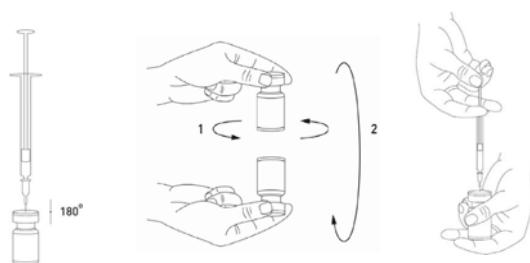
No se han realizado estudios de genotoxicidad o carcinogenicidad con XEOMIN®.

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

XEOMIN® debe ser reconstituido antes de su uso con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0.9%).

Es una buena práctica realizar la reconstitución del polvo y la preparación de la jeringa sobre toallas de papel con revestimiento plástico para recolectar cualquier derrame.

Extraer una cantidad adecuada de disolvente con una jeringa. 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, inyectar el disolvente lentamente dentro del vial para evitar la formación de espuma. El vial debe ser desechado si el vacío no jala el disolvente dentro del vial. Retire la jeringa del vial y mezcle XEOMIN® con el disolvente invirtiendo/girando el vial cuidadosamente, (no agitar vigorosamente). Si considera necesario, dejar que la aguja utilizada para la reconstitución permanezca en el vial y utilizar una nueva jeringa estéril para tomar la cantidad adecuada de la solución para la inyección.



Indicaciones estéticas

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

Indicaciones neurológicas

Distonía cervical (tortícolis espasmódica) en adultos

Para las inyecciones en los músculos superficiales se utiliza una aguja estéril adecuada (por ejemplo, 25-30 G / 0.30-0.50 mm de diámetro / 37 mm de longitud). La aguja de 22 G / 0.70 mm de diámetro / 75 mm de longitud se puede usar para inyecciones en músculos más profundos.

Se recomienda localizar los músculos implicados con técnicas de orientación como la electromiografía o ultrasonido.

Blefaroespasma y espasmo hemifacial en adultos

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

Espasticidad del miembro superior en adultos

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

Se recomienda localizar los músculos implicados con técnicas de orientación como la electromiografía oultrasonido.

Sialorrea crónica en adultos

XEOMIN® reconstituido se inyecta por vía intraglandular con una aguja estéril adecuada (por ejemplo 27-30 G /0.30-0.40 mm de diámetro / 12.5 mm de longitud).

Sialorrea crónica en niños y adolescentes

XEOMIN® reconstituido se inyecta por vía intraglandular con una aguja estéril adecuada (por ejemplo,

27-30 G / 0.30-0.40 mm de diámetro / 12.5 mm de longitud). Se debe utilizar guía ecográfica para la localización de las glándulas salivales involucradas.

Solución reconstituida

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

Los viales no utilizados o la solución de 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 NaOCl).

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

Recomendaciones en caso de que se produzca cualquier incidente durante el manejo de la toxina botulínica de tipo A:

- Los derrames del producto deben limpiarse: ya sea con material absorbente impregnado con cualquiera de las soluciones antes mencionadas en el caso del polvo, o con material absorbente seco en caso del producto ya reconstituido.
- Las superficies contaminadas deben limpiarse con material absorbente impregnado con cualquiera de las soluciones mencionadas anteriormente, y luego secarse.
- Si se rompe un vial, proceda como se mencionó anteriormente para su recolección cuidadosa de los trozos de vidrio y limpiando el producto, evitando heridas en la piel.
- Si el producto entra en contacto con la piel, enjuague abundantemente el área afectada con agua.
- Si el producto entra en contacto con los ojos, enjuáguelos con abundante agua o con una solución oftálmica para lavado de ojos.
- Si el producto entra en contacto con una herida (piel cortada o heridas abiertas en la piel), enjuague con abundante agua y tome las medidas médicas apropiadas según la cantidad en contacto.

Fecha de aprobación / revisión del texto: **2024-09-30.**

Efectos indeseables:

Pueden ocurrir efectos no deseados debido a una mala aplicación de las inyecciones de la neurotoxina botulínica tipo A, que temporalmente pueden paralizar grupos de músculos cercanos. Dosis excesivas pueden ocasionar parálisis en músculos distantes del sitio donde se aplica la inyección. Los efectos no deseados generalmente se observan durante la primera semana después del tratamiento, pero siempre son de naturaleza reversible. Dichos efectos pueden restringirse al área donde se administró el medicamento (por ejemplo, dolor y sensibilidad a la presión en el sitio de inyección).

Frecuencia de acuerdo con diferentes indicaciones

Con base en la experiencia clínica, a continuación se ofrece información sobre la frecuencia de los eventos adversos para las distintas indicaciones. Las categorías de la frecuencia son: muy comunes ($> 1/10$); comunes ($> 1/100$; $< 1/10$); poco comunes ($> 1/1,000$; $< 1/100$), raros ($> 1/10,000$; $< 1/1,000$) y muy raros ($< 1/10,000$).

Blefaroespasma

Los siguientes eventos adversos se reportan con XEOMIN®

Trastornos del sistema nervioso

Poco comunes: parestesia, cefalea.

Trastornos oculares

Comunes: ptosis, resequedad ocular.

Poco comunes: conjuntivitis.

Trastornos gastrointestinales

Poco comunes: resequedad de la boca.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Poco comunes: rash cutáneo.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Poco comunes: debilidad muscular.

Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento

Poco comunes: lesión infligida.

Adicionalmente se sabe que los siguientes eventos adversos y sus correspondientes frecuencias se reportaron con el compuesto de comparación que contenía neurotoxina botulínica tipo A con complejo, empleado en los estudios clínicos de XEOMIN®. Estos eventos adversos también podrían ocurrir con XEOMIN®.

Trastornos del sistema nervioso

Poco comunes: mareo, parálisis facial.

Trastornos oculares

Comunes: queratitis punteada superficial, lagofthalmía, irritación, fotofobia, lagrimeo.

Poco comunes: queratitis, ectropión, diplopía, entropión, trastorno de la visión, visión borrosa.

Raros: hinchazón de la piel del párpado.

Muy raros: glaucoma ángulo cerrado agudo, ulceración corneal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco comunes: dermatitis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Poco comunes: debilidad del músculo facial.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Poco comunes: fatiga.

Tortícolis espasmódica

Los siguientes eventos adversos se reportaron con XEOMIN®

Trastornos del sistema nervioso

Poco comunes: cefalea, temblor.

Trastornos oculares

Poco comunes: dolor en el ojo.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Poco comunes: disfonía.

Trastornos gastrointestinales

Comunes: disfagia.

Poco comunes: diarrea, resequedad de la boca, vómito, colitis.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Poco comunes: rash cutáneo, eritema, prurito, aumento de la sudoración.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Comunes: debilidad muscular, dolor de espalda.

Poco comunes: dolor óseo, mialgia.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Poco comunes: astenia, inflamación en el sitio de la inyección, sensibilidad a la presión en el sitio de la inyección.

Adicionalmente se sabe que los siguientes eventos adversos y sus correspondientes frecuencias se reportaron con el compuesto de comparación que contenía neurotoxina botulínica tipo A con complejo, empleado en los estudios con XEOMIN®. Estos eventos adversos también podrían ocurrir en XEOMIN®.

Trastornos del sistema nervioso

Comunes: mareo, entumecimiento, somnolencia.

Trastornos oculares

Poco comunes: diplopía, ptosis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Comunes: rinitis, infección de las vías respiratorias superiores.

Poco comunes: disnea, alteración de la voz.

Trastornos gastrointestinales

Comunes: náusea, resequedad de la boca.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Comunes: úlceras en la piel.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Comunes: rigor, hipertonía.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Muy comunes: dolor, debilidad local.

Comunes: debilidad generalizada, síntomas como de resfriado, malestar.

Poco comunes: fiebre.

El manejo de la tortícolis espasmódica puede ocasionar disfagia, con grados de severidad variables y con potencial para aspiración, lo cual puede requerir intervención médica. La disfagia puede persistir por dos a tres semanas después de la inyección, aunque se ha reportado un caso que duró cinco meses después de la inyección. La disfagia parece estar relacionada con la dosis. En los estudios clínicos con neurotoxina botulínica tipo A con complejo se reportó que la disfagia ocurre con menos frecuencia con las dosis totales por debajo de 200 U por sesión de tratamiento.

Espasticidad

Los siguientes eventos adversos se reportaron con XEOMIN®

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Comunes: dolor en el sitio de inyección, hematoma en el sitio de inyección.

Poco comunes: sensación de calor, astenia, edema periférico.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Comunes: debilidad muscular.

Poco comunes: mialgia, inflamación articular.

Trastornos gastrointestinales

Poco comunes: disfagia, náusea y boca seca.

Trastornos del sistema nervioso

Poco comunes: cefalea, hipoestesia, disestesia.

Trastornos vasculares

Poco comunes: hematomas.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Poco común: tos.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Poco comunes: eritema.

Algunos de estos efectos no deseados pueden estar relacionados con la enfermedad.

Información general

Reacciones alérgicas localizadas como hinchazón, edema, eritema, prurito o rash han sido raramente reportadas en la experiencia post comercialización con XEOMIN®. También han sido reportados síntomas similares a los de la gripe después de inyecciones de toxina botulínica.

La siguiente información se basa en reportes con otras preparaciones de neurotoxina botulínica tipo A con complejo proteínico.

Ha habido reportes muy raros relacionados con la difusión de la toxina hacia lugares distantes del sitio de inyección (debilidad muscular exagerada, disfagia y neumonitis por aspiración, con resultado fatal en algunos casos).

Se ha reportado disfagia después de sitios de inyección distintos a la musculatura cervical. Los siguientes efectos no deseados han sido reportados después de la administración de neurotoxina botulínica tipo A convencional: disartria, dolor abdominal, hiperhidrosis, anorexia, hipoacusia, tinnitus, radiculopatía y síncope.

Ha habido reportes raros de eventos adversos serios relacionados con el sistema cardiovascular, como arritmia e infarto al miocardio. Algunos de estos eventos han tenido resultados fatales. Todavía no se establece si estas muertes fueron inducidas por las preparaciones convencionales

que contenían neurotoxina botulínica tipo A con complejo o fueron ocasionadas por una enfermedad cardiovascular subyacente. Rara vez se han reportado reacciones de hipersensibilidad inmediata y/o seria, incluyendo anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria, edema de tejido suave y disnea. Algunas de estas reacciones se han reportado después del uso de neurotoxina botulínica tipo A con complejo, ya sea solo o en combinación con otros agentes que se sabe ocasionan reacciones similares.

Se reportó un caso de neuropatía periférica en un hombre después de recibir cuatro series de inyecciones de una preparación convencional que contenía neurotoxina botulínica tipo A con complejo (para espasmo de cuello y espalda, y dolor severo) durante un período de 11 semanas.

Rara vez se ha reportado glaucoma por cierre angular después de la administración de complejo convencional de neurotoxina botulínica tipo A para blefaroespasma.

Se han reportado crisis convulsivas recurrentes o de nuevo inicio, típicamente en pacientes que están predispuestos a experimentar estos eventos. La relación exacta de estos eventos con la inyección de toxina botulínica no ha sido establecida.

Un paciente desarrolló plexopatía braquial dos días después de la inyección de una preparación convencional que contenía neurotoxina botulínica tipo A con complejo para el tratamiento de distonía cervical, con recuperación después de cinco meses.

Se han descrito casos de eritema multiforme, urticaria, erupción psoriasiforme, prurito y reacción alérgica con el uso de preparaciones convencionales que contenían neurotoxina botulínica tipo A con complejo. Sin embargo, todavía no se ha establecido una relación causal.

Después de la inyección de neurotoxina botulínica tipo A convencional, el electrocardiograma ha mostrado aumento del intervalo interpotencial electrofisiológico en algunos músculos distantes; este efecto no se asoció con debilidad muscular u otros tipos de anomalías electrofisiológicas.

El dolor y/o ansiedad relacionada con la aguja puede generar respuestas vasovagales, por ejemplo, síncope, hipotensión, etc.

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.

La dosis óptima y el número de sitios de inyección en el músculo tratado habrán de elegirlos el médico individualmente para cada paciente. Debe llevarse a cabo la titulación de la dosis.

Consultar las instrucciones para reconstitución / dilución de los viales.

Una vez reconstituido, XEOMIN® deberá usarse en una sola sesión de tratamiento y únicamente en un paciente.

Es posible hacer una disminución o aumento a la dosis de XEOMIN®, administrando un volumen de inyección más pequeño o más grande. Entre menor sea el volumen de la inyección, menor será la molestia y menor la difusión de la neurotoxina botulínica tipo A en el músculo inyectado. Esto es benéfico si se desea reducir los efectos en los músculos cercanos cuando la inyección se aplica en grupos de músculos pequeños.

Las dosis de unidades recomendadas para XEOMIN® no son intercambiables con las de otras preparaciones de toxina botulínica.

Blefaroespasma

Después de su reconstitución, XEOMIN® se inyecta usando una aguja estéril, con calibre 27 – 30/0.30 - 0.40 mm. No es necesario emplear guía electromiográfica. La dosis inicial recomendada es de 1.25 - 2.5 U (volumen de 0.05 - 0.1 mL) en cada sitio, inyectada en los músculos orbiculares medio y lateral del párpado superior y orbicular lateral del párpado inferior.

La inyección también se puede aplicar en sitios adicionales, como el área de la ceja, el orbicular lateral y en el área facial superior en caso de que los espasmos aquí interfieran con la visión. El evitar las inyecciones cerca del músculo levator palpebrae superioris puede reducir las complicaciones de ptosis. Puede desarrollarse diplopía como resultado de la difusión de la toxina botulínica tipo A al oblicuo inferior. El evitar las inyecciones en el párpado inferior puede reducir esta complicación. La mediana del inicio del efecto se observa en los cuatro días siguientes a la inyección. El efecto de cada tratamiento dura aproximadamente de 3 a 4 meses, sin embargo, éste puede ser significativamente más largo o corto. El procedimiento puede repetirse de ser necesario.

En las sesiones de repetición del tratamiento, la dosis se puede incrementar hasta el doble si la respuesta al tratamiento inicial se considera insuficiente, generalmente esto se define como un efecto que no dura más de dos meses. Sin embargo, al parecer es poco el beneficio que se obtiene de inyectar más de 5.0 U por sitio. La dosis inicial no debe exceder de 25 U por ojo. Normalmente no se genera un beneficio adicional si se trata al paciente con más frecuencia que cada tres meses. Es raro que el efecto sea permanente después de una inyección única.

En el manejo del blefaroespasma, la dosis total no debe rebasar las 100 U cada 12 semanas.

Tortícolis espasmódica

En el tratamiento de la tortícolis espasmódica con XEOMIN®, la dosis se debe ajustar para cada paciente de manera individual, con base en la posición de la cabeza y cuello del paciente, la ubicación del dolor, la hipertrofia del músculo, el peso corporal del paciente y la respuesta terapéutica.

En la práctica, la dosis total máxima por sesión de tratamiento generalmente no es mayor a 200 U. Se pueden administrar dosis hasta de 300 U. No deben administrarse más de 50 U en un mismo sitio de inyección. Las inyecciones intramusculares en el tratamiento de la tortícolis espasmódica son obligatorias.

El tratamiento de la tortícolis espasmódica típicamente puede incluir inyección de XEOMIN® en los músculos esternocleidomastoideo, elevador de la escápula, escaleno, esplenio y/o trapecio. La masa del músculo y el grado de hipertrofia o atrofia son factores que deben tomarse en cuenta al momento de elegir la dosis adecuada.

El músculo esternocleidomastoideo no debe inyectarse bilateralmente, pues existe un riesgo elevado de efectos adversos (disfagia en particular) cuando se aplican a este músculo inyecciones o dosis bilaterales de más de 100 U.

Para los músculos superficiales se puede usar una aguja de calibre 25, 27 o 30/0.50, 0.40 o 0.30 mm, mientras que para la musculatura más profunda se puede usar una aguja de calibre 22/0.70 mm. En el caso de tortícolis espasmódica, la localización de los músculos involucrados con guía electromiográfica puede ser útil para aislar músculos únicos. El empleo de sitios de inyección

múltiples permite a XEOMIN® una cobertura más uniforme de las áreas de inervación del músculo distónico y es especialmente útil en músculos grandes. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo a ser químicamente desnervado.

La mediana para el inicio del efecto se observa en los siete días posteriores a la inyección. El efecto de cada tratamiento dura aproximadamente 3 - 4 meses; sin embargo, éste puede tener una duración significativamente más larga o corta. El periodo entre cada sesión de tratamiento debe ser de 10 semanas como mínimo.

Espasticidad

Después de su reconstitución, XEOMIN® se inyecta usando una aguja estéril adecuada (por ejemplo, calibre 26/0.45 mm de diámetro / 37 mm de largo, para los músculos superficiales; y una aguja más larga, por ejemplo calibre 22/0.7 mm de diámetro / 75 mm de largo, para la musculatura más profunda). Se recomienda un volumen inyectable aproximado de 0.2 a 1 mL por sitio de inyección, pero dicho volumen puede excederse hasta 1.5 mL en casos especiales.

Puede ser necesario localizar los músculos involucrados con guía electromiográfica o técnicas de estimulación nerviosa. El empleo de sitios de inyección múltiples permite a XEOMIN® tener un contacto más uniforme con las áreas de inervación del músculo y es especialmente útil cuando se inyectan músculos grandes.

La dosis exacta y el número de sitios a inyectar deberán ser determinados en cada paciente, con base en el tamaño, número y localización de los músculos a tratar, la severidad de la espasticidad y la presencia de debilidad muscular local.

En el tratamiento de la espasticidad de la extremidad superior post accidente vascular cerebral generalmente se administran las siguientes dosis (unidades):

Patrón clínico	Unidades
Músculo	
Muñeca flexionada	90
Flexor carpi radialis	50
Flexor carpi ulnaris	40
Puño cerrado	80
Flexor digitorum superficialis	40
Flexor digitorum profundus	40
Codo flexionado	130 - 190
Brachioradialis	60
Biceps	80
Brachialis	50
Antebrazo pronado	25 - 65
Pronator quadratus	25
Pronator teres	40
Pulgar en palma	10 - 40
Flexor pollicis longus	20
Adductor pollicis	10
Flexor pollicis brevis	10
Opponens pollicis	10

La dosis total no debe ser mayor a 400 unidades por sesión de tratamiento que involucre a diferentes músculos.

La mediana de tiempo para el inicio del efecto se observa dentro de cuatro días después de la inyección. El efecto de cada tratamiento por lo general dura aproximadamente 3 meses; sin

embargo, éste se puede prolongar o acortar significativamente. El período entre cada sesión de tratamiento debe ser de 12 semanas como mínimo.

En la tabla siguiente se indican las diluciones sugeridas.

Tabla de dilución

Diluyente añadido (cloruro de sodio al 0.9 % para inyección)	Dosis resultante en unidades por 0.1 mL
0.5 mL	20 U
1.0 mL	10 U
2.0 mL	5 U
4.0 mL	2.5 U
8.0 mL	1.25 U

Líneas glabellares

Después de la reconstitución de XEOMIN® (100 U / 2.5 mL), el volumen de inyección recomendado de 0.1 mL (4 unidades) es inyectado en cada uno de los 5 puntos de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus, que corresponde a una dosis estándar de 20 unidades. La dosis puede ser incrementada por el médico hasta 30 unidades si de acuerdo a las necesidades de los pacientes es requerido, y con al menos un intervalo de 3 meses entre cada tratamiento.

La mejoría en las líneas verticales entre las cejas (líneas glabellares), generalmente tiene lugar entre 2 o 3 días, con un efecto máximo observado en el día 30. El efecto permanece hasta 4 meses después de la inyección. Los intervalos entre tratamientos no deben ser menores a 3 meses. Si el tratamiento falla o el efecto disminuye con inyecciones repetidas, deben ser usados métodos alternativos de tratamiento.

Antes y durante la inyección, el dedo índice y pulgar deben usarse para aplicar presión firme bajo el borde orbitario a fin de prevenir la difusión de la solución en esta región. Durante la inyección se debe mantener la alineación superior y medial de la aguja. Para reducir el riesgo de blefaroptosis, deben evitarse inyecciones cerca del músculo elevador del párpado superior y en la porción craneal del orbicularis oculi. Las inyecciones en el músculo corrugador deben ser hechas en la porción media del músculo y en la porción central del músculo al menos 1 cm arriba del borde orbitario.

Para todas las indicaciones

Si no se observa efecto alguno del tratamiento a un mes después de la inyección inicial, adoptar las siguientes medidas:

1. Verificación clínica del efecto de la toxina en el músculo inyectado; por ejemplo, una electromiografía en un departamento especializado.
2. Análisis del motivo para la ausencia de respuesta; por ejemplo, aislamiento deficiente de los músculos que habrán de recibir inyección, dosis muy baja, técnica defectuosa al aplicar la inyección, contractura fija, antagonista débil, posible desarrollo de anticuerpos.
3. Revisar si el tratamiento con toxina botulínica tipo A es una terapia adecuada.
4. Si no han ocurrido reacciones adversas durante el tratamiento inicial, se puede realizar una inyección adicional bajo las condiciones siguientes: 1) ajuste de la dosis con respecto al

análisis de la inyección más reciente, 2) guía electromiográfica, 3) que no se exceda el intervalo recomendado entre el tratamiento inicial y el tratamiento subsiguiente.

En los casos de fracaso a la primera inyección, el paciente se considera como “carente de respuesta primaria”. No se ha investigado si una carencia de respuesta secundaria debida al desarrollo de anticuerpos es menos frecuente bajo la terapia con XEOMIN® que bajo el tratamiento con otras preparaciones de toxina botulínica tipo A. En los casos de ausencia de respuesta, se deben tomar en consideración terapias alternativas.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Teóricamente, el efecto de la toxina botulínica tipo A se puede potenciar mediante antibióticos aminoglucósidos u otros productos medicinales que interfieren con la transmisión neuromuscular, por ejemplo, relajantes musculares del tipo de la tubocurarina. En consecuencia, el uso concomitante de XEOMIN® con aminoglucósidos o espectinomicina requiere cuidado especial. Los relajantes de los músculos periféricos se deben usar con precaución; de ser necesario, reduciendo la dosis inicial del relajante o usando una sustancia de acción intermedia, como vecuronio o atracurio, en lugar de sustancias con efectos más duraderos. Las 4-aminoquinolinas pueden reducir el efecto de XEOMIN®.

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.

Debido a la naturaleza de la enfermedad que se está tratando, la capacidad para conducir u operar maquinarias puede verse reducida. Por la latencia del inicio de su acción, algunos de los efectos terapéuticos y/o no deseados de XEOMIN® está relacionado con la interferencia en la capacidad para conducir u operar maquinarias y, en consecuencia, la persona afectada no debe realizar estas tareas sino hasta después de recuperar sus facultades por completo.

Sobredosis:

Dosis altas de toxina botulínica tipo A pueden dar como resultado parálisis neuromuscular pronunciada distinta a la del sitio donde se aplicó la inyección. Los síntomas de la sobredosis no son aparentes inmediatamente después de la inyección. Los síntomas son 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 ocurrir una inyección accidental o ingestión por vía oral, un médico debe supervisar al paciente por algunos días. En caso de sobredosis, es necesaria la hospitalización con medidas de apoyo generales. La intubación y la ventilación asistida serán necesarias, al menos hasta que haya mejoría en caso de parálisis de los músculos respiratorios.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: M03AX

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 neurotoxina de *Clostridium botulinum* tipo A bloquea el transporte colinérgico en la unión neuromuscular, evitando la liberación de acetilcolina. Las terminaciones nerviosas de la unión neuromuscular dejan de responder a los impulsos nerviosos y se evita la secreción del neurotransmisor (denervación química). La recuperación de la transmisión de los impulsos se restablece por re- formación de las terminales nerviosas y las placas finales motoras.

El mecanismo de acción mediante el cual la neurotoxina botulínica tipo A ejerce sus efectos sobre las terminaciones nerviosas colinérgicas se puede describir a través de tres pasos, que incluyen:

- a) unión a las terminaciones nerviosas colinérgicas,
- b) entrada o internamiento en la terminal nerviosa e
- c) inhibición de la liberación de acetilcolina por envenenamiento intracelular dentro de la terminal nerviosa.

La porción de cadena pesada de la neurotoxina botulínica tipo A se une con una selectividad y afinidad excepcionalmente altas a los receptores que únicamente se encuentran en las terminales colinérgicas. Después de que la neurotoxina se interna, la cadena ligera se une específicamente a una proteína blanco (SNAP-25) que es esencial para la liberación de acetilcolina.

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

Características generales de la sustancia activa

No es viable la realización de estudios clásicos de cinética y distribución debido a que la sustancia activa debe aplicarse en cantidades muy pequeñas (picogramos por inyección) y a que se une muy rápida e irreversiblemente a las terminales colinérgicas.

La absorción de la neurotoxina botulínica tipo A en el intestino parece facilitarse en gran forma por la presencia de hemaglutininas y otras proteínas no tóxicas, las mismas que normalmente se asocian con la neurotoxina pura de *Clostridium*.

En contraste con otras preparaciones, XEOMIN® contiene neurotoxina pura (150 kDa) y está exento de proteínas formadoras de complejos inmunes, con lo cual el índice de toxicidad disminuye notablemente al compararse con otras preparaciones.

Después de la inyección de hasta 32 U de XEOMIN® en el músculo extensor digitorum brevis (en un estudio en 32 voluntarios sanos) se demostró que no hubo una reducción clínicamente significativa en la contracción de los músculos adyacentes (abductor hallucis y abductor digiti quinti) debido a difusión en el medio por examen electromiográfico.

Al igual que muchas otras proteínas de su tamaño, se ha demostrado que la neurotoxina botulínica tipo A experimenta transporte axonal retrógrado después de la inyección intramuscular. Sin embargo, no se ha encontrado el pasaje trans-sináptico retrógrado de la neurotoxina botulínica activa tipo A hacia el sistema nervioso central. Usando neurotoxina botulínica tipo A producida convencionalmente, en estudios experimentales en animales se pudo demostrar una difusión de hasta 5 cm en el tejido adyacente. Se puede asumir que la difusión de la neurotoxina depende tanto de la dosis como del sitio de aplicación.

La neurotoxina botulínica tipo A unida al receptor sufre un proceso de endocitosis antes de alcanzar su objetivo (SNAP-25) y eventualmente será degradada de manera intracelular. La molécula de BoNT/A circulante que no se ha unido a los receptores de la terminal colinérgica presináptica, es fagocitada o pinocitada, sufriendo de esta forma degradación como cualquier proteína circulante.

Características en los pacientes

No se han realizado estudios farmacocinéticos de XEOMIN® en humanos por las razones detalladas con anterioridad. Se da por hecho que las dosis terapéuticas de XEOMIN® se distribuyen sistémicamente a menor grado.

Datos de seguridad preclínica

Toxicidad en la reproducción

En un estudio de fertilidad, XEOMIN® no afectó la fertilidad de conejos hembras y machos en alguno de los niveles de dosis probados. La administración intramuscular de XEOMIN® a niveles de dosis que claramente exhibían toxicidad maternal, a intervalos semanales o de dos semanas, aumentó el número de abortos en un estudio de toxicidad prenatal en conejos. No puede asumirse necesariamente que una exposición sistémica continua de las madres durante la fase sensible (desconocida) de la organogénesis es un pre-requisito para la inducción de efectos teratogénicos.

No existe información acerca de los efectos potenciales de XEOMIN® sobre el desarrollo peri y post natal. El perfil de toxicidad reproductiva de otras preparaciones que contienen neurotoxina botulínica tipo A únicamente puede transferirse de manera parcial a XEOMIN®, debido a la ausencia de proteínas formadoras de complejos inmunes en XEOMIN®.

Otros estudios de toxicidad

En un estudio con cuatro inyecciones intramusculares a intervalos de 4 semanas en monos *Cynomolgus*, una dosis de 8 unidades LD₅₀ por kg de peso corporal se consideró como el "Nivel sin aparición de efecto adverso" (NOAEL).

No se observó toxicidad sistémica en ratones después de la administración intramuscular única de 5 unidades LD₅₀ de XEOMIN® por kg de peso corporal. Uno de cada 10 ratones machos murió prematuramente después de una inyección intramuscular única de 50 unidades LD₅₀ por kg de peso corporal. No se observó letalidad en el grupo correspondiente de ratones hembras. Ningún ratón hembra o macho murió después de la administración intramuscular única de 50

unidades LD₅₀ por kg de peso corporal de una preparación que contenía neurotoxina de Clostridium botulinum tipo A como complejo molecular alto.

La toxicidad aguda en ratones después de la administración intramuscular o intravenosa de XEOMIN® a niveles de dosis que claramente excedieron el rango terapéutico, se caracterizó por tono muscular reducido, ataxia, ptosis y disnea.

La toxicidad de XEOMIN® después de la administración oral en ratones es extremadamente baja en comparación con la administración sistémica.

En contraste con otras preparaciones que contienen neurotoxina de Clostridium botulinum tipo A como un complejo molecular alto, no se pudieron detectar anticuerpos neutralizantes en estudios de antigenicidad con administración intradérmica repetida de XEOMIN® en conejos. El fracaso para inducir la formación de anticuerpos neutralizantes en estos estudios se asoció con una toxicidad sistémica claramente más elevada de XEOMIN®.

Los estudios que evaluaron la toxicidad después de la administración repetida, la tolerabilidad local y la compatibilidad de XEOMIN® con la sangre humana, no sugirieron un riesgo especial para el uso en seres humanos a dosis clínicamente relevantes.

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

XEOMIN® se reconstituye antes de usarse con solución salina normal estéril no preservada (cloruro de sodio al 0.9 % para inyección). 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. Una cantidad adecuada de diluyente (ver la tabla de dilución) se succiona dentro de la jeringa. La porción expuesta del tapón de goma del vial se limpia con alcohol (al 70 %) antes de insertar la aguja. El diluyente se debe inyectar lentamente en el vial. XEOMIN® reconstituido es una solución transparente e incolora, exenta de partículas extrañas. Una vez reconstituido, XEOMIN® se puede almacenar en refrigeración (2 – 8 °C) por hasta 24 horas antes de usarse. Después de este período, los viales usados y sin usar se deben desechar.

La “unidad” mediante la cual se mide la potencia de las preparaciones de XEOMIN®, únicamente debe usarse para calcular las dosis de XEOMIN®; dicha unidad no es intercambiable por la unidad empleada en otras preparaciones de toxina botulínica.

Se recomienda inyectar un volumen aproximado de 0.1 mL. Es posible hacer una disminución o aumento a la dosis de XEOMIN®, administrando un volumen de inyección más pequeño o más grande. Entre menor sea el volumen de la inyección, menor será la molestia y menor la difusión de la neurotoxina botulínica tipo A en el músculo inyectado. Esto es benéfico si se desean reducir los efectos en los músculos cercanos cuando la inyección se aplica en grupos de músculos pequeños.

Para desechar los residuos con seguridad, los viales sin usar deberán reconstituirse con una pequeña cantidad de agua y después introducirse a la autoclave. Los viales y jeringas usadas, así como los derrames ocurridos, deberán introducirse a la autoclave. Los residuos de XEOMIN® deberán inactivarse usando una solución diluida de hidróxido de sodio (NaOH 0.1 N).

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2024-09-30.