

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	XEOMIN®. (Toxina botulínica tipo A).
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para solución inyectable IM.
Fortaleza:	100 U.
Presentación:	Estuche por un bulbo de vidrio incoloro con 100 U.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	MERZ PHARMACEUTICALS GMBH, Frankfurt am Main, Alemania.
Fabricante del producto terminado, ciudad, país:	MERZ PHARMACEUTICALS GMBH, Frankfurt am Main, Alemania.
Número de Registro Sanitario:	B-13-182-M03.
Fecha de Inscripción:	13 de noviembre de 2013.
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Toxina botulínica tipo A	100 U
Sacarosa	
Albúmina sérica humana	
Agua para inyección	
Plazo de validez:	36 meses.
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

XEOMIN® está indicado en casos de hiperactividad muscular, por ejemplo en:

- Dermatología: líneas faciales hiperquinéticas.
- Neurología: parálisis cerebral, tremor, mioclonías, distonías focales y espasticidad.
- Oftalmología: blefaroespasma, estrabismo y distonía focal.
- Traumatología y ortopedia: distonía cervical idiopática de forma predominantemente rotacional (tortícolis espasmódica).

Contraindicaciones:

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

Presencia de infección en el sitio de inyección propuesto.

Precauciones:

Antes de administrar XEOMIN® es necesario entender la anatomía y cualquier alteración en la misma a causa de procedimientos quirúrgicos previos. Deben extremarse las precauciones en el caso de sitios

de inyección cercanos a estructuras como las arterias carótidas y los ápices pleurales. Cuando existan trastornos de sangrado de cualquier tipo o en caso de que los pacientes se encuentren bajo anticoagulación formal, XEOMIN® se debe administrar con cuidado especial.

Las dosis recomendadas de XEOMIN® no deberán excederse y la frecuencia de la administración no deberá acortarse. Deberá haber disponible adrenalina y otros tratamientos para anafilaxis.

XEOMIN® deberá interrumpirse en caso de haber infecciones presentes en el sitio de inyección.

Los pacientes y las personas encargadas del cuidado de éstos deberán estar informados de que en caso de presentarse dificultad para deglutir o trastornos del habla o la respiración, se debe recurrir inmediatamente a un servicio médico de emergencia.

XEOMIN® no se ha estudiado en la población pediátrica, y por lo tanto no se recomienda en el grupo de edad pediátrica.

Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden experimentar debilidad muscular exagerada. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes, incluyendo dificultades para deglutir, corren mayor riesgo de estos efectos no deseados. La neurotoxina botulínica debe usarse bajo la supervisión de un especialista en estos pacientes, y sólo deberá emplearse si el beneficio del tratamiento supera el riesgo. Los pacientes con antecedentes de disfagia y aspiración se deben tratar con precaución extrema.

XEOMIN® contiene albúmina, un derivado de sangre humana. Las medidas estándares para evitar infecciones como resultado del uso de productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la cuidadosa selección de los donadores, análisis de donaciones individuales, fuentes de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación eficaces para la inactivación / remoción de virus. A pesar de esto, cuando se administran productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no puede descartarse totalmente. Esto también aplica a virus u otros patógenos desconocidos o emergentes. También se considera como extremadamente remoto el riesgo de transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Nunca se han identificado casos de transmisión viral de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob a través de la albúmina. No ha habido reportes de transmisiones virales con la albúmina fabricada de acuerdo con las especificaciones de la Farmacopea Europea mediante procesos establecidos.

Después del tratamiento con toxina botulínica, ha habido reportes de muerte espontánea, en ocasiones asociada con disfagia, neumonía y otras debilidades significativas o anafilaxis, en casos raros.

Los efectos terapéuticos de la toxina botulínica pueden aumentarse o disminuirse mediante la aplicación de inyecciones repetidas. Las posibles razones incluyen las distintas técnicas de reconstitución empleadas, los intervalos de tratamiento elegidos, los músculos inyectados y la variación marginal de la actividad de la toxina, resultado del procedimiento de prueba biológica empleado o de la carencia de respuesta secundaria. A los pacientes previamente acinéticos se les debe advertir que reanuden la actividad gradualmente después de la inyección de XEOMIN®.

XEOMIN® se debe usar con precaución en los músculos objetivo que exhiban una debilidad o atrofia pronunciada. Adicionalmente, XEOMIN® se debe usar con precaución en los pacientes que sufran de esclerosis lateral amiotrófica u otras enfermedades que den por resultado disfunción neuromuscular periférica.

Blefaroespasmo

Debido al efecto anticolinérgico de la toxina botulínica, XEOMIN® debe usarse con precaución en los pacientes con riesgo de desarrollar glaucoma de ángulo cerrado.

A fin de evitar un ectropión, deberá evadirse su aplicación en el área inferior del párpado, de ser necesario deberá emplearse un tratamiento vigoroso para cualquier defecto epitelial. Esto puede requerir el uso de gotas protectoras, ungüento, lentes de contacto protectores suaves o el cierre del ojo mediante parche u otros medios.

La reducción del parpadeo después de la inyección de XEOMIN® en el músculo orbicular puede conducir a exposición de la córnea, defectos epiteliales persistentes y ulceración corneal, especialmente en los pacientes con trastornos del nervio VII (nervio facial). Deberá realizarse un examen cuidadoso de la sensibilidad corneal en los pacientes que se hayan sometido previamente a operaciones de los ojos.

Puede ocurrir equimosis ligera en el tejido blando del párpado. Una presión suave e inmediata en el sitio de la inyección puede reducir al límite dicho riesgo.

Tortícolis espasmódica

Los pacientes con tortícolis espasmódica deben ser informados de la posibilidad de experimentar disfagia de leve a severa, la misma que puede conducir a aspiración, disnea y a la necesidad de un tubo de alimentación gástrica. Ha habido reportes de casos raros donde después del descubrimiento de disfagia, el paciente desarrolló neumonía por aspiración y murió. La disfagia puede durar de dos hasta tres semanas después de la inyección, aunque se ha reportado una duración de hasta cinco meses.

Limitar la dosis inyectada en el músculo esternocleidomastoideo a menos de 100 U puede reducir la ocurrencia de disfagia. Se ha reportado que los pacientes con masa muscular más pequeña en el cuello o que requieren inyecciones bilaterales en el músculo esternocleidomastoideo corren mayor riesgo de disfagia. La disfagia es atribuible a la diseminación de la neurotoxina hacia la musculatura faríngea.

Espasticidad

XEOMIN® como tratamiento para la espasticidad focal ha sido estudiado en asociación con regímenes de cuidado estándar, y no tiene como objetivo reemplazar estas modalidades de tratamiento. Es probable que XEOMIN® no sea eficaz en una articulación afectada por una contractura fija.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se administre durante el embarazo ni en la lactancia.

No se han realizado estudios sobre el potencial mutagénico o carcinogénico de XEOMIN®.

No se han reportado alteraciones en las pruebas de laboratorio.

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 blefaroespasmo.

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 anormalidades 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.

Blefaroespasmos

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 blefaroespasmos, 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
Prondator 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 espectinomycin 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: 2019-07-15.