

XEOMIN

1. NOMBRE DEL PRODUCTO, CONCENTRACIÓN, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL, FORMA FARMACÉUTICA

XEOMIN 100 UNIDADES

XEOMIN 50 UNIDADES

Toxina de Clostridium botulinum Tipo A (150 kD), libre de complejo proteico

Polvo para Solución Inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición del XEOMIN 50 Unidades polvo para solución inyectable

Cada vial con polvo contiene:

El principio activo: Toxina de Clostridium Botulinum de tipo A (150 kD) 50U.

Excipientes : Albumina sérica humana y sacarosa.

Composición del XEOMIN 100 Unidades polvo para solución inyectable

Cada vial con polvo contiene:

El principio activo: Toxina de Clostridium Botulinum de tipo A (150 kD) 100U.

Excipientes : Albumina sérica humana y sacarosa.

3. INFORMACIÓN CLÍNICA

3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

XEOMIN está indicado para el tratamiento sintomático del blefarospasmo, la distonía cervical predominantemente rotacional (tortícolis espasmódica) y la espasticidad de las extremidades superiores en adultos.

Xeomin también está indicado para la mejoría temporal en el aspecto de líneas faciales superiores en adultos menores de 65 años cuando la intensidad de estas líneas tiene un impacto psicológico importante para el paciente:

- líneas verticales del entrecejo moderadas a graves producidas en fruncimiento máximo (líneas glabellares), y/o
- líneas laterales periorbitales moderadas a graves producidas en máxima sonrisa (patas de gallo), y/o
- líneas frontales horizontales moderadas a graves producidas en máxima contracción.

3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración:

Debido a las diferencias en las unidades en el ensayo de potencia las unidades de dosis de XEOMIN no son intercambiables con las de otras preparaciones de toxina botulínica tipo A.

Para información detallada relativa a ensayos clínicos con XEOMIN en comparación con el complejo convencional de toxina botulínica de tipo A (900kD).

General

XEOMIN sólo puede ser administrado por médicos con la formación adecuada y con experiencia demostrada en la aplicación de la toxina botulínica de tipo A.

El médico deberá elegir individualmente, para cada paciente, la dosificación óptima, frecuencia y el número de puntos de inyección en el músculo tratado. Deberá realizarse un ajuste gradual de la dosis.

Posología

Blefarospasmo

La dosis inicial recomendada es de 1.25 a 2.5 unidades por punto de inyección. La dosis inicial no deberá ser superior a 25 unidades en cada ojo. La dosificación total no deberá sobrepasar 100 unidades cada 12 semanas. Los intervalos de tratamiento se deben determinar en función de la necesidad clínica real del paciente individual.

La mediana de tiempo hasta el comienzo de la acción se observa en un plazo de cuatro días después de la inyección. El efecto de cada tratamiento generalmente dura aproximadamente de 3 a 4 meses; sin embargo, la duración puede ser significativamente más larga o más corta. Si es necesario, puede repetirse el tratamiento.

En sesiones repetidas de tratamiento, la dosis puede aumentarse hasta el doble si la respuesta al tratamiento inicial se considera insuficiente. No obstante, no parece obtenerse ningún beneficio adicional al inyectar una dosis superior a 5.0 unidades en cada punto de administración.

Tortícolis espasmódica

En el tratamiento de la tortícolis espasmódica con XEOMIN, la dosificación deberá ajustarse individualmente, basándose en la posición de la cabeza y del cuello del paciente, la localización del posible dolor, la existencia de hipertrofia muscular, el peso corporal del paciente y la respuesta a la inyección.

MERZ

No se deben inyectar más de 200 unidades durante la primera sesión de tratamiento realizándose ajustes en las siguientes sesiones en función de la respuesta. No debe excederse una dosis total de 300 unidades en una sesión. No deben administrarse más de 50 unidades en ningún punto de inyección.

La mediana hasta el comienzo del efecto se produce en un plazo de siete días después de la inyección. El efecto de un tratamiento con XEOMIN dura generalmente de 3 a 4 meses; sin embargo, la duración puede ser significativamente más larga o más corta. No se recomiendan intervalos de tratamiento inferiores a 10 semanas. Los intervalos de tratamiento se deben determinar en función de la necesidad clínica real del paciente individual.

Espasticidad de las extremidades superiores

La posología exacta y el número de puntos de inyección se deben ajustar en cada caso de forma individual, según el tamaño, número y localización de los músculos afectados, la gravedad de la espasticidad y la presencia de debilidad muscular local.

Dosis recomendadas por músculo:

Patrón clínico <i>Músculo</i>	Unidades (Rango)	Número de puntos de inyección por músculo
Muñeca flexionada		
<i>Flexor radial del carpo</i>	25-100	1-2
<i>Flexor cubital del carpo</i>	20-100	1-2
Puño cerrado		
<i>Flexor superficial de los dedos</i>	25-100	2
<i>Flexor profundo de los dedos</i>	25-100	2
Codo flexionado		
<i>Supinador largo</i>	25-100	1-3
<i>Biceps</i>	50-200	1-4
<i>Braquial anterior</i>	25-100	1-2
Antebrazo en pronación		
<i>Pronador cuadrado</i>	10-50	1
<i>Pronador redondo</i>	25-75	1-2
Pulgar pegado a la palma		
<i>Flexor largo del pulgar</i>	10-50	1
<i>Aductor del pulgar</i>	5-30	1
<i>Flexor corto del pulgar /</i>	5-30	1
<i>Oponente del pulgar</i>		
Hombro rotado internamente/extendido/aducido		
<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

MERZ

La dosis máxima total para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores no debe exceder de 500 unidades por sesión de tratamiento y no se deberían administrar más de 250 unidades en los músculos del hombro.

Los pacientes informaron del inicio del efecto a los 4 días del comienzo del tratamiento. El efecto máximo de mejora del tono muscular se produjo a las 4 semanas. En general, el efecto del tratamiento dura 12 semanas. No obstante, la duración del efecto de tratamiento puede ser significativamente más larga o más corta. La repetición del tratamiento no debe, en general, realizarse en intervalos de menos de 12 semanas. Los intervalos de tratamiento se deberían determinar en base a la necesidad clínica real de cada paciente individual.

Líneas verticales del entrecejo producidas en máximo fruncimiento (líneas glabellares)

Después de la reconstitución de Xeomin se inyecta una dosis de 4 unidades en cada uno de los 5 puntos de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus, lo que corresponde a una dosis estándar de 20 unidades. La dosis puede ser incrementada por el médico, si las necesidades del paciente lo requieren, hasta un máximo de 30 unidades con al menos un intervalo de 3 meses entre tratamientos.



Se produce generalmente una mejoría en el aspecto de las líneas verticales del entrecejo producidas en máximo fruncimiento (líneas glabellares) a los 2 ó 3 días, observándose el efecto máximo en el día 30. El efecto dura hasta 4 meses después de la inyección.

Líneas laterales periorbitales producidas en máxima sonrisa (patas de gallo)

Después de la reconstitución de Xeomin se inyectan bilateralmente 4 unidades en cada uno de los 3 puntos de inyección. Se coloca una inyección aproximadamente a 1 cm del lateral del borde óseo orbital. Cada una de las otras dos inyecciones se debe colocar aproximadamente 1 cm por encima y por debajo del área de la primera inyección.

MERZ



La dosis total estándar recomendada por tratamiento es 12 unidades por lado (dosis global total: 24 unidades).

Generalmente se produce una mejoría en las líneas laterales periorbitales producidas en máxima sonrisa (patas de gallo) en los primeros 6 días observándose el máximo efecto en el día 30. El efecto tiene una duración de hasta 4 meses después de la inyección.

Líneas Frontales Horizontales producidas en máxima contracción

El rango de dosis total recomendado es de 10 a 20 unidades de acuerdo a las necesidades individuales de los pacientes, con un intervalo mínimo de tres meses entre tratamientos. Después de la reconstitución de XEOMIN se inyecta una dosis total de 10 unidades a 20 unidades en el músculo frontal en cinco puntos de inyección alineados horizontalmente a una distancia de al menos 2 cm del borde orbital. Se aplican 2 unidades, 3 unidades o 4 unidades por punto de inyección, respectivamente.



La mejoría en las líneas horizontales frontales producidas en máxima contracción se observa generalmente en un plazo de 7 días con el efecto máximo observado el día 30. El efecto tiene una duración de hasta 4 meses después de la inyección.

Todas las indicaciones

Si no se produce ningún efecto del tratamiento un mes después de la inyección inicial, deberán tomarse las siguientes medidas:

MERZ

- Verificación clínica del efecto de la neurotoxina en el músculo inyectado: por ejemplo, una investigación electromiográfica en un centro especializado.
- Análisis de la causa de la falta de respuesta, por ejemplo, un aislamiento erróneo de los músculos a inyectar, una dosis insuficiente, una mala técnica de inyección, una contractura fija, antagonista demasiado débil o la posible aparición de anticuerpos.
- Revisión del tratamiento con neurotoxina botulínica de tipo A como tratamiento adecuado.
- En ausencia de cualquier efecto indeseable durante el tratamiento inicial, puede realizarse un ciclo de tratamiento adicional en las siguientes condiciones: 1) ajuste de la dosis teniendo en cuenta el análisis del fracaso más reciente al tratamiento; 2) localización de los músculos afectados con técnicas como la guía electromiográfica; 3) seguimiento del intervalo mínimo recomendado entre el tratamiento inicial y el siguiente
 - Análisis de las razones para la ausencia de respuesta, p. ej. dosis demasiado baja, técnica de inyección deficiente, posible desarrollo de anticuerpos neutralizantes de la neurotoxina.
 - Ajuste de la dosis con respecto al análisis del fallo al tratamiento más reciente.
 - Revisión del tratamiento con neurotoxina botulínica tipo A como terapia más adecuada.
 - Si no se han producido reacciones adversas durante el tratamiento inicial, se puede realizar un ciclo de tratamiento adicional de acuerdo con el intervalo mínimo de 3 meses entre el inicial y la repetición del tratamiento.

Poblaciones especiales

Existen datos clínicos limitados de estudios de fase III de Xeomin en pacientes mayores de 65 años de edad. Hasta que se disponga de más datos en este grupo de edad, no se recomienda el uso de Xeomin en pacientes mayores de 65 años de edad.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de XEOMIN en niños de 0 a 17 años. Por lo tanto, no se recomienda XEOMIN en la población pediátrica hasta que se disponga de datos adicionales.

No se han estudiado la seguridad y eficacia de Xeomin para el tratamiento de las líneas verticales del entrecejo producidas en fruncimiento máximo, de las líneas periorbitales laterales producidas en máxima sonrisa y de las líneas frontales horizontales producidas en máxima contracción en niños y adolescentes menores de 18 años. No está recomendado, por tanto, el uso de Xeomin en la población pediátrica.

Forma de administración

Todas las indicaciones

Xeomin reconstituido se administra por vía intramuscular.

Para las instrucciones sobre la reconstitución del producto antes de la administración y para las instrucciones sobre la eliminación de los viales. Después de la reconstitución, XEOMIN se debería utilizar sólo para una sesión de inyección y sólo para un paciente.

La solución reconstituida de XEOMIN es para inyección intramuscular.

Blefarospasmo

Después de la reconstitución, la solución de XEOMIN se inyecta con una aguja estéril adecuada (por ejemplo, de calibre 27 a 30 / 0.30 a 0.40 mm de diámetro / 12.5 mm de longitud). No se requiere orientación electromiográfica. Se recomienda un volumen de inyección de aproximadamente 0.05 a 0.1 ml.

XEOMIN se inyecta en las partes medial y lateral del músculo orbicular del ojo, en el párpado superior y en la región lateral del músculo orbicular del ojo del párpado inferior. También pueden inyectarse otros lugares de la región de la ceja, del músculo orbicular y de la región superior de la cara, si los calambres musculares en estas zonas interfieren con la visión.

Torticosis espasmódica

Para la inyección de los músculos superficiales se utiliza una aguja estéril adecuada (por ejemplo, de calibre 25 a 30 / 0.30 a 0.50 mm de diámetro / 37 mm de longitud), y para la inyección de la musculatura más profunda se utiliza una aguja de, por ejemplo, calibre 22 / 0.70 mm de diámetro / 75 mm de longitud. Se recomienda un volumen de inyección de aproximadamente 0.1 a 0.5 ml por punto de inyección.

En el tratamiento de la torticosis espasmódica, XEOMIN se inyecta generalmente en el músculo esternocleidomastoideo, elevador de la escápula, escaleno, esplenio de la cabeza y/o el trapecio. Esta lista no es exhaustiva, ya que cualquiera de los músculos responsables del control de la posición de la cabeza puede estar afectado y, por lo tanto, requerir tratamiento. Si hay alguna dificultad para localizar algún músculo, se recomienda efectuar la inyección utilizando técnicas como la guía electromiográfica o ecografía. La masa muscular y el grado de hipertrofia o atrofia son factores que deben tenerse en cuenta a la hora de seleccionar la dosis adecuada.

La inyección en varios puntos permite que XEOMIN tenga una cobertura más uniforme de las zonas de inervación del músculo distónico y esto es especialmente útil en los músculos de mayor tamaño. El número óptimo de puntos de inyección depende del tamaño del músculo que se denerva químicamente.

El músculo esternocleidomastoideo no deberá inyectarse bilateralmente, ya que aumenta el riesgo de efectos secundarios (sobre todo, disfagia) si se administran inyecciones bilaterales o dosis superiores a 100 unidades en este músculo.

Espasticidad de las extremidades superiores

La solución reconstituida de XEOMIN se inyecta utilizando una aguja estéril adecuada (p. ej. de calibre 26 / 0.45 mm de diámetro / 37 mm de longitud, para músculos superficiales y una aguja más larga, p. ej. de calibre 22 / 0.7 mm diámetro / 75 mm longitud, para musculatura más profunda).

En caso de dificultad para la localización de los músculos afectados, se recomienda la utilización de técnicas como la guía electromiográfica o ecografía. La inyección del producto en múltiples puntos puede permitir un contacto más uniforme de XEOMIN con las áreas de inervación del músculo, y es especialmente útil cuando se inyecta en músculos de mayor tamaño.

Para tratamiento facial

XEOMIN reconstituido se inyecta utilizando una aguja estéril fina (por ejemplo, de calibre 30-33 gauges/0.20-0.30 mm diámetro/13 mm longitud). Se recomienda un volumen de inyección de aproximadamente 0.04 a 0.1 ml por lugar de inyección.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración y para instrucciones sobre la eliminación de viales.

Los intervalos entre tratamientos no deberían ser inferiores a 3 meses. Si el tratamiento fracasa o el efecto es menor después de inyecciones repetidas, se deberían utilizar métodos de tratamiento alternativos.

Líneas verticales del entrecejo producidas en máximo fruncimiento (líneas glabellares)

Antes y durante la inyección, se deben utilizar los dedos pulgar e índice para aplicar presión firmemente debajo del borde de la cuenca del ojo con el fin de impedir la difusión de la solución a esta región. Durante la inyección se debe mantener un alineamiento superior y medio de la aguja. Para reducir el riesgo de blefaroptosis deben evitarse las inyecciones cerca del elevador palpebral superior y de la porción craneal de la órbita ocular. Las inyecciones en el corrugador se deben realizar en la porción media del músculo y en la porción central del vientre muscular por lo menos 1 cm por encima del borde óseo de la cuenca del ojo.

Líneas periorbitales laterales producidas en máxima sonrisa (patas de gallo)

La inyección se debe realizar por vía intramuscular en el músculo orbicular del ojo, directamente debajo de la dermis para evitar la difusión de XEOMIN. Se deben evitar las inyecciones muy próximas al músculo cigomático mayor para impedir la ptosis.

Líneas frontales horizontales producidas en máxima contracción

Se debe evitar la parálisis de las fibras musculares inferiores inyectando XEOMIN cerca del borde orbital para impedir la ptosis de la ceja.

3.3 CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes .
- Trastornos generalizados de la actividad muscular (por ejemplo, miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton).
- Infección o inflamación en el lugar propuesto para la inyección.

3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

General

Antes de administrar XEOMIN, el médico debe familiarizarse con la anatomía del paciente y con cualquier posible alteración de la misma debida a procedimientos quirúrgicos previos.

Debe tenerse precaución para asegurar que XEOMIN no se inyecta en un vaso sanguíneo. Para el tratamiento de la distonía cervical y de la espasticidad, debe administrarse XEOMIN cuidadosamente cuando se inyecta en lugares próximos a estructuras sensibles, tales como los ápices pulmonares de la arteria carótida y el esófago.

Se debe tomar en consideración que las líneas frontales horizontales pueden no ser sólo dinámicas sino también pueden resultar de la pérdida de elasticidad dérmica (por ejemplo, asociada al envejecimiento o al daño causado por la exposición al sol). En este caso, los pacientes pueden no responder al tratamiento con productos a base de toxina botulínica.

Se debe utilizar XEOMIN con precaución:

- si existen trastornos hemorrágicos de cualquier tipo
- en pacientes que reciben terapia anticoagulante u otras sustancias que puedan tener un efecto anticoagulante.

No se deben exceder las dosis únicas recomendadas de XEOMIN.

A los pacientes previamente acinéticos o sedentarios se les debe recordar que reanuden gradualmente sus actividades después de la inyección de XEOMIN.

Los efectos clínicos de la neurotoxina botulínica de tipo A pueden aumentar o disminuir tras inyecciones repetidas. Las posibles razones para los cambios en los efectos clínicos son las diferentes técnicas de reconstitución, los intervalos de inyección elegidos, los músculos inyectados y la actividad marginalmente variable de la toxina resultante del procedimiento biológico de ensayo empleado o de la falta de respuesta secundaria.

Efecto local y distante de la diseminación de la toxina

Se pueden producir reacciones indeseables por inyecciones de neurotoxina botulínica de tipo A no administradas en el lugar adecuado que pueden paralizar temporalmente grupos de músculos

MERZ

próximos. Las dosis grandes pueden causar parálisis de músculos distantes del lugar de inyección.

Se han notificado efectos indeseables que podrían estar relacionados con la diseminación de la toxina botulínica de tipo A a lugares distantes del lugar de inyección. Algunos de ellos pueden resultar amenazantes para la vida y se han producido casos de muerte, que en algunos casos estaban asociados a disfgia, neumonía y/o debilidad significativa.

También se ha notificado disfgia después de la inyección en puntos diferentes a la musculatura cervical.

Trastornos neuromusculares preexistentes

Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden experimentar debilidad muscular excesiva. Los pacientes con trastornos neuromusculares pueden presentar un riesgo mayor de sufrir debilidad muscular excesiva. En estos pacientes, la utilización de la toxina botulínica de tipo A debe realizarse bajo la supervisión de un especialista y sólo debe utilizarse si el beneficio del tratamiento supera al posible riesgo. Los pacientes con un historial de disfgia y aspiración deben tratarse con una precaución extrema.

No se recomienda la inyección de Xeomin para pacientes con historial de aspiración o disfgia.

Se deberá informar a los pacientes y a los cuidadores que deben buscar inmediatamente ayuda médica en el caso de que se presenten alteraciones en la deglución o trastornos del habla o de la respiración.

XEOMIN deberá emplearse con precaución en los siguientes casos:

- en pacientes que padecen esclerosis lateral amiotrófica
- en pacientes con otras enfermedades que produzcan disfunción neuromuscular periférica
- si los músculos que son objeto de la acción del medicamento muestran una debilidad o atrofia pronunciada.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con productos que contienen neurotoxina botulínica de tipo A. Si se producen reacciones de hipersensibilidad graves (por ejemplo, reacciones anafilácticas) y/o inmediatas, se debe instituir el tratamiento médico adecuado.

Formación de anticuerpos

Las dosis demasiado frecuentes pueden incrementar el riesgo de formación de anticuerpos, que puede resultar en un fracaso del tratamiento. El potencial para la formación de anticuerpos puede minimizarse inyectando la dosis efectiva más baja al intervalo entre inyecciones más largo indicado clínicamente.

Indicaciones

Blefarospasmo

Se deben evitar las inyecciones cerca del elevador del párpado superior para prevenir la ptosis. Se puede desarrollar diplopía como resultado de la difusión de la neurotoxina botulínica tipo A en el oblicuo inferior. Evitando las inyecciones mediales en el párpado inferior se puede reducir esta reacción adversa.

A causa del efecto anticolinérgico de la neurotoxina botulínica de tipo A, XEOMIN deberá emplearse con precaución en los pacientes con riesgo de presentar glaucoma de ángulo cerrado.

Para prevenir el ectropión, deberán evitarse las inyecciones en la región del párpado inferior y, si es necesario, debe aplicarse un tratamiento adecuado de cualquier defecto epitelial. Este puede requerir la administración de gotas protectoras, ungüentos, lentes de contacto con vendaje blando, o el cierre del ojo mediante parches u otros medios similares.

Una disminución del parpadeo tras la inyección de XEOMIN en el músculo orbicular puede causar exposición de la córnea, defectos epiteliales persistentes y ulceración corneal, especialmente en los pacientes con trastornos de los nervios craneales (nervio facial). En los pacientes con antecedentes quirúrgicos oculares debe examinarse cuidadosamente la sensibilidad corneal.

Se produce fácilmente equimosis en los tejidos blandos del párpado. La aplicación inmediata de una compresión suave en el punto de inyección puede limitar este riesgo.

Tortícolis espasmódica

Deberá informarse a los pacientes de que las inyecciones de XEOMIN para el tratamiento de la tortícolis espasmódica pueden causar disfagia en grado leve a intenso, con el riesgo de aspiración y de disnea. Puede ser necesaria la intervención médica (por ejemplo, en forma de una sonda de alimentación gástrica) . El límite de la dosis inyectada en el músculo esternocleidomastoideo a menos de 100 unidades puede reducir la aparición de disfagia. Los pacientes que presentan una masa menor de los músculos del cuello o los pacientes que requieren inyecciones bilaterales en los músculos esternocleidomastoideos tienen un mayor riesgo. La aparición de disfagia puede atribuirse a la propagación del efecto farmacológico de XEOMIN, como consecuencia de la distribución del efecto de la neurotoxina a los músculos del esófago.

Espasticidad de las extremidades superiores

Se ha estudiado XEOMIN como tratamiento para la espasticidad focal en asociación con regímenes de cuidado estándar habituales y no pretende sustituir a estas modalidades de tratamiento. No es probable que XEOMIN sea eficaz en la mejora del arco de movimiento de una articulación afectada por una contractura fija.

Se han reportado convulsiones nuevas o de repetición, especialmente en pacientes predispuestos a experimentar estos eventos. No se ha establecido la relación exacta de estos eventos con la inyección de toxina botulínica.

3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han realizado estudios de interacción con otros medicamentos.

En teoría, el efecto de la neurotoxina botulínica de tipo A puede potenciarse por los antibióticos aminoglucósidos o por otros medicamentos que interfieren con la transmisión neuromuscular, por ejemplo, los relajantes musculares de tipo tubocurarina.

Por lo tanto, el empleo concomitante de XEOMIN con aminoglucósidos o espectinomicina requiere especial precaución. Los relajantes musculares periféricos deberán usarse con precaución, si es necesario, reduciendo la dosis inicial del relajante, o empleando una sustancia de acción intermedia, por ejemplo, vecuronio o atracurio, en lugar de relajantes con efectos más prolongados.

Las 4-aminoquinolinas pueden reducir el efecto de XEOMIN.

3.6 ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO, LACTANCIA y FERTILIDAD

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de la neurotoxina botulínica de tipo A en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva . Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. En consecuencia, XEOMIN no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario y a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo.

Lactancia

Se desconoce si la neurotoxina botulínica de tipo A se excreta por la leche materna. Por lo tanto, no se puede recomendar el empleo de XEOMIN en mujeres lactantes.

Fertilidad

No existen datos clínicos sobre la utilización de la neurotoxina botulínica tipo A. No se detectaron reacciones adversas en la fertilidad masculina o femenina en conejos .

3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

La influencia de XEOMIN sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se debe aconsejar a los pacientes que no deben conducir o involucrarse en actividades potencialmente peligrosas si padecen astenia, debilidad muscular, mareos, trastornos visuales o se

les caen los párpados.

3.8 REACCIONES ADVERSAS

Por lo general, las reacciones adversas se observan en la primera semana después del tratamiento y son de naturaleza transitoria. Los efectos indeseables pueden estar relacionados con la sustancia activa, el procedimiento de inyección o ambos

Reacciones adversas independientes de la indicación

Reacciones adversas relacionadas con la aplicación

Dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, inflamación/edema, eritema, prurito, infección localizada, hematoma, hemorragia y/o moretones pueden estar asociados con la inyección. La ansiedad y/o el dolor relacionados con el proceso de inyección pueden dar lugar a respuestas vasovagales, incluyendo hipotensión sintomática transitoria, náuseas, tinnitus y síncope.

Reacciones adversas relacionadas con la toxina botulínica tipo A

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

Diseminación de la toxina

Se han notificado muy raramente efectos indeseables relacionados con la diseminación de la toxina a puntos distantes del lugar de administración para producir síntomas consistentes con los efectos de la toxina botulínica de tipo A (debilidad muscular exagerada, disfagia, y neumonía por aspiración con desenlace fatal en algunos casos) .

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado raramente reacciones de hipersensibilidad graves y/o inmediatas que incluyen anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria, edema de tejido blando y disnea. Algunas de estas reacciones se han reportado después del uso del complejo convencional de toxina botulínica de tipo A ya sea sola o en combinación con otros agentes conocidos por causar reacciones similares.

Reacciones adversas dependientes de la indicación

Tortícolis espasmódica

El tratamiento de la tortícolis espasmódica puede causar disfagia con grados variables de gravedad con el potencial para aspiración lo que puede requerir la intervención médica. La disfagia puede persistir durante dos a tres semanas después de la inyección, pero en un caso se ha referido una duración de cinco meses.

Reacciones adversas de la experiencia clínica

MERZ

Basándose en la experiencia clínica, a continuación se presenta información sobre la frecuencia de las reacciones adversas para las indicaciones individuales. Las categorías de las frecuencias se definen a continuación: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$); desconocidas (no puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles).

Blefarospasmo

Se han observado las siguientes reacciones adversas con XEOMIN:

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefalea, parálisis facial

Trastornos oculares

Muy frecuentes: ptosis del párpado, ojos secos

Frecuentes: visión borrosa, dificultad de visión, diplopía, aumento de lacrimación

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: sequedad de boca, disfagia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: erupción

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la inyección

Frecuentes: dolor en el lugar de inyección, fatiga

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y trastornos óseos

Frecuentes: debilidad muscular

Tortícolis espasmódica

Se han observado las siguientes reacciones adversas con XEOMIN:

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefalea, presíncope, mareo

Poco frecuentes: trastornos del habla

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: disfonía, disnea

Trastornos gastrointestinales

MERZ

Muy frecuentes: disfagia

Frecuentes: sequedad de boca, náuseas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: hiperhidrosis

Poco frecuentes: erupción

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y trastornos óseos

Frecuentes: dolor de cuello, debilidad muscular, mialgia, espasmos musculares, rigidez musculoesquelética

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la inyección

Frecuentes: dolor en el lugar de inyección, astenia

Infecciones e infestaciones:

Frecuentes: infección del tracto respiratorio superior

Espasticidad de las extremidades superiores

Se han observado las siguientes reacciones adversas con XEOMIN:

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: dolor de cabeza, hipoestesia

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: sequedad de boca

Poco frecuentes: disfagia, náuseas

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y trastornos óseos

Poco frecuentes: debilidad muscular, dolor de extremidades, mialgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la inyección

Poco frecuentes: astenia

Frecuencia desconocida: dolor en el lugar de inyección

Algunas de estas reacciones adversas pueden estar relacionadas con la enfermedad.

Líneas verticales del entrecejo producidas en fruncimiento máximo (líneas glabellares)

Se han reportado las siguientes reacciones adversas con XEOMIN :

Infecciones e infestaciones

MERZ

Poco frecuentes: bronquitis, nasofaringitis, síntomas gripales

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: insomnio

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefalea

Trastornos oculares

Poco frecuentes: edema palpebral, ptosis del párpado, visión borrosa

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: prurito, nódulos en la piel, ptosis de la ceja

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y trastornos óseos

Frecuentes: efecto Mefisto (elevación lateral de las cejas)

Poco frecuentes: espasmos musculares, calambres musculares, asimetría facial (asimetría de la ceja)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la inyección

Poco frecuentes: hematoma en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de inyección, sensibilidad (local), sensibilidad a la presión, fatiga, malestar (sensación de pesadez de la ceja/párpado)

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: hematoma

Líneas laterales periorbitales producidas en máxima sonrisa (patas de gallo)

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con Xeomin:

Trastornos oculares

Frecuentes: edema palpebral, sequedad ocular

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la inyección

Frecuentes: hematoma en el lugar de la inyección

Líneas faciales superiores

Se han reportado las siguientes reacciones adversas con BOCOUTURE:

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea

Frecuentes: hipoestesia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

Frecuentes: hematoma en el lugar de inyección, dolor en el lugar de aplicación, eritema en el lugar de inyección, malestar (sensación de pesadez en el área frontal)

Trastornos oculares

Frecuentes: ptosis palpebral, sequedad ocular

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: ptosis de la ceja

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y trastornos óseos

Frecuentes: asimetría facial, efecto Mefisto (elevación lateral de las cejas)

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas

Experiencia después de la comercialización

Se han reportado casos de síntomas similares a los de la gripe y reacciones de hipersensibilidad como hinchazón, edema (también lejos del lugar de la inyección), eritema, prurito, sarpullido (local y generalizado) y dificultad para respirar.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

3.9 SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

Síntomas de sobredosis:

Las dosis aumentadas de neurotoxina botulínica de tipo A pueden causar una parálisis neuromuscular pronunciada, distante del lugar de inyección con múltiples síntomas. Los síntomas pueden consistir en debilidad muscular, ptosis, diplopía, dificultades en la respiración y en el habla, parálisis de los músculos respiratorios o dificultades en la deglución que causan una neumonía por aspiración.

Medidas a tomar en casos de sobredosis:

En el caso de sobredosis, debe monitorizarse médicamente al paciente por si presenta síntomas de debilidad muscular excesiva o parálisis muscular. Puede ser necesario un tratamiento sintomático. Si se produce una parálisis de los músculos respiratorios, pueden requerirse medidas de apoyo respiratorio.

4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: otros relajantes musculares, agentes de acción periférica
código ATC: M03AX01

La neurotoxina botulínica tipo A bloquea la transmisión colinérgica en la unión neuromuscular, mediante la inhibición de la liberación de acetilcolina. Las terminaciones nerviosas de la unión neuromuscular dejan de responder a los impulsos nerviosos y se impide la secreción del neurotransmisor (denervación química). La transmisión de los impulsos se reestablece mediante la formación de nuevas terminaciones nerviosas y de placas terminales motoras.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción mediante el cual la neurotoxina botulínica tipo A ejerce su acción sobre las terminaciones nerviosas colinérgicas puede describirse mediante un proceso secuencial de cuatro pasos, que incluye las siguientes etapas:

- Unión: La cadena pesada de la neurotoxina botulínica tipo A se une con una selectividad y afinidad excepcionalmente altas a receptores que se encuentran sólo en las terminaciones colinérgicas.
- Inicio o inclusión (internalización): Constricción de la membrana de la terminación nerviosa y absorción de la toxina dentro de la terminación nerviosa (endocitosis).
- Translocación: El segmento amino-terminal de la cadena pesada de la neurotoxina forma un poro en la membrana de la vesícula, se escinde el enlace disulfuro y la cadena ligera de la neurotoxina pasa a través del poro al citosol.
- Efecto: Después de la liberación de la cadena ligera, escinde muy específicamente una proteína diana (SNAP 25) que es esencial para la liberación de la acetilcolina.

Normalmente, la recuperación completa de la función de la placa terminal/transmisión del impulso tras la inyección se produce en un periodo de tres a cuatro meses, a medida que las terminaciones nerviosas se desarrollan y vuelven a conectarse a la placa terminal.

Resultados de los estudios clínicos

Se ha demostrado la equivalencia terapéutica de XEOMIN en comparación con el producto comparador Botox que contiene el complejo de toxina botulínica de tipo A (onabotulinumtoxinA,

900kD), en dos estudios comparativos de fase III de dosis única, uno en pacientes con blefarospasmo (estudio MRZ 60201--0003; 300 pacientes) y otro en pacientes con distonía cervical (estudio MRZ 60201-0013, 463 pacientes). Los resultados de los estudios sugieren también que XEOMIN y este producto comparador presentan un perfil de eficacia y seguridad similar en pacientes con blefarospasmo o distonía cervical cuando se utiliza con un ratio de conversión de dosis de 1:1 (véase la sección 4.2)

Blefarospasmo

Se ha investigado XEOMIN en un ensayo fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico en un total de 109 pacientes con blefarospasmo. Los pacientes presentaban un diagnóstico clínico de blefarospasmo esencial benigno con una tasa basal de la subescala de gravedad de Jankovic (JRS) \geq 2 y una respuesta terapéutica satisfactoria estable a administraciones previas de Botox (onabotulinumtoxin A).

Los pacientes fueron aleatorizados en la proporción 2:1 para recibir XEOMIN (n=75) o placebo (N=34) a una dosis que fue similar (+/- 10%) a las dos sesiones de inyección más recientes de Botox previas a la inclusión en el estudio. La dosis más alta permitida en este estudio fue de 50 unidades por ojo; la dosis media de XEOMIN fue de 32 unidades por ojo.

La variable principal de eficacia fue el cambio en la subescala de gravedad JRS desde el momento basal a la semana 6 posterior a la inyección, en la población por intención de tratar (ITT) con valores perdidos reemplazados por el valor más reciente del paciente (LOCF; última observación realizada). En la población ITT, la diferencia entre el grupo de XEOMIN y el grupo de placebo en el cambio de la subescala de gravedad JRS desde el momento basal hasta la semana 6 fue de -1,0 (95% IC -1.4; -0.5) puntos y estadísticamente significativo ($p < 0.001$).

Los pacientes podían continuar con el periodo de extensión si requerían una nueva inyección. Los pacientes recibieron hasta cinco inyecciones de XEOMIN con un intervalo mínimo entre dos inyecciones de por lo menos seis semanas (48-69 semanas de duración total del estudio y una dosis máxima de 50 unidades por ojo). Durante todo el estudio, la mediana del intervalo de inyección en sujetos tratados con NT 201(XEOMIN) osciló entre 10.14 (primer intervalo) y 12.00 semanas (segundo a quinto intervalo).

Torticolis espasmódica

Se investigó XEOMIN en un ensayo de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico en un total de 233 pacientes con distonía cervical. Los pacientes presentaban un diagnóstico clínico de distonía cervical predominantemente rotacional, con una puntuación total basal \geq 20 en la escala de puntuación de torticolis espasmódica Toronto Oeste (TWSTRS). Los pacientes fueron aleatorizados en la proporción 1:1:1 para recibir una administración de 240 unidades de XEOMIN (n=81), 120 unidades de XEOMIN (n=78), o placebo (n=74). El número y sitios de inyección fueron determinados por el investigador.

La variable principal de eficacia fue el cambio en la media de mínimos cuadrados entre el valor basal y la semana 4 después de la inyección en la puntuación total de TWSTRS, en la población por

intención de tratar (ITT), con valores perdidos reemplazados por el valor basal del paciente (modelo estadístico de covarianza completo con todas las influencias predefinidas). El cambio en la puntuación total de TWSTRS entre el momento basal y la semana 4 fue significativamente mayor en los dos grupos de XEOMIN, en comparación con el cambio en el grupo placebo ($p < 0.001$ en todos los modelos estadísticos). Estas diferencias fueron también clínicamente significativas: p. ej. -9.0 puntos para 240 unidades vs. Placebo y -7.5 puntos para 120 unidades vs. Placebo, en el modelo estadístico de covarianza completo con todas las influencias predefinidas (full statistical model).

Los pacientes podían continuar con el periodo de extensión si precisaban una nueva inyección. Los pacientes recibieron hasta cinco inyecciones de 120 unidades o 240 unidades de XEOMIN con un intervalo mínimo entre dos inyecciones de al menos seis semanas (48-69 semanas de duración total del estudio). Durante todo el estudio, la mediana del intervalo de inyección en los sujetos tratados con XEOMIN osciló entre 10.00 (primer intervalo) y 13.14 semanas (tercero y sexto intervalo).

Espasticidad de las extremidades superiores

En el ensayo pivotal (ensayo doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico) realizado en pacientes con espasticidad de las extremidades superiores después de un ictus, fueron seleccionados aleatoriamente 148 pacientes para recibir XEOMIN ($n=73$) o placebo ($n=75$) de acuerdo con las recomendaciones de dosis para el inicio del tratamiento indicadas en la sección 4.2 de esta Ficha Técnica. La dosis media acumulada después de hasta 6 tratamientos repetidos en un ensayo clínico fue de 1333 unidades (máximo 2395 unidades) durante un periodo de exposición de hasta 89 semanas.

Según lo determinado para la variable de eficacia primaria (tasas de respuesta para los flexores de la muñeca en la Escala de Ashworth en la Semana 4, definiendo como respuesta la mejora en al menos 1 punto de 5 puntos en la Escala de Ashworth), los pacientes tratados con XEOMIN (tasa de respuesta: 68.5%) presentaron una probabilidad 3.97 veces mayor de ser respondedores en comparación con los pacientes tratados con placebo (tasa de respuesta: 37.3%; 95% IC: 1.90 a 8.30; $p < 0.001$, población ITT).

Este estudio de dosis fija no fue diseñado para diferenciar entre mujeres y hombres; sin embargo, en un análisis posterior, las tasas de respuesta fueron superiores en mujeres (89.3%) en comparación con los varones (55.6%). La diferencia fue estadísticamente significativa solo para las mujeres. Sin embargo, en varones, las tasas de respuesta en la Escala de Ashworth después de 4 semanas en tratamiento con XEOMIN, fueron siempre superiores en todos los grupos de músculos tratados en comparación con el placebo.

Las tasas de respuesta fueron similares en hombres en comparación con mujeres en el periodo abierto de extensión del ensayo pivotal (la dosificación flexible fue posible en este periodo de prueba) en el que fueron incluidos 145 pacientes y se realizaron 5 ciclos de inyección, así como en el ensayo ciego para el observador (EudraCT Número 2006-003036-30) en el que se evaluó la eficacia y

MERZ

la seguridad de XEOMIN en dos diluciones diferentes en 192 pacientes con espasticidad del miembro superior de etiología diversa.

Otro ensayo clínico de fase III doble ciego, controlado con placebo incluyó a 317 pacientes con espasticidad de las extremidades superiores que no habían recibido ningún tratamiento previo y que habían sufrido un ictus al menos tres meses antes. Durante el Periodo Principal se les administró por vía intramuscular una dosis fija total de XEOMIN de 400 unidades en el patrón clínico objetivo primario, elegido entre los patrones de codo flexionado, muñeca flexionada o puño cerrado, y en otros grupos musculares afectados (n=210). El análisis confirmatorio de las variables de eficacia primaria y coprimaria a las 4 semanas después de la inyección demostró una mejoría estadísticamente significativa en la tasa de respuesta según la escala Ashworth o cambios desde el momento basal en la puntuación de la escala Ashworth y en la Impresión Global de Cambio valorado por el Investigador.

El periodo principal fue completado por 296 pacientes tratados que participaron en el primer ciclo de extensión abierta (OLEX). Durante el periodo de extensión, los pacientes recibieron hasta tres inyecciones. En cada ciclo de inyección los pacientes recibieron una dosis total de 400 unidades de XEOMIN, distribuida de forma flexible entre todos los músculos afectados, seguida por un periodo de observación de 12 semanas. La duración global del estudio fue de 48 semanas.

El tratamiento de los músculos del hombro se investigó en un estudio abierto de fase III que incluyó a 155 pacientes con una necesidad clínica de tratamiento de espasticidad combinada de las extremidades superiores e inferiores. El protocolo del estudio permitió la administración de dosis de hasta 600 unidades de XEOMIN en miembro superior.

Este estudio mostró una relación positiva entre dosis crecientes de XEOMIN y mejoría del estado del paciente evaluada mediante la escala Ashworth y otras variables de eficacia sin comprometer la seguridad de los pacientes o la tolerabilidad de XEOMIN.

Líneas verticales del entrecejo producidas en fruncimiento máximo (líneas glabellares)

En los estudios con XEOMIN para la indicación glabellar participaron un total de 994 sujetos con líneas glabellares moderadas a graves en fruncimiento máximo. De ellos, 169 sujetos (17 años) fueron tratados con XEOMIN en la etapa principal del estudio pivotal de Fase III, doble-ciego, controlado con placebo y 236 sujetos fueron tratados en la etapa no controlada de ese estudio. Se definió el éxito del tratamiento como una evaluación de "ninguna" o "leve" de la escala de Arrugas Faciales de 4 puntos valorada por el investigador en la cuarta semana en fruncimiento máximo. El estudio demostró una eficacia estadísticamente significativa y clínicamente relevante de 20 unidades de XEOMIN en comparación con el placebo. La tasa de éxito global fue del 51.5% en el grupo de XEOMIN frente al 0% en el grupo de placebo. No se observó empeoramiento en ningún paciente tratado con XEOMIN en el estudio pivotal. Esto fue confirmado por el mayor número de respondedores en el día 30 en fruncimiento máximo de acuerdo con la Escala de Arrugas Faciales, tanto por la evaluación del investigador como por la del paciente, mostrando una proporción

MERZ

significativamente mayor de respondedores entre los pacientes que recibieron 20 unidades de XEOMIN en comparación con el placebo.

El análisis de subgrupos mostró que la eficacia en pacientes mayores de 50 años es menor en comparación con pacientes más jóvenes. De ellos, 113 sujetos tenían 50 o menos años y 56 sujetos eran mayores de 50 años. La eficacia en hombres es inferior que en mujeres. De ellos, 33 sujetos eran hombres y 136 eran mujeres.

Se ha demostrado equivalencia terapéutica de XEOMIN en comparación con el producto comparador Vistabel/Botox que contiene el complejo de toxina botulínica de tipo A (onabotulinumtoxin A, 900 kD), en dos ensayos (n= 631) comparativos, prospectivos, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego de dosis única (20 y 24 unidades, respectivamente). Los resultados del estudio demuestran que XEOMIN y el producto comparador tienen un perfil similar de eficacia y seguridad en pacientes con líneas glabellares fruncidas moderadas a graves cuando se utilizan con un ratio de conversión de dosis de 1:1 .

Se ha demostrado la seguridad a largo plazo en tratamientos de dosis repetidas (20 unidades) de las líneas glabellares fruncidas en un estudio fase III durante un periodo de tratamiento de hasta 2 años con 8 ciclos de inyección consecutivos (MRZ 60201-0609, n=796). [Rzany et al., 2013].

Líneas laterales periorbitales producidas en máxima sonrisa (patas de gallo)

En un estudio de fase III, 111 sujetos con líneas periorbitales laterales moderadas a graves, producidas en máxima sonrisa (patas de gallo), fueron tratados durante 1 ciclo con 12 unidades de XEOMIN o placebo por lado (área del ojo derecho/izquierdo) comparando esquemas de inyección de 3 puntos y de 4 puntos. Se definió el éxito del tratamiento como una mejoría de al menos 1 punto en la escala de 4 puntos valorada por un evaluador independiente usando fotografías digitales estandarizadas tomadas en sonrisa máxima para cada área del ojo comparada con el estado basal. Tanto el esquema de inyección de 3 puntos como el de 4 puntos demostraron superioridad respecto al placebo. Para el esquema de 3 puntos, la tasa de éxito fue 69.9% en el grupo de XEOMIN vs. 21.4% en el grupo de placebo, y para el esquema de inyección de 4 puntos, 68.7% vs. 14.3%, respectivamente. No se observó empeoramiento en ningún paciente tratado con BOCOUTURE. Esto fue validado por el número más alto de pacientes que respondieron en el día 30 de acuerdo con la escala de 4 puntos en máxima sonrisa por ambas evaluaciones del investigador y del paciente, mostrando una proporción significativamente más alta de respondedores entre los pacientes que recibieron 12 unidades de XEOMIN por área del ojo en comparación con placebo.

Líneas faciales superiores

La eficacia y seguridad de 54 a 64 unidades de Xeomin en el tratamiento combinado de las líneas faciales superiores (líneas glabellares, líneas periorbitales laterales y líneas frontales horizontales) fueron investigadas en un estudio de fase III controlado con placebo en el que participaron 156

sujetos. Los respondedores fueron definidos como pacientes con una puntuación de "ninguna" o "leve" en contracción máxima valorada por el investigador de acuerdo a la escala de Merz Aesthetics de 5 puntos. El análisis demostró diferencias de tratamiento estadísticamente significativas y tasas altas de respondedor con XEOMIN en el tratamiento de las líneas glabellares, líneas periorbitales laterales y líneas frontales horizontales por separado y en el tratamiento de todas las áreas combinadas.

Un total de 82.9% de sujetos tratados con Xeomin mostró respuesta para las líneas glabellares, mientras que ninguno de los sujetos tratados con placebo respondió. Para las líneas periorbitales laterales, se observó respuesta para un total de 63.8% de los sujetos tratados con XEOMIN frente a 2% de los tratados con placebo. Un total de 71.4% de los sujetos tratados con XEOMIN E mostró respuesta para las líneas frontales horizontales, mientras que sólo uno de los tratados con placebo (2%) respondió. Para las tres áreas combinadas, se reportó respuesta para la mayoría de los sujetos del grupo de XEOMIN (54.3%) y para ninguno de los sujetos del grupo placebo (0%).

Se ha demostrado la seguridad y tolerabilidad a largo plazo de 54 a 64 unidades de XEOMIN en un estudio prospectivo, abierto, de dosis repetidas de fase III durante un período de tratamiento de más de un año con 4 ciclos de inyección consecutivos para un total de 125 sujetos con líneas faciales superiores moderadas a severas.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos con XEOMIN en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la distonía y en niños pequeños y lactantes de 0-24 meses en el tratamiento de la espasticidad muscular

4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Características generales de la sustancia activa

No pueden realizarse estudios cinéticos y de distribución clásicos con la neurotoxina botulínica de tipo A porque el principio activo se aplica en cantidades muy pequeñas (picogramos por inyección) y porque se une rápida e irreversiblemente a las terminaciones nerviosas colinérgicas.

La neurotoxina botulínica natural es un complejo de alto peso molecular que, además de la neurotoxina (150 kD), contiene otras proteínas bacterianas no tóxicas, como hemaglutininas y no hemaglutininas. A diferencia de las preparaciones convencionales que contienen el complejo de toxina botulínica de tipo A, XEOMIN contiene neurotoxina pura (150 kD), ya que carece de proteínas complejantes y, por tanto, tiene un contenido bajo de proteína extraña. El contenido de proteína extraña administrado se considera uno de los factores responsables del fracaso terapéutico secundario.

Se ha demostrado que la neurotoxina botulínica de tipo A sufre un transporte axonal retrógrado después de la inyección intramuscular. No se ha encontrado a dosis terapéuticas relevantes el paso transináptico retrógrado de la neurotoxina botulínica de tipo A en el sistema nervioso central.

La neurotoxina botulínica de tipo A unida a los receptores sufre un proceso de endocitosis en la terminación nerviosa antes de llegar a su destino (SNAP-25) y sufre finalmente una degradación intracelular. Las moléculas de neurotoxina botulínica de tipo A circulante y libre que no se han unido a los receptores presinápticos de las terminaciones nerviosas colinérgicas sufrirán un proceso de fagocitosis o pinocitosis, y se degradan como cualquier otra proteína circulante y libre.

Distribución de la sustancia activa en los pacientes

Por las razones explicadas en el apartado anterior, no se han realizado estudios farmacocinéticos de XEOMIN en los seres humanos.

4.3 DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad cardiovascular e intestinal.

Los resultados derivados de estudios de toxicidad de dosis repetidas sobre la toxicidad sistémica de XEOMIN estuvieron principalmente relacionados con su acción farmacodinámica; es decir, atonía, paresis y atrofia del músculo inyectado.

No se han observado signos de intolerancia local. Los estudios de toxicidad reproductiva realizados con XEOMIN en conejos no mostraron reacciones adversas sobre la fertilidad de machos o hembras, ni efectos directos sobre el desarrollo embrionario ni en el desarrollo prenatal y postnatal en ratas y/o conejos. Sin embargo, la administración de XEOMIN a intervalos semanales o quincenales en estudios de embriotoxicidad, que causó una reducción en el peso corporal de la madre, aumentó el número de abortos en conejos y produjo un menor peso corporal fetal en ratas. Sin embargo, no puede asumirse necesariamente una exposición sistémica continua de las madres durante la fase sensible (desconocida) de la organogénesis como un requisito para la inducción de efectos teratogénicos.

Los márgenes de seguridad con respecto a la terapia clínica fueron bajos en términos de dosis clínicas altas.

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

5. DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Albumina sérica humana

Sacarosa

5.2 INCOMPATIBILIDADES

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

5.3 FECHA DE EXPIRA

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta del vial . La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

5.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Vial sin abrir: Almacenar a no mas de 30°C

Solución reconstituida: Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas, a una temperatura de 2 a 8 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a 2°C a 8°C, a menos que la reconstitución haya sido realizada en condiciones asépticas controladas y validadas.

Su médico no debe utilizar XEOMIN si la solución tiene un aspecto turbio o si contiene material floculado o en partículas.

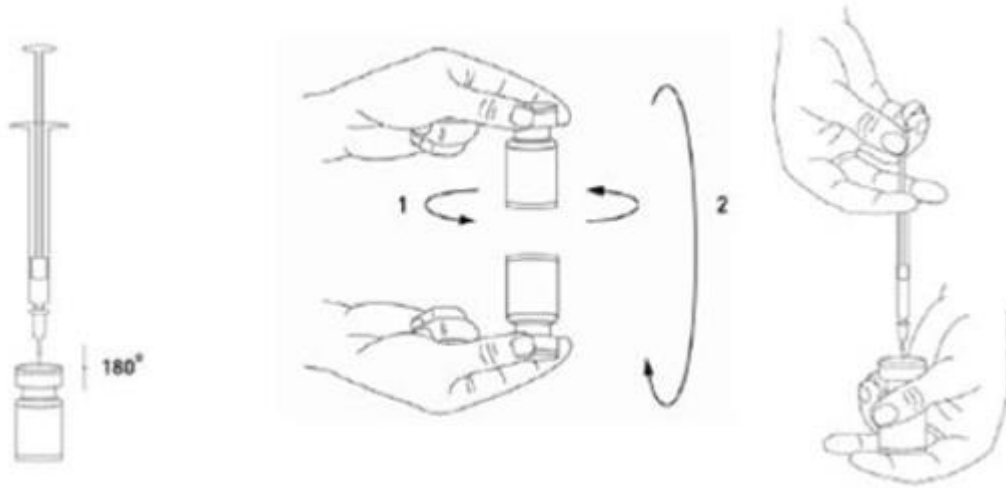
No tire ningún medicamento por el desagüe.

5.5 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Reconstitución

XEOMIN se reconstituye antes de usar con solución inyectable de cloruro de sodio, a una concentración de 9 mg/ml (0.9%). La reconstitución y la dilución deberán realizarse de acuerdo con las normas de las buenas prácticas clínicas, en particular para garantizar la asepsia.

Se recomienda llevar a cabo la reconstitución del vial y la preparación de la jeringa sobre toallas de papel con recubrimiento plástico, para recoger posible material vertido. Con una jeringa, se extrae una cantidad adecuada de solución de cloruro sódico (véase la tabla de dilución). Se recomienda una aguja corta de calibre 20-27G. Después de la inserción vertical de la aguja a través del tapón de goma, el disolvente debe inyectarse con cuidado en el vial con el fin de evitar la formación de espuma. El vial debe desecharse si el vacío no aspira el disolvente hacia el interior del vial. Separar la jeringa del vial y mezclar XEOMIN con el solvente removiendo cuidadosamente e invirtiendo/girando el vial - no agitar con fuerza. Si es necesario, la aguja utilizada para la reconstitución debe permanecer en el vial y la cantidad requerida de solución debe extraerse con una nueva jeringa estéril adecuada para inyección.



XEOMIN reconstituido es una solución transparente e incolora.

No deberá usarse XEOMIN si la solución reconstituida tiene un aspecto turbio o si contiene material floculado o en partículas.

Se debe tener cuidado para utilizar el volumen de diluyente correcto para la presentación elegida con el fin de prevenir una sobredosis accidental. Si se tienen que utilizar diferentes presentaciones de XEOMIN como parte de un procedimiento de inyección, se debe extremar el cuidado para utilizar la cantidad correcta de diluyente cuando se reconstituye un número determinado de unidades por 0.1 ml. La cantidad de diluyente varía entre XEOMIN 50 unidades y XEOMIN 100 unidades . Cada jeringa debe ir etiquetada como corresponde.

Las posibles diluciones de XEOMIN 50 unidades y XEOMIN 100 unidades se indican en la siguiente tabla:

Dosis resultante (en unidades por 0.1 ml)		Solvente añadido (cloruro sódico 9 mg/ml (0.9%) solución para inyección)	
		Vial con 50 unidades	Vial con 100 unidades
20.0	unidades	0.25 ml	0.5 ml
10.0	unidades	0.5 ml	1.0 ml
8.0	unidades	0.625 ml	1.25 ml
5.0	unidades	1.0 ml	2.0 ml

MERZ

4.0	unidades	1.25 ml	2.5 ml
2.5	unidades	2.0 ml	4.0 ml
2.0	unidades	2.5 ml	5.0 ml
1.25	unidades	4.0 ml	No aplica

Deberá desecharse cualquier solución inyectable que se haya conservado más de 24 horas y cualquier solución inyectable sin usar.

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

Cualquier vial no usado, cualquier remanente de solución reconstituida en el vial y/o jeringas deben ser sometidos a autoclave. Alternativamente, el XEOMIN restante puede ser inactivado añadiendo una de las siguientes soluciones: etanol 70%, isopropanol 50%, dodecilsulfato sódico 0.1% (detergente aniónico), solución de hidróxido de sodio diluida (NaOH 0.1 N) o solución de hipoclorito de sodio diluida (NaOCl al menos 0.1%).

Después de la inactivación, los viales, jeringas y materiales utilizados no deben vaciarse, sino que deben desecharse en contenedores apropiados y eliminarse de acuerdo con los procedimientos locales.

Recomendaciones en caso de accidentes durante la manipulación de toxina botulínica tipo A

- Se debe limpiar cualquier resto del producto, ya sea usando material absorbente impregnado con cualquiera de las soluciones anteriores en caso del polvo, o con material absorbente seco, si se trata del producto reconstituido.
- Las superficies contaminadas se deben limpiar con material absorbente empapado en cualquiera de las soluciones anteriores y secar posteriormente.
- Si se rompe un vial, proceda como se menciona anteriormente, recogiendo con cuidado los pedazos de vidrio rotos y limpiando el producto vertido, evitando cortes en la piel.
- Si el producto entra en contacto con la piel, enjuague el área afectada con abundante agua.
- Si el producto entra en contacto con los ojos, enjuague con abundante agua o con una solución oftálmica de lavado.
- Si el producto entra en contacto con una herida, corte o piel no intacta, enjuague con abundante agua y tome las medidas médicas apropiadas de acuerdo a la dosis inyectada.

Estas instrucciones de uso, manipulación y eliminación deben seguirse estrictamente.

6. REFERENCIA

Agencia de país de alta sanitaria – Alemania
11/2018

7. REVISIÓN LOCAL

Agosto 2019

MERZ