FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XEOMIN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U

INFORMACIÓN PARA EL USO, LEER CON ATENCIÓN

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

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA
Cada frasco contiene: toxina de Clostridium botulinum tipo A (150 kD), 50 unidades o 100 unidades (150 kD), libre de complejo proteico, Excipientes: (albúmina humana y sacarosa).

FORMA FARMACÉUTICA
Liofilizado para solución inyectable

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas
XEOMIN está indicado en pacientes adultos para el tratamiento sintomático del blefaroespasmo, la distonía cervical predominantemente rotacional (tortícolis espasmódica) y la espasticidad del miembro superior **secundaria a un ictus, manifestada con un patrón clínico de flexión de muñeca y puño cerrado**

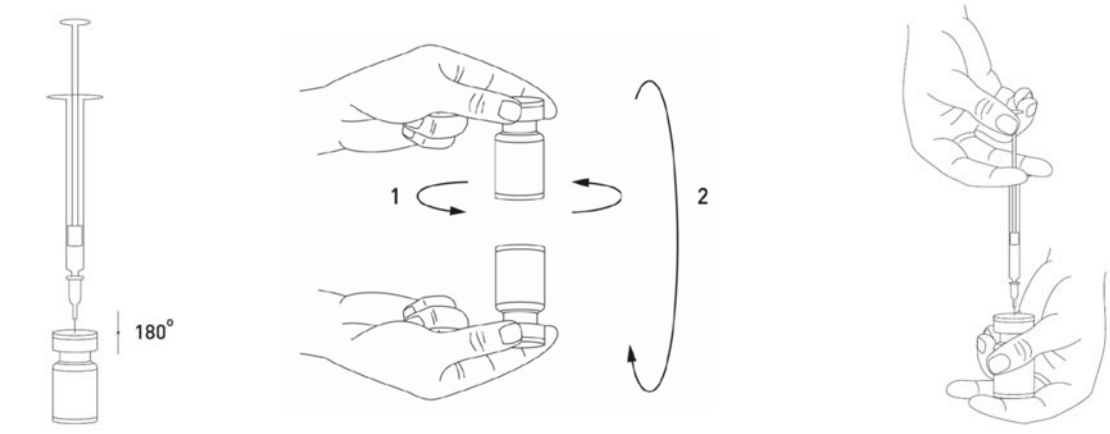
Indicaciones estéticas
XEOMIN está indicado en pacientes adultos, para el mejoramiento temporal en la apariencia de las líneas faciales superiores, líneas glabelares del entrecejo de moderadas a severas, líneas laterales periorbitales (líneas laterales del canto) y líneas horizontales de la frente.

Posología y forma de administración
Debido a las diferencias en las unidades en el ensayo DL_{50}, las unidades de XEOMIN son específicas de XEOMIN. Por lo tanto, las unidades de dosis recomendadas para XEOMIN no son intercambiables con las de otras preparaciones de toxina botulínica.
Para información detallada relativa a ensayos clínicos con XEOMIN en comparación con el complejo convencional de toxina botulínica tipo A (900 kD).
XEOMIN solo puede ser administrado por médicos con la formación adecuada y con la experiencia demostrada en la aplicación de la toxina botulínica y en el uso del equipo necesario, por ejemplo, electromiografía (EMG).

XEOMIN reconstituido está indicado para el uso intramuscular.
El médico deberá elegir individualmente, para cada paciente, la dosificación óptima y el número de puntos de inyección en el músculo tratado. Deberá realizarse un ajuste gradual de la dosis.
Después de la reconstitución, XEOMIN deberá utilizarse para una sola inyección y para un único paciente.
Se puede disminuir o aumentar la dosis de XEOMIN mediante la administración de un volumen de inyección menor o mayor. Cuanto más pequeño sea el volumen de inyección, menor será la sensación de presión y menor diseminación de la toxina botulínica de tipo A en el músculo inyectado. Esto es beneficioso para reducir el efecto en los músculos cercanos, cuando se inyectan pequeños grupos musculares.
XEOMIN debe ser reconstituido antes de su uso con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9%).

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

Se recomienda una aguja de bisel corto 20-27 G para la reconstitución. Después de la inserción vertical de la aguja a través del tapón de goma, inyectar el disolvente lentamente dentro del frasco para evitar la formación de espuma. El frasco debe ser desechado si el vacío no ~~jala~~ **aspira** el disolvente dentro del frasco. Retire la jeringa del frasco y mezcle XEOMIN con el disolvente invirtiendo / girando el frasco cuidadosamente - no agitar vigorosamente. Si considera necesario, dejar que la aguja utilizada para la reconstitución, permanezca en el frasco y utilizar una nueva jeringa estéril para tomar la cantidad adecuada de la solución para la inyección.



XEOMIN reconstituido es una solución clara, incolora y libre de partículas.

XEOMIN no deberá ser usada si la solución reconstituida tiene una apariencia turbia o si contiene partículas en suspensión o sedimento.

XEOMIN reconstituido se administra por inyección intramuscular.

Indicaciones neurológicas

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

Tabla 2: Volúmenes de diluyente para la reconstitución de XEOMIN para el tratamiento de las indicaciones neurológicas

Dosis resultante (en unidades por 0.1 mL)	Disolvente (Solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9 %)	
	Frasco con 50 unidades	Frasco con 100 unidades
40 unidades	0.125 mL	0.25 mL
20 unidades	0.25 mL	0.5 mL
10 unidades	0.5 mL	1 mL
8 unidades	0.625 mL	1.25 mL
5 unidades	1 mL	2 mL
4 unidades	1.25 mL	2.5 mL
2.5 unidades	2 mL	4 mL
2 unidades	2.5 mL	5 mL
1.25 unidades	4 mL	No aplica

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

Blefaroespasmo
Posología
Dosis inicial y volumen de inyección por sitio de inyección: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.1 mL).
Dosificación:
• La dosis inicial no debe exceder de 25 unidades por ojo.
• Normalmente, la dosis total no debe exceder 100 U cada 12 semanas o por sesión de tratamiento.
La mediana de tiempo hasta el comienzo de la acción se observa en un plazo de 4 días después de la inyección. El efecto de cada tratamiento generalmente dura aproximadamente de 3 a 4 meses; sin embargo, la duración puede ser 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 (definido habitualmente como un efecto que no dura más de dos meses). No obstante, no parece obtenerse ningún beneficio adicional al inyectar una dosis superior a 5.0 unidades en cada punto de administración. Normalmente, no se consigue ningún beneficio adicional tratando con mayor frecuencia que cada 3 meses.

Forma de administración
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). No se requiere orientación electromiográfica.
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.

Deberán evitarse las inyecciones cerca del músculo elevador del párpado superior para reducir la aparición de ptosis. Puede producirse diplopía a consecuencia de la difusión de la toxina botulínica

de tipo A en el músculo oblicuo inferior. Este efecto secundario puede reducirse si se evita la inyección en la parte interna del párpado inferior.

Distonia cervical (tortícolis espasmódica)
Posología
En el tratamiento de las 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.
Normalmente, en la práctica la dosis total administrada no excede las 200 unidades. Pueden administrarse dosis de hasta 300 unidades. No deberán administrarse más de 50 unidades en ningún punto de inyección.
La mediana hasta el comienzo del efecto se produce en un plazo de 7 días después de la inyección. El efecto de cada tratamiento dura generalmente de 3 a 4 meses; sin embargo, la duración puede ser significativamente más larga o más corta. El período entre cada sesión de tratamiento deberá ser por lo menos de 10 semanas.

Forma de administración
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), y para la inyección de la musculatura más profunda se utiliza una aguja de, por ejemplo, calibre 22/ 0.70 mm.
Se recomienda un volumen de inyección de aproximadamente 0.1 a 0.5 mL por punto de inyección.
En el tratamiento de la tortícolis espasmódica XEOMIN se inyecta generalmente en el músculo (s) esternocleidomastoideo, elevador de la escápula, escaleno, esplenio de la cabeza/ 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 aislar algún músculo, la inyección deberá efectuarse con ayuda electromiográfica. 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 administra inyecciones bilaterales o dosis superiores a 100 unidades en este músculo.

Si en casos individuales la duración del efecto es menor a 12 semanas, la siguiente inyección puede aplicarse antes, considerando la relación riesgo-beneficio. Los intervalos de inyección no deben ser inferiores a 6 semanas, y una sola inyección administrada antes de 12 semanas no indica una necesidad general de una inyección previa. Si es necesaria una reducción del intervalo de inyección, deben seguirse las siguientes recomendaciones:
1. Solicitud activa del paciente
2. Una confirmación objetiva de la necesidad de una inyección
3. Ausencia de reacciones adversas a la inyección previa

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

Espasticidad del miembro superior
Posología
La posología exacta y el número de sitios de inyección deben adaptarse a cada paciente en función del tamaño, el número y la localización de los músculos afectados, la gravedad de la espasticidad y la presencia de debilidad muscular local. En el ensayo clínico pivotal se administraron las siguientes dosis (unidades) iniciales para el tratamiento de la espasticidad

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

Tabla 3: Dosis estándar de tratamiento por músculo:

Patrón clínico Músculo	Unidades
Muñeca flexionada	
Flexor radial del carpo	50
Flexor cubital del carpo	40
Puño cerrado	
Flexor superficial de los dedos	40
Flexor profundo de los dedos	40
Codo flexionado	
Supinador largo	60
Bíceps	80
Braquial	50
Antebrazo pronado	
Pronador cuadrado	25
Pronador redondo	40
Pulgar pegado a la palma	
Flexor largo del pulgar	20
Abductor del pulgar	10
Flexor corto del pulgar/ Oponente del pulgar	10

En el ensayo clínico pivotal las dosis mínimas y máximas totales administradas fueron de 170 unidades y 400 unidades por sesión de tratamiento respectivamente.
Para tratamientos repetidos la dosis debe adaptarse a la necesidad individual del paciente.
En la siguiente tabla se proporcionan los rangos de dosis por músculo:

Patrón clínico Músculo	Unidades (Rango)	Número de puntos de inyección por músculo
Muñeca flexionada		
Flexor radial del carpo	25-100	1-2
Flexor cubital del carpo	20-100	1-2
Puño cerrado		
Flexor superficial de los dedos	40-100	2
Flexor profundo de los dedos	40-100	2
Codo flexionado		
Supinador largo	25-100	1-3
Bíceps	75-200	1-4
Braquial anterior	25-100	1-2
Antebrazo pronado		
Pronador cuadrado	10-50	1
Pronador redondo	25-75	1-2
Pulgar pegado a la palma		
Flexor largo del pulgar	10-50	1
Abductor del pulgar	5-30	1
Flexor corto del pulgar/ Oponente del pulgar	5-30	1

La dosis máxima total recomendada no debe exceder las 400 unidades por sesión de tratamiento.

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 se deben repetir las inyecciones en intervalos de menos de 12 semanas.

Forma de administración
La solución reconstituida de XEOMIN se inyecta utilizando una aguja estéril adecuada (por ejemplo, de calibre 26-0.045 mm de diámetro/ 37 mm de longitud, para músculos superficiales y una aguja más larga, por ejemplo, de calibre 22/ 0.07 mm de diámetro/ 75 mm de longitud, para musculatura más profunda).
Puede ser útil la localización de los músculos afectados mediante electromiografía o técnicas de neuroestimulación. 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 músculo de mayor tamaño.

Para indicaciones neurológicas
Para el tratamiento de la distonía cervical y de la espasticidad del miembro superior, XEOMIN debe ser administrado cuidadosamente en caso de que el punto de inyección este cercano a estructuras sensibles, tales como la arteria carótida, los ápices pulmonares y el esófago.

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

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

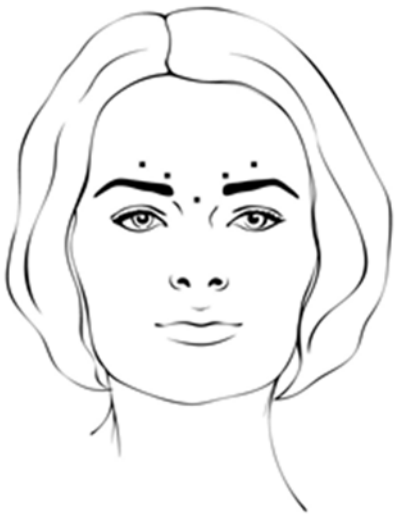
Tabla 1: Volúmenes de diluyente para la reconstitución de XEOMIN para el tratamiento de las indicaciones estéticas

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

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

Si los sitios de inyección propuestos están marcados con una pluma, el producto no debe ser inyectado a través de las marcas de la pluma; de lo contrario puede producirse un efecto de tatuaje permanente.

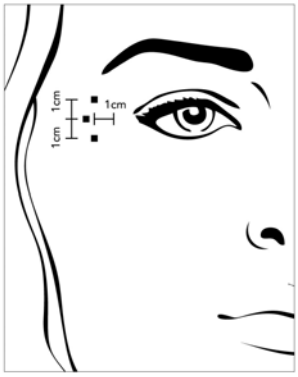
Líneas glabelares o del entrecejo
Posología
Reconstitución: 50 unidades/ 1.25 mL o 100 unidades/ 2.5 mL. Se recomienda un volumen de inyección 0.1mL (4 unidades) para los 5 sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus.
Dosis de 20 unidades pueden ser administradas en cada sesión de tratamiento.
La mejoría de las líneas glaberales ocurre aproximadamente dentro de los 2 o 3 días siguientes de la aplicación.
Máximo efecto se aprecia alrededor del día 30 el efecto dura aproximadamente 4 meses después de la inyección. No administrar con una frecuencia menor a los 3 meses.
Para reducir el riesgo de blefaroptosis, se debe evitar las inyecciones cerca del elevador superior del párpado y en la porción craneal del orbicular del ojo. Las inyecciones en el músculo corrugador se deben realizar en la porción medial del músculo y en la porción central del vientre del músculo por lo menos 1 cm por arriba del borde ósea de la órbita.
Forma de administración
Dosis por sitios de inyección: 4 unidades en cada uno de los 5 sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus.
Dosis total: Se pueden administrar de 20 a 30 unidades según las necesidades de cada paciente.



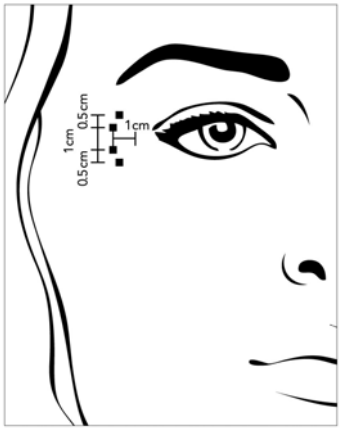
Líneas laterales periorbitales (líneas laterales del Canto)
Las inyecciones demasiado cercanas al músculo zigomático mayor deben evitarse para prevenir la ptosis de los labios.

Esquema de inyección de 3 puntos

Dosis por sitios de inyección: 4 unidades bilateralmente en cada uno de los 3 sitios de inyección
• una inyección de aproximadamente 1 cm lateral desde el borde orbital óseo
• dos inyecciones aproximadamente 1 cm por encima y por debajo del área de la primera inyección.



Esquema de inyección de 4 puntos
Dosis por sitios de inyección: 3 unidades bilateralmente en cada uno de los 4 sitios de inyección
• marcar a 1 cm lateral desde el borde orbital óseo. Las primeras dos inyecciones aproximadamente 0,5 cm por encima y por debajo de este punto
• dos inyecciones aproximadamente 1 cm por encima y por debajo del primer punto marcado.



Dosis total: Se pueden administrar 24 unidades (12 unidades por cada lado).
Mejora la apariencia de las líneas laterales periorbitales: usualmente dentro de los siguientes 6 días.
Efecto máximo: usualmente al día 30.
Duración del efecto: hasta 3 meses después de la inyección, sin embargo, puede durar más o menos dependiendo del paciente.

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

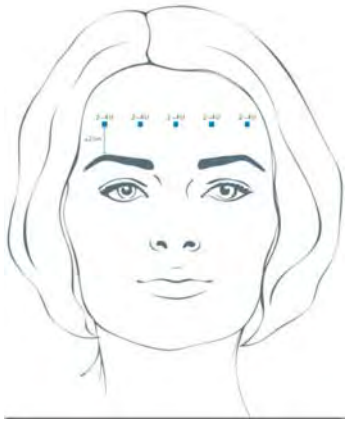
XEOMIN debe utilizarse con precaución:
• si existen trastornos hemorrágicos de cualquier tipo
• en pacientes que reciben tratamiento anticoagulante u otras sustancias en dosis anticoagulantes
• en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA)
• en pacientes con otras enfermedades que resultan en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

Mejora la apariencia de las líneas glabelares del entrecejo: generalmente de los dos 2 a 3 días siguientes.
Efecto máximo: usualmente al día 30.
Duración del efecto: hasta 4 meses después de la inyección, sin embargo, puede durar más o menos tiempo dependiendo de cada paciente.

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

Dosis total: Se pueden administrar de 10 a 20 unidades según las necesidades de cada paciente.

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



Mejora de la apariencia de las líneas horizontales de la frente: generalmente dentro de los siguientes 7 días.
Efecto máximo: usualmente al día 30.
Duración del efecto: hasta 4 meses después de la inyección, sin embargo, puede durar más o menos dependiendo del paciente.

Población especial
El uso de XEOMIN en la indicación estética no es recomendado en pacientes mayores de 65 años de edad.

Todas las indicaciones
Si no se produce ningún efecto del tratamiento un mes después de la inyección inicial, deberán tomarse las siguientes medidas:
-Verificación clínica del efecto de la toxina en el músculo inyectado: por ejemplo, una investigación electromiográfica en un centro especializado.
- Análisis de la causa de la falta de respuesta, por ejemplo, una selección errónea 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 toxina 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 frasco más reciente al tratamiento.
2) Orientación electromiográfica
3) Seguimiento del intervalo mínimo recomendado entre el tratamiento inicial y el siguiente

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

Contraindicaciones
Hipersensibilidad a la toxina botulínica de tipo A o alguno de los excipientes.
Trastornos generalizados de la actividad muscular (por ejemplo, miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton).
Presencia de infección en el lugar propuesto de inyección.

Advertencias y precauciones especiales de empleo
Se han notificado reacciones indeseables relacionadas con la diseminación de la toxina botulínica en puntos distantes del lugar de la administración, algunas veces se podría producir la muerte, que en algunos casos estaba asociada con disfagia, neumonía/ o debilidad significativa.
Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden experimentar debilidad muscular exagerada. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes incluyendo dificultades para tragar presentan un riesgo mayor de sufrir estos efectos indeseables. En estos pacientes, la utilización de la toxina botulínica debe realizarse bajo la supervisión de un especialista y solo debe utilizarse si el beneficio del tratamiento supera al posible riesgo. Los pacientes con un historial de disfagia y aspiración deben tratarse con una precaución extrema.
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.
También se ha notificado disfagia después de la inyección en puntos diferentes a la musculatura cervical.
Puede producirse una reacción anafiláctica, en caso muy poco frecuente, después de inyectar la toxina botulínica de tipo A. Deberá tenerse a mano adrenalina y otras medidas para el tratamiento de la anafilaxis.
Antes de administrar XEOMIN, el médico debe familiarizarse con las características anatómicas del paciente y cualquier alteración de las mismas causada por intervenciones quirúrgicas anteriores. Deberá tenerse un cuidado especial en caso de que el punto de inyección este cercano a estructuras sensibles como la arteria carótida y los ápices pulmonares. Para el tratamiento de la distonía cervical y la espasticidad del miembro superior, XEOMIN debe inyectarse cuidadosamente cuando se inyecta en sitios cercanos a estructuras sensibles, como la arteria carótida, los ápices pulmonares y el esófago. Se debe tener cuidado para asegurar que XEOMIN no se inyecte en un vaso sanguíneo.

XEOMIN deberá emplearse con precaución en los siguientes casos:

- Si existe un trastorno hemorrágico de cualquier tipo
- En pacientes que reciben tratamiento anticoagulante
- En pacientes que padecen esclerosis lateral amiotrófica (ELA) u otras enfermedades que produzcan disfunción neuromuscular periférica
- SI los músculos que son objeto de la acción del medicamento muestran una debilidad o atrofia pronunciada

No deberán sobrepasarse las dosis únicas recomendadas de XEOMIN ni **acortarse** los intervalos entre las inyecciones.

Los efectos clínicos de la toxina botulínica de tipo A pueden aumentar o disminuir tras inyecciones repetidas. Las posibles razones de los cambios en los efectos clínicos son las diferentes técnicas de reconstitución, los intervalos de tratamiento elegidos, los músculos inyectados y la variación marginal de la actividad de la toxina causada por el procedimiento de pruebas biológicas empleado, o por la ausencia de respuesta secundaria.

Las dosis demasiado frecuentes de toxina botulínica pueden incrementar el riesgo de formación de anticuerpos lo que puede dar lugar a un fracaso del tratamiento, incluso si el producto se utiliza para tratar otras indicaciones.

Se debe tener en cuenta que los pacientes tratados previamente podrían haberse inmunizado debido a inyecciones de toxina botulínica administradas con anterioridad. Un paciente que no haya recibido tratamiento previo debe ser considerado como un no respondedor primario en caso de fracaso de la primera inyección.
No se ha investigado si la falta de respuesta secundaria debida al desarrollo de anticuerpos es menos frecuente en la terapia con XEOMIN que en el tratamiento con preparaciones convencionales que contiene el complejo de toxina botulínica tipo A.
En los casos de falta de respuesta, se deben considerar tratamientos alternativos.
Deberá advertirse a los pacientes previamente acinéticos o sedentarios que reanuden gradualmente la actividad después de la inyección de XEOMIN.
Xeomin contiene albúmina, un derivado de la sangre humana. Entre las medidas habituales para prevenir infecciones producidas por el uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano se aplican controles estrictos en la selección de los donantes, en las pruebas de detección de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y en mezclas de plasma y en la inclusión de procedimientos eficaces de inactivación o eliminación de virus en las etapas de producción. A pesar de estas medidas, al administrar medicamentos preparados con sangre o plasma humano no se puede excluir completamente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también es cierto en el caso de cualquier virus desconocido o emergente, o de otros agentes patógenos. No existe alguna notificación de transmisión de virus con albúmina fabricada según las especificaciones de la Farmacopea Europea, mediante los procesos establecidos.

Blefaroespasmo

A causa del efecto anticolinérgico de la toxina 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, 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 blancos del párpado. La aplicación inmediata de una compresión suave en el punto de inyección puede limitar este riesgo.

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

Distonia cervical (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 riesgo de aspiración y disnea. Puede ser necesaria una intervención médica (por ejemplo, en forma de una sonda de alimentación gástrica). La disfagia puede durar de 2 a 3 semanas después de la inyección, pero se ha descrito un caso en el que duró hasta 5 meses
El límite de la dosis inyectada en el músculo esternocleidomastoideo a menos de 100 unidades, puede disminuir la aparición de disfagia. Los pacientes con menor masa muscular del cuello, o los pacientes que requieren inyecciones bilaterales en los músculos esternocleidomastoideos están en mayor riesgo. La aparición de disfagia puede atribuirse a la propagación del efecto de XEOMIN, como consecuencia de la distribución del efecto de la toxina a los músculos del esófago.

Espasticidad del miembro superior **secundaria a un ictus secundaria a un ictus**

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

Propagación local y distante del efecto de la toxina

Pueden producirse efectos indeseables por inyecciones mal colocadas de toxina botulínica tipo A que paralizan temporalmente los grupos musculares cercanos. Ha habido informes de efectos indeseables que podrían estar relacionados con la propagación de la toxina a sitios distantes del lugar de la inyección (ver sección de efectos indeseables).

Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden experimentar una debilidad muscular excesiva.
Cuando se tratan indicaciones neurológicas, algunos de estos efectos indeseables pueden ser mortales y se han reportado casos de muerte. Se ha informado disfagia después de la inyección a sitios distintos de la musculatura cervical.

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

Trastornos neuromusculares pre-existentes

Los pacientes con trastornos neuromusculares pueden estar en mayor riesgo de debilidad muscular excesiva. La toxina botulínica de tipo A debe utilizarse bajo supervisión especializada

en estos pacientes y sólo debe utilizarse si se considera que el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

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

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

Reacciones de hipersensibilidad

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
No se han realizado estudios de interacciones.
En teoría, el efecto de la toxina botulínica tipo A puede potenciarse por los antibióticos aminoglucósidos o por otros medicamentos que interfieren con la transmisión neuromuscular (por ejemplo, los relajantes musculares 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.

Fertilidad, embarazo y lactancia
Embarazo
No existen datos suficientes sobre la utilización de la toxina botulínica tipo A en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. El riesgo **en los** seres humanos es desconocido.
En consecuencia, XEOMIN no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario y al menos que el beneficio potencial justifique el riesgo.

Lactancia
Se desconoce si la toxina botulínica tipo A se excreta por la leche materna.
Por lo tanto no se recomienda el uso de XEOMIN durante la lactancia.

Fertilidad
No existen datos clínicos sobre la utilización la toxina botulínica tipo A. No se detectaron efectos adversos en la fertilidad masculina o femenina en conejos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
La influencia de XEOMIN sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es menor o moderada. XEOMIN puede provocar cansancio, debilidad muscular, mareos y trastornos visuales que pueden afectar temporalmente la capacidad para conducir o manejar maquinaria.
Se debe aconsejar a los pacientes que, en caso de astenia, debilidad muscular, trastornos de la visión, mareos o párpados caídos, deben evitar conducir o participar en otras actividades potencialmente peligrosas.

Reacciones adversas
Las reacciones adversas pueden producirse por inyecciones mal colocadas con la toxina botulínica de tipo A, que paralizan temporalmente grupos musculares cercanos. Las dosis altas pueden causar parálisis en los músculos distantes al punto de inyección. Por lo general, las reacciones adversas se observan en la primera semana después del tratamiento y son de naturaleza transitoria. Pueden restringirse la zona circundante al punto de inyección (por ejemplo, dolor local, dolor a la palpación en el punto de inyección y hemorragia en el punto de inyección).

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

Efectos adversos independientes de la indicación

Efectos adversos relacionados a la aplicación
Como es de esperarse, cualquier procedimiento de inyección puede asociarse: dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, inflamación / edema, eritema, prurito, infección localizada, hemorragia y/o hematoma.

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

Efectos adversos de la clase de sustancia activa (toxina botulínica tipo A)
La debilidad muscular localizada es un efecto farmacológico esperado de la toxina botulínica tipo A.

Difusión de la toxina
Los efectos secundarios relacionados con la difusión de la toxina desde el sitio de administración en las indicaciones neurológicas: distronía cervical (tortícolis espasmódica), blefaroespasmo y espasticidad del miembro superior, han notificado muy raramente efectos secundarios relacionados con la diseminación de la toxina distante del sitio de administración (debilidad muscular exagerada, disfagia y neumonitis por aspiración, con resultado fatal). Estos efectos secundarios no pueden ser completamente descartados con el uso de la toxina en las indicaciones estéticas: líneas glabelares o del entrecejo, líneas periorbitales laterales (líneas laterales del canto) y líneas horizontales de la frente.

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

Reacciones de hipersensibilidad
Se han notificado raramente reacciones de hipersensibilidad graves y/o inmediatas, incluyendo anafilaxis, enfermedad del suero, urticaria, edema de tejido blando y disnea.
Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso del complejo convencional de toxina botulínica tipo A, ya sea solos o en combinación con otros agentes conocidos por causar reacciones similares.

Efectos adversos dependientes de la indicación
Distonía cervical (tortícolis espasmódica)
El tratamiento de la tortícolis espasmódica puede causar disfagia con diferentes grados de severidad, con el potencial de aspiración, que puede requerir una intervención médica. La disfagia puede persistir durante 2 o 3 semanas después de la inyección, pero un caso ha sido reportado en el que duro hasta 5 meses. La disfagia aparece en las dosis dependientes.

Experiencia post-comercialización
Se han descrito casos de síntomas similares a los de la gripe y reacciones de hipersensibilidad como hinchazón, edema (lejanos al punto de inyección), eritema, prurito, salpullido (local y generalizado) y dificultad para respirar (disnea).

Efectos adversos de la experiencia clínica (clasificada por indicación)
La frecuencia de los efectos adversos para las indicaciones individuales se menciona a continuación con base a la experiencia clínica.
La frecuencia de las categorías se establece de la siguiente manera:
Muy frecuentes (≥1 / 10); Frecuente (≥1 / 100 a <1/10); Poco frecuente (≥1 / 1.000 a <1/100), Raro (≥1 / 10.000 a <1 / 1.000); Muy raros (<1 / 10.000); Desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Líneas glabelares o del entrecejo

Tabla 4: Efectos adversos con base en la experiencia clínica con líneas glabelares

Aparatos y sistemas	Frecuencia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:	Poco frecuente: hematoma en el sitio de inyección, síntomas parecidos a la influenza, sensibilidad (local), fatiga, dolor en el lugar de la inyección, molestia (sensación intensa de párpado / ceja)
Trastornos del tejido musculoesquelético y conectivo:	Frecuente: Signo de Mefisto Poco frecuente: asimetría de la ceja, espasmos musculares (por arriba de la ceja)
Trastornos del Sistema nervioso:	Frecuente: Dolor de cabeza
Trastornos del ojo:	Poco frecuente: Edema parpebral, visión borrosa, ptosis del parpebral
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:	Poco frecuente: Prurito, ptosis de la ceja
Infecciones e infestaciones:	Poco frecuente: Nasofaringitis
Trastornos vasculares:	Poco frecuente: Hematoma

Líneas laterales periorbitales (líneas laterales del Canto)

Tabla 5: Efectos adversas basados en la experiencia clínica con las líneas laterales periorbitales (líneas laterales del Canto)

Aparatos y sistemas	Frecuencia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:	Frecuente: Hematoma del sitio de inyección
Trastornos del ojo:	Frecuente: Edema del parpebral, ojo seco

Líneas faciales superiores

Tabla 6: Efectos adversas basados en la experiencia clínica con líneas faciales superiores

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

Distonía cervical (torticollis espasmódica)

Tabla 7: Efectos adversos basados en la experiencia clínica con distonía cervical

Aparatos y sistemas	Frecuencia
Trastornos gastrointestinales:	Muy frecuente: Disfagia
	Frecuente: Boca seca, náusea
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente: Dolor del sitio de inyección, astenia
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético:	Frecuente: Dolor de cuello, debilidad muscular, mialgia, rigidez musculoesquelética, espasmos musculares
Trastornos del tejido nervioso:	Frecuente: Dolor de cabeza, presíncope, mareo
	Poco frecuente: Trastorno del habla
Infecciones e infestaciones:	Frecuente: Infección del tracto superior respiratorio
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos:	Poco frecuente: Disfonía, disnea
	Frecuente: Hiperhidrosis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	Poco frecuente: Erupción (rash)

Blefaroespasmo

Tabla 8: Efectos adversos basados en la experiencia clínica con blefaroespasmo

Aparatos y sistemas	Frecuencia
Trastornos del Sistema nervioso:	Poco frecuente: Dolor de cabeza, parálisis facial
Trastornos del ojo:	Frecuente: ojos secos
	Muy Frecuente: Ptosis del párpado
	Poco Frecuente: Diplopía, aumento del lagrimeo
	Frecuente: Visión borrosa, discapacidad visual
Trastornos gastrointestinales:	Poco Frecuente: Disfagia
	Frecuente: Boca seca
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:	Poco Frecuente: Fatiga
	Frecuente: Dolor en el sitio de inyección
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético:	Poco Frecuente: Debilidad muscular
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:	Poco frecuente: Erupción

Espasticidad del miembro superior

Tabla 9: Efectos adversos basados en la experiencia clínica con la espasticidad del miembro superior

Aparatos y sistemas	Frecuencia
Trastornos gastrointestinales:	Frecuente: Boca seca
	Poco frecuente: Disfagia, náusea
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:	Poco frecuente: Astenia
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético:	Poco frecuente: Debilidad muscular, dolor en la extremidad, mialgia
Trastornos del Sistema nervioso:	Poco frecuente: Dolor de cabeza, hipoestesia

Generales

La siguiente información adicional también se basa en publicaciones sobre preparaciones convencionales que contiene el complejo de toxina botulínica de tipo A. Se ha notificado en muy raras ocasiones efectos indeseables relacionados con la distribución de la toxina en lugares

distantes del punto de administración (debilidad muscular exagerada, disfagia y neumonía por aspiración con desenlace fatal en algunos casos).
Se ha notificado disfagia tras la inyección en lugares distintos a la musculatura cervical.
Se han notificado también otras reacciones adversas después de la administración del complejo convencional de toxina botulínica tipo A: disartria, dolor abdominal, hiperhidrosis, anorexia, hipoacusia, tinnitus, radiculopatía.
Tras el tratamiento con toxinas botulínicas se han notificado casos raros de reacciones adversas relacionadas con el sistema cardiovascular, como arritmia e infarto de miocardio, algunos de ellos con un desenlace mortal. No está claro si estas muertes fueron inducidas por la toxina botulínica o si fueron causadas por una enfermedad cardiovascular preexistente. Se han notificado raramente reacciones de hipersensibilidad grave y/o inmediata, incluyendo anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria, edema del tejido blando y disnea. Algunas de estas reacciones se han comunicado después de la utilización del complejo convencional de toxina botulínica tipo A, bien sola o en combinación con otros agentes que se sabe que pueden producir reacciones similares. Se ha notificado un caso de neuropatía periférica en un varón tras recibir 4 sesiones de inyecciones de una preparación convencional que contenía el complejo de toxina botulínica tipo A (para el espasmo del cuello y la espalda, y dolor intenso), durante 11 semanas.
Muy raramente se han notificado glaucoma de ángulo cerrado después de la administración del complejo convencional de toxina botulínica tipo A para el tratamiento del blefaroespasmo.
Se han notificado crisis convulsivas de comienzo reciente o recurrente, especialmente en pacientes que están predispuestos a experimentar estos acontecimientos. No se ha establecido la relación exacta de estos acontecimientos con la inyección de toxina botulínica.
Una paciente presentó plexopatía braquial 2 días después de la inyección de una preparación que contenía el complejo convencional de toxina botulínica tipo A para el tratamiento de distonía cervical, con recuperación después de 5 meses.
Se han notificado eritema multiforme, urticaria y erupción de tipo psoriático tras el empleo de preparaciones que contenían el complejo convencional de toxina botulínica tipo A, pero su relación causal no está clara.
Después de la inyección del complejo convencional de toxina botulínica tipo A, el electromiograma mostró un aumento de la respuesta en algunos músculos distantes, que no se asoció a debilidad muscular ni a otros tipos de anomalías electrofisiológicas.

Sobredosis

Síntomas de sobredosis
El aumento de las dosis de la toxina botulínica tipo A puede resultar en una pronunciada parálisis neuromuscular distante del lugar de la inyección con una variedad de síntomas. Los síntomas pueden incluir debilidad general, ptosis, diplopía, dificultades respiratorias, dificultad para hablar, parálisis de los músculos respiratorios o dificultad para deglutir que puede resultar en neumonía por aspiración. Los síntomas de sobredosis no son evidentes inmediatamente después de la inyección.

Medidas en casos de sobredosis
En caso de sobredosis, brindar los servicios de emergencia médica inmediata al paciente para ingresar al hospital. Puede ser necesaria la supervisión médica durante varios días para detectar síntomas de debilidad muscular excesiva o parálisis muscular. Puede ser necesario un tratamiento sintomático. La ventilación asistida puede ser necesaria, si se produce parálisis de los músculos respiratorios.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros relajantes musculares, agentes que actúan periféricamente, Código ATC: M03AX01

La toxina 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 dejen de responder a los impulsos nerviosos y se impide la secreción del neurotransmisor (de enervación 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 toxina botulínica tipo A ejerce su acción sobre las terminaciones nerviosas colinérgicas puede describirse mediante un proceso secuencial de 4 pasos, que incluye las siguientes etapas:
• Unió: La cadena pesada de la toxina botulínica tipo A se une con una selectividad y afinidad excepcionalmente alta a receptores que se encuentra solo en las terminaciones colinérgicas
• 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 toxina forma un poro en la membrana de la vesícula, se escinde el enlace disulfuro y la cadena ligera de la toxina 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 período de los 3-4 meses a medida que los terminales nerviosos se desarrollan y vuelven a conectarse a la placa terminal.

Resultados de estudios clínicos

Estudios clínicos en pacientes con distonía cervical y blefaroespasmo

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

Estudios clínicos en pacientes con espasticidad en el miembro superior

En el ensayo pivotal (doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, Eudra CT No. 2005-003951-11) realizado en pacientes con espasticidad del miembro superior, 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. La dosis media acumulada después de hasta 6 tratamientos repetidos en un ensayo clínico fue de 1333 unidades (máximo 2395 unidades) durante un período 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 un 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% y C: 1.90 a 8.30; P< 0.001, población ITT).
Este estudio de dosis fija no fue diseñado para diferenciar entre hombres y mujeres; 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 período abierto de extensión del ensayo pivotal (la dosificación flexible fue posible en este período 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 (Eudra CT No. 2006-003036-30) en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de XEOMIN en dos diluciones diferentes en 192 pacientes con espasticidad del miembro superior de etiología diversa.

Estudios clínicos en pacientes con líneas glabelares o del entrecejo

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

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

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

En un estudio comparativo de fase IV (MUS 60201-4096_1) se demostró la equivalencia terapéutica de XEOMIN en comparación con un producto que contenía el complejo convencional de toxina botulínica tipo A en la toxina onabotulínica tipo A (900 kD) en sujetos con líneas

glabelares (n = 250). Los resultados del estudio demostraron que XEOMIN y este producto tienen una eficacia y un perfil de seguridad similares en sujetos con líneas glabelares del entrecejo moderadas a severas cuando se usan con una relación de conversión de dosificación de 1:1.

Los estudios clínicos en pacientes con líneas laterales periorbitales (líneas laterales del Canto)

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

Estudios clínicos en pacientes con líneas faciales superiores

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

Propiedades farmacocinéticas
Características generales del principio activo

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

La toxina botulínica natural tipo A es un complejo de alto peso molecular que, además de la toxina (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 tipo A, XEOMIN contiene toxina pura (150 kD), ya que carece de proteínas complejantes y por lo tanto, tiene un bajo contenido de proteína extraña.
El contenido de proteína extraña administrado se considera como uno de los factores para el fracaso de la terapia secundaria.
Como muchas otras proteínas de su tamaño, se ha demostrado que la toxina botulínica de tipo A sufre un transporte axonal retrógrado después de la inyección intramuscular. No se ha encontrado el pasaje trans-sináptico retrógrado de la toxina botulínica de tipo A en el sistema nervioso central.
La toxina 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 toxina botulínica de tipo A circulante y libre que no se han unido a los receptores pre sinápticos 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 pacientes

No se han realizado estudios de farmacocinética humana con XEOMIN por las razones anteriormente descritas.

Datos preclínicos de seguridad

Los datos de los estudio**s** no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad.

Los resultados derivados de los estudios de toxicidad de dosis repetidas realizados con XEOMIN estuvieron principalmente relacionados con su acción farmacodinámica. 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 machos o hembras ni efectos directos sobre el desarrollo embrio-fetal. Sin embargo, la administración de XEOMIN a dosis que presentaban una toxicidad materna a intervalos semanales o quincenales, aumentó el número de abortos en un estudio de toxicidad prenatal en conejos. 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 teratógenos. No se han realizado estudios de genotoxicidad, carcinogenicidad o desarrollo pre y post natal con XEOMIN.

DATOS FARMACÉUTICOS

Incompatibilidades
XEOMIN no debe ser mezclado con otros productos, excepto los mencionados en la sección precauciones especiales de eliminación y otros manejos.

Período de validez
Frasco cerrado: 36 meses almacenado a no más de 25°C.

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

Naturaleza y contenido del envase
Presentación comercial: empaque conteniendo un frasco de toxina botulínica tipo A (150 kD) libre de complejo proteico.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones
Procedimiento a seguir para una eliminación segura de frascos, jeringas y materiales utilizados.
Para una eliminación segura, los frascos no utilizados deben reconstituirse con una pequeña cantidad de agua se deben someter a un proceso de esterilización en autoclave.
Todos los frascos utilizados, jeringa y demás materiales, etc., deben de someterse a un proceso de esterilización en autoclave y todo residuo de XEOMIN debe inactivarse con alguna de las siguientes soluciones: hidróxido de sodio (0.1 N NaOH) o con solución de hipoclorito de sodio (NaOCl 0.5% o 0.1 N), etanol al 70%, isopropanol al 50% o SDS 0.1% (detergente aniónico).

Después de la inactivación, los frascos, jeringas y materiales usados no deben vaciarse, sino que deben desecharse en recipientes apropiados y eliminarse de acuerdo con los procedimientos locales.

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

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

Mantener fuera del alcance de los niños.
Producto de uso delicado. Administrar por prescripción y bajo vigilancia médica.
Venta bajo receta médica.

Vía de administración: intramuscular
No administrar si la solución no está transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos. No se administre si el cierre ha sido violado.

TITULAR DE **REGISTRO SANITARIO** **IMPORTADORA S&E LTDA**

FABRICANTES **según lo autorizado en el registro sanitaria**