



## PROYECTO DE PROSPECTO

**XEOMIN®**  
**INCOBOTULINUMTOXIN A**  
**NEUROTOXINA DE CLOSTRIDIUM BOTULINUM TIPO A**  
**(150kD) LIBRE DE COMPLEJO PROTEICO**  
Polvo para preparación de solución inyectable  
**Venta bajo receta archivada**  
**USO PROFESIONAL EXCLUSIVO**

Industria Alemana

### **FÓRMULA**

Cada frasco con polvo para preparación de solución inyectable contiene:  
100 Unidades de Neurotoxina de Clostridium botulinum tipo A (150kD) libre de complejo proteico.

Excipientes: Albúmina sérica humana 1,0 mg, sacarosa 4,7 mg.

Cada frasco con polvo para preparación de solución inyectable contiene:  
50 Unidades de Neurotoxina de Clostridium botulinum tipo A (150kD) libre de complejo proteico.  
Excipientes: Albúmina sérica humana 1,0 mg, sacarosa 4,7 mg.

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Relajante muscular, agente activo periférico.

**Código ATC:** M03AX01

### **INDICACIONES**

#### **Indicaciones terapéuticas**

XEOMIN está indicado para el tratamiento sintomático en adultos de:

- Blefarospasmo y espasmo hemifacial
- Espasticidad de miembro superior, secundaria a accidente cerebrovascular (ACV).
- Distonía cervical, predominantemente rotacional (tortícolis espasmódica)
- Sialorrea crónica debido a trastornos neurológicos



### **Indicación cosmética no terapéutica**

XEOMIN 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

### **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

La neurotoxina Botulínica tipo A bloquea la transmisión colinérgica en la unión neuromuscular por inhibición de la liberación de acetilcolina. Los terminales nerviosos de la unión neuromuscular ya no responden a los impulsos nerviosos y la secreción de los neurotransmisores es impedida (denervación química). La recuperación del impulso de transmisión es restablecida por la formación de nuevos terminales nerviosos y la reconexión con las placas terminales motoras.

El mecanismo de acción por el cual la neurotoxina Botulínica tipo A es efectiva sobre los terminales nerviosos colinérgicos puede ser descrito como un proceso secuencial en cuatro etapas que incluyen los siguientes pasos:

- a) Ligadura a los terminales nerviosos colinérgicos.
- b) Entrada o internalización en el nervio terminal.
- c) Translocación y pasaje de la cadena ligera de la neurotoxina al citosol a través del poro de la membrana.
- d) Inhibición de la liberación de acetilcolina por envenenamiento intracelular en el interior del nervio terminal.

La cadena pesada de la neurotoxina Botulínica tipo A se une con una alta selectividad y afinidad a los receptores que se hallan sólo en los terminales colinérgicos. Luego de la internalización de la neurotoxina, la cadena liviana penetra específicamente la zona de la proteína (SNAP-25) que es esencial para la liberación de acetilcolina.

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

### **Resultados de estudios clínicos**

#### **Estudios clínicos en pacientes con líneas glabellares del entrecejo**

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



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

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

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

#### Los estudios clínicos en pacientes con líneas laterales periorbitales

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

#### Estudios clínicos en pacientes con líneas faciales superiores

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

#### Estudios clínicos en pacientes con distonía cervical

El estudio clínico de fase III, doble ciego y controlado con placebo, incluyó un total de 233 pacientes con distonía cervical. Los pacientes tenían un diagnóstico clínico de distonía cervical predominantemente rotacional, con una puntuación total de la escala de clasificación tortícolis espasmódica de Toronto occidental (TWSTRS)  $\geq 20$ . El 39% de los pacientes no recibieron



tratamiento previo. Recibieron una sola administración de 240 unidades de XEOMIN (n = 81), 120 unidades de XEOMIN (n = 78) o placebo. El cambio en la puntuación TWSTRS-Total de la línea de base fue significativamente mayor en los grupos XEOMIN en comparación con el cambio en el grupo placebo. Los pacientes podrían continuar con el período de extensión si se necesitaba una nueva inyección. Durante el Período de Extensión recibieron hasta cinco inyecciones adicionales de 240 unidades de XEOMIN (n = 111) o 120 unidades de XEOMIN (n = 103) con un intervalo mínimo entre dos inyecciones de al menos seis semanas. La duración total del estudio fue de 68-89 semanas. En todo el estudio, el intervalo medio de inyección en los pacientes tratados con XEOMIN osciló entre 10.00 y 13-14 semanas.

### Estudios clínicos en pacientes con blefarospasmo

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

Se ha investigado la eficacia de XEOMIN en otro ensayo clínico de fase III, controlado con placebo, doble ciego, con un periodo de extensión abierto, con un diagnóstico de blefarospasmo esencial benigno y una puntuación basal de la subescala de gravedad de Jankovic (JRS)  $\geq 2$  en un total de 61 pacientes que no habían recibido tratamiento con toxina botulínica, por ejemplo, que no habían recibido ningún tratamiento con toxina botulínica para el blefarospasmo al menos durante los 12 meses anteriores a la administración de XEOMIN. En el periodo principal (6-20 semanas), los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir una inyección única de XEOMIN, con una dosis de 12,5 unidades por ojo (n=22), 25 unidades por ojo (n=19) o placebo (n=20), respectivamente. Los pacientes que necesitaron una nueva inyección pudieron continuar en el periodo de extensión y recibieron una inyección más de XEOMIN.

En el periodo principal, la duración media del intervalo de tratamiento fue 6 semanas en el grupo de placebo, 11 semanas en el grupo tratado con 12,5 unidades por ojo y 20 semanas en el grupo tratado con 25 unidades por ojo. Las diferencias medias de mínimos cuadrados (ANCOVA) vs. placebo (95% IC) en el cambio de la subescala de gravedad JRS con referencia al estado inicial en 6 semanas fue -1,2 (-1,9; -0,6) en el grupo al que se le administró 25 unidades de XEOMIN por ojo, siendo estadísticamente significativa, mientras que la respectiva diferencia vs. placebo en el grupo al que se administró 12,5 unidades de XEOMIN fue -0,5 (-1,1; 0,2), no resultando estadísticamente significativo.

Durante el periodo de extensión los pacientes recibieron una inyección de XEOMIN (n=39) con una dosis media cercana a 25 unidades (rango: 15-30 unidades) por ojo, y la duración media del intervalo de tratamiento fue 19,9 semanas.



### Estudios clínicos en pacientes con distonía cervical y blefarospasmo

En dos ensayos clínicos de fase III, doble ciego y controlados con placebo, realizados en pacientes con tortícolis espasmódico y blefarospasmo (MRZ 60201-0408 y MRZ 60201-0433, respectivamente), los intervalos de inyección se podrían acortar o prolongar dependiendo de las necesidades del paciente y síntomas clínicos. En estos estudios confirmando la eficacia y la seguridad de XEOMIN en estas indicaciones, los pacientes individuales recibieron XEOMIN con intervalos de inyección única de tan sólo 6 semanas y hasta 34 semanas (blefarospasmo) o 40 semanas (tortícolis espasmódica) si estaba clínicamente indicado. El intervalo medio para todas las inyecciones y todos los pacientes en estos estudios fueron de 12 a 13 semanas. Las reinyecciones según la necesidad clínica del paciente después de menos de 10 semanas y un mínimo de 6 semanas no cambiaron el perfil de seguridad y tolerabilidad de XEOMIN.

Se demostró la equivalencia terapéutica de XEOMIN en comparación con un producto comparador que contenía el complejo de toxina botulínica tipo A convencional sobre la toxina botulínica tipo A (900 kD) en dos estudios comparativos de Fase III de dosis única, uno en pacientes con blefarospasmo (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 blefarospasmo o distonía cervical cuando se usan en una relación de conversión de dosis 1: 1.

### Estudios clínicos en pacientes con espasticidad en el miembro superior

Un ensayo clínico de fase III doble ciego controlado con placebo (MRZ 60201 / SP / 3001) incluyó un total de 317 pacientes no tratados previamente con espasticidad del miembro superior que fueron al menos tres meses después del ictus. Durante el Período Principal, se administró una dosis total fija de XEOMIN (400 unidades) por vía intramuscular al patrón clínico objetivo principal definido elegido entre el codo flexionado, la muñeca flexionada o los puños cerrados y otros grupos musculares afectados (n = 210). El análisis confirmatorio de las variables de eficacia primaria y co-primaria a la semana 4 después de la inyección demostró mejoras estadísticamente significativas en la tasa de respuesta de la puntuación de Ashworth o cambios desde la línea base en la puntuación de Ashworth y la Impresión Global de Cambio del Investigador. 296 pacientes tratados completaron el Período Principal y participaron en el primer ciclo de Extensión Abierta (OLEX). Durante el período de extensión, los pacientes recibieron hasta tres inyecciones. Cada ciclo OLEX consistió en una sola sesión de tratamiento (400 unidades de la dosis total de XEOMIN, distribuida de forma flexible entre todos los músculos afectados) seguida de un período de observación de 12 semanas. La duración total del estudio fue de 48 semanas.

Un segundo ensayo clínico de fase III doble ciego, controlado con placebo (MRZ 60201-0410) incluyó un total de 148 pacientes con espasticidad después del ictus. Durante el Período Principal se administró una dosis total fija de XEOMIN (90 y 80 unidades, respectivamente) por vía intramuscular a los patrones clínicos de muñeca flexionada y puño cerrado (n = 73). Además, si existían otros patrones de espasticidad de las extremidades superiores, los músculos del codo, del antebrazo y del pulgar podrían ser tratados con dosis fijas por músculo con una dosis total de hasta 400 unidades. La diferencia entre el grupo XEOMIN y el grupo placebo en el cambio de la



escala de Ashworth fue estadísticamente significativa. 145 pacientes continuaron en un período de Extensión Abierta (OLEX) de este estudio con dosificación flexible (hasta 400 unidades por sesión de inyección) y hasta 5 ciclos de inyección. La duración máxima del estudio fue de 89 semanas.

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

En otro estudio de Fase III (MRZ 60201-3053), de soporte, no controlado y abierto, se investigó la seguridad y eficacia de XEOMIN para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores e inferiores debido a diferentes causas cerebrales en 155 pacientes con necesidad clínica de una dosis de 800 unidades. Este estudio mostró una relación positiva entre el aumento de las dosis de XEOMIN de hasta 800 unidades y la mejora de la condición de los pacientes evaluados por la escala de Ashworth y otras variables de eficacia sin comprometer la seguridad de los pacientes o la tolerabilidad de XEOMIN.

#### Estudios clínicos en pacientes con sialorrea crónica

El ensayo clínico pivotal de fase III, doble ciego, controlado con placebo, incluyó un total de 184 pacientes que sufrían sialorrea durante al menos tres meses a consecuencia de la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo atípico, ictus o lesión cerebral traumática. Durante el periodo principal se administró intraglandularmente una dosis fija total de XEOMIN (100 o 75 unidades) o placebo en la glándula salival parótida y submandibular a una relación definida de dosis de 3:2, respectivamente.

Tratamiento	Tiempo	uSFR (g/min)		GICS (puntuación resultante)	
		n obs	LS (SE)	n obs	LS (SE)
Placebo	semana 4	36	-0,04 (0,033)	36	0,67 (0,186)
100 unidades	semana 4	73	-0,13 (0,026)	74	1,25 (0,144)
100 unidades	semana 8	73	-0,13 (0,026)	74	1,30 (0,148)
100 unidades	semana 12	73	-0,12 (0,026)	74	1,21 (0,152)
100 unidades	semana 16	73	-0,11 (0,027)	74	0,93 (0,152)

*uSFR: siglas en inglés del ratio de flujo salival no estimulado (Unstimulated Salivary Flow Rate); GICS: siglas en inglés de la escala de impresión global del cambio (Global Impression of Change Scale)  
n obs: número de observaciones; LS: mínimos cuadrados; SE: Error estándar*

En la semana 4, se observó al menos 1 punto de mejora en el GICS (una de las variables principales) en el 73% de los pacientes tratados con 100 unidades de XEOMIN comparado con el 44% de pacientes del grupo placebo. El análisis de confirmación de ambas variables primarias de eficacia (uSFR y GICS en la semana 4 tras la inyección) demostró mejoras estadísticamente significativas en el grupo de tratamiento con 100 unidades comparado con el placebo. Se pudo





demostrar mejoría en los parámetros de eficacia en las semanas 8 y 12 tras la inyección y su mantenimiento hasta la última observación del periodo principal en la semana 16. La administración guiada por ecografía demostró mejores resultados que la infiltración por guía anatómica sobre las variables primarias de eficacia en la semana 4 (uSFR valor-p 0,019 vs 0,099 y GICS 0,003 vs 0,171).

Completaron el periodo principal 173 pacientes tratados y entraron en el periodo de extensión. El periodo de extensión consistió en tres ciclos de dosis cegadas, cada una con una sesión única de tratamiento (dosis total de 100 o 75 unidades de XEOMIN, con el mismo ratio de dosis que en el periodo principal) seguido por un periodo de observación de 16 semanas. 151 pacientes completaron el periodo de extensión. Los resultados del periodo de extensión confirmaron los resultados del periodo principal mostrando beneficios continuados del tratamiento con 100 unidades de XEOMIN.

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

## **FARMACOCINÉTICA**

### **Propiedades farmacocinéticas**

#### *a) Características generales de la sustancia activa*

No se realizaron estudios cinéticos clásicos y de distribución con neurotoxina Botulínica tipo A porque la sustancia activa es aplicada en muy pequeñas cantidades (picogramos por inyección) y se une rápida e irreversiblemente a los terminales nerviosos colinérgicos.

La toxina Botulínica originalmente producida por las bacterias es un complejo de alto peso molecular que en adición a la neurotoxina (150kD) contiene otras proteínas no tóxicas, semejantes a las hemaglutinantes y no hemaglutinantes. La absorción/captación de la neurotoxina Botulínica tipo A en el intestino parece facilitarse fuertemente en presencia de proteínas tóxicas accesorias que se asocian normalmente con la neurotoxina pura de Clostridium.

En contraste con las preparaciones convencionales conteniendo complejo de toxina Botulínica tipo A, XEOMIN® contiene neurotoxina pura (150kD) puesto que está libre de productos complejos. Como tal, esta forma pura de neurotoxina libre de proteínas complejas, tiene toxicidad insignificante por vía oral en ratones.

Luego de una inyección de hasta 32 U de XEOMIN® dentro del extensor corto de los dedos (en un estudio con voluntarios sanos), no se evidenció una reducción relevante en la contracción de los músculos adyacentes (abductor del dedo pulgar y abductor del dedo quinto) debido a la difusión medida por examinación electromiográfica.

Al igual que otras proteínas de ese tamaño, la neurotoxina Botulínica tipo A presentó un transporte axonal retrógrado después de la inyección intramuscular. No obstante, el pasaje transináptico inverso de la toxina Botulínica tipo A en el sistema nervioso central no ha sido descubierto.

Usando un complejo de toxina Botulínica tipo A producido en forma convencional, en estudios con animales se demostró una difusión de hasta 5 cm en los tejidos circundantes. Esto permite suponer que la difusión de la neurotoxina es dependiente tanto de la dosis como del lugar de la inyección.

El receptor ligado a la neurotoxina Botulínica tipo A es endocitado dentro de la terminación nerviosa antes de alcanzar el objetivo (SNAP-25) y eventualmente se degradará intracelularmente. Las moléculas de neurotoxina Botulínica tipo A de circulación libre que no



alcanzan los receptores terminales pueden ser fagocitadas o pinocitadas y degradadas en forma semejante a otras proteínas libremente circulantes.

*b) Distribución de la sustancia farmacéuticamente activa en pacientes:*

No se han realizado estudios farmacocinéticos en humanos con XEOMIN® por las razones antes detalladas. Se supone que las dosis terapéuticas de XEOMIN® se distribuyen sistémicamente sólo en un área menor.

### **Datos preclínicos de seguridad**

Los datos no clínicos no revelaron riesgos especiales para los seres humanos basándose en estudios convencionales de farmacología de seguridad cardiovascular e intestinal.

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

No se observó evidencia de intolerabilidad local.

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

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

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

### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

XEOMIN® reconstituido se aplica en forma de inyección intramuscular.

XEOMIN® sólo puede ser utilizado por los médicos con calificaciones apropiadas, experiencia probada en la aplicación de la toxina Botulínica y en la utilización del equipo necesario, por ejemplo: EMG (electromiograma).

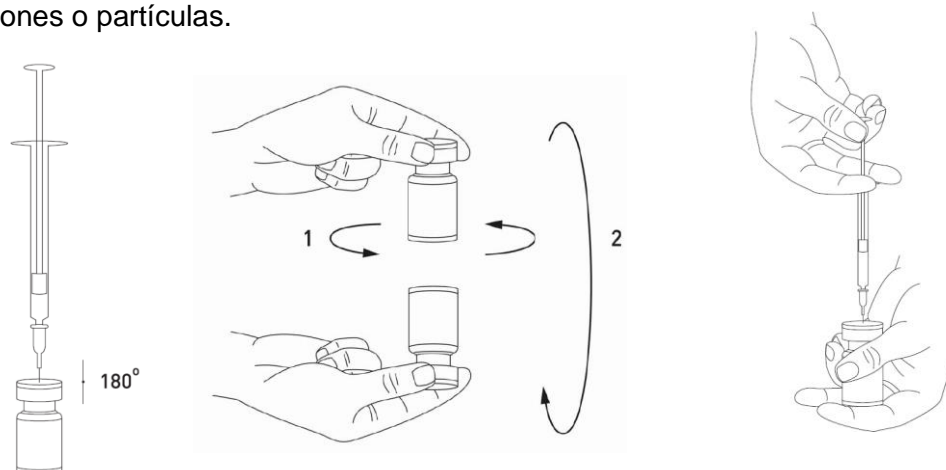
El médico deberá indicar para cada paciente la dosis óptima y la cantidad de sitios de aplicación en el músculo tratado, realizando también la titulación de dosis.

Es posible lograr una disminución o incremento de la dosis de XEOMIN® al administrar un volumen de inyección menor o mayor. Cuanto más pequeño sea el volumen, menor será la sensación de opresión, como así también menor será la propagación de la neurotoxina Botulínica tipo A en el músculo inyectado. Esto lleva a la disminución de los efectos sobre los músculos cercanos siendo beneficioso para el caso de inyección en grupos de músculos pequeños.

#### *Reconstitución*



XEOMIN® se reconstituye antes de su utilización con solución salina normal estéril sin conservadores (solución de cloruro de sodio 0,9% para inyección). La reconstitución del contenido del frasco y la preparación de la jeringa se debe realizar sobre toallas de papel plastificado para recoger cualquier salpicadura. Se prepara una cantidad apropiada de diluyente (ver tabla de dilución) en la jeringa. La parte plástica expuesta de la tapa de goma del frasco se limpia con alcohol (70%) antes de insertar la aguja. El diluyente debe inyectarse cuidadosamente en el frasco que debe desecharse si el vacío no lo empuja dentro del frasco. La jeringa debe separarse del frasco y XEOMIN debe mezclarse con el solvente removiendo cuidadosamente e invirtiendo/girando el frasco – la solución no debe agitarse vigorosamente. Si es necesario, la aguja utilizada para la reconstitución debe permanecer en el frasco y la cantidad requerida de solución debe extraerse con una nueva jeringa estéril adecuada para inyección. XEOMIN® reconstituido es una solución clara, incolora y libre de partículas. No utilizar XEOMIN® si se observa que la solución ya reconstituida en el frasco de acuerdo a las instrucciones arriba mencionadas tiene una apariencia turbia o contiene por ejemplo, floculaciones o partículas.



Se debe tener cuidado para utilizar el volumen de solvente 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 solvente cuando se reconstituye un número determinado de unidades por 0,1 ml. La cantidad de solvente varía entre XEOMIN 50 unidades y XEOMIN 100 unidades. Cada jeringa debe ir etiquetada como corresponde.

Las diluciones recomendadas se indican en la siguiente tabla:

Cantidad de diluyente a agregar (0,9% cloruro de sodio para inyección)		Dosis resultante (en unidades por 0,1 ml)
Vial con 50 unidades	Vial con 100 unidades	
0.25 ml	0,5 ml	20,0 unidades
0.50 ml	1,0 ml	10,0 unidades
0.625 ml	1,25 ml	8,0 unidades
1,0 ml	2,0 ml	5,0 unidades



1,25 ml	2,5 ml	4,0 unidades
2,0 ml	4,0 ml	2,5 unidades
2,5 ml	5 ml	2,0 unidades
4,0 ml	No procede	1,25 unidades

Las dosis recomendadas para XEOMIN® no son transferibles a otros preparados de toxina Botulínica, debido a las diferencias en las unidades en el ensayo de potencia.

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

### **Blefarospasmo y espasmo hemifacial**

La dosis inicial recomendada es de 1,25 – 2,5 U (0,05 – 0,1 ml de solución) en cada sitio y no debe exceder las 25 U por ojo. Durante el tratamiento de blefarospasmo, la dosis total no debe exceder las 50 U por ojo cada 12 semanas.

En promedio, la aparición del efecto del tratamiento se advierte dentro de los 4 días posteriores a la aplicación. En general el efecto de cada tratamiento dura aproximadamente entre 3 a 4 meses; sin embargo, puede permanecer por más o menos tiempo.

De ser necesario, puede repetirse el tratamiento. Al repetirse el tratamiento, la dosis puede aumentarse hasta el doble si se considera que la respuesta inicial fue insuficiente, es decir, un efecto que no permanece por más de 2 meses. Sin embargo, no parece existir algún beneficio adicional al inyectar más de 5,0 U por sitio de aplicación. Un tratamiento con una frecuencia mayor a tres meses no confiere un beneficio adicional. El efecto es rara vez permanente después de una única inyección.

Los pacientes con espasmo hemifacial deben tratarse como para el blefarospasmo unilateral.

### **Tortícolis espasmódica**

En el tratamiento de la tortícolis espasmódica con XEOMIN®, debe determinarse la dosificación para cada paciente en forma individual, basándose en la posición de la cabeza y el cuello, la localización del dolor, la hipertrofia muscular, el peso corporal del paciente como así también la respuesta a la inyección.

En la práctica, la dosis máxima total usualmente no supera las 200 U. Pueden aplicarse dosis de hasta 300 U. No deberán aplicarse más de 50 U en un sitio de inyección.

En promedio, el efecto del tratamiento se advierte dentro de los 7 días luego de la aplicación. El efecto de cada tratamiento dura, en general, aproximadamente entre 3 a 4 meses, no obstante, puede durar por más o menos tiempo. Deben transcurrir al menos 10 semanas para iniciar otro tratamiento.

### **Espasticidad del miembro superior, asociada con Accidente Cerebrovascular (ACV)**

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 iniciales recomendadas:



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

En el ensayo clínico pivotal, la dosis mínima y máxima totales administradas fueron de 170 unidades y 400 unidades por sesión de tratamiento, respectivamente.

Dosis recomendada para tratamientos repetidos:

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



<b>Hombro rotado internamente/extendido/aducido</b>		
Deltoides/pars clavicularis	20-150	1-3
Dorsal ancho	25-150	1-4
Pectoral mayor	20-200	1-6
Subescapular	15-100	1-4
Redondo mayor	20-100	1-2

La dosis máxima total recomendada no debe exceder las 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 se deben repetir las inyecciones en intervalos de menos de 12 semanas.

#### **Sialorrea crónica**

Se debe usar una solución reconstituida a una concentración de 5 unidades/0,1 ml.

XEOMIN se inyecta en las glándulas parótidas y submandibulares, en ambos lados (cuatro inyecciones en total por tratamiento). La dosis se divide según una relación 3:2 entre las glándulas parótidas y submandibulares como sigue:

Glándulas	Unidades	Volumen
Glándulas parótidas	30 por lado	0,6 ml por inyección
Glándulas submandibulares	20 por lado	0,4 ml por inyección

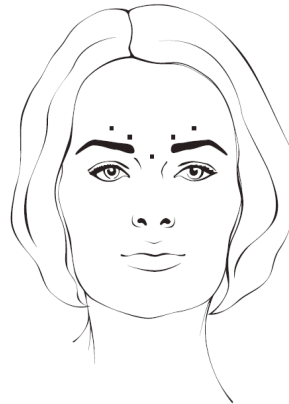
El punto de inyección debe estar cerca del centro de la glándula.

La dosis recomendada por sesión de tratamiento es de 100 unidades. Esta dosis máxima no se debe exceder.

Los intervalos de tratamiento se deberían determinar en base a la necesidad clínica real de cada paciente individual. No se recomienda repetir el tratamiento en intervalos de menos de 16 semanas.

#### **Líneas Verticales del Entrecejo producidas en máximo fruncimiento (Líneas Glaberales)**

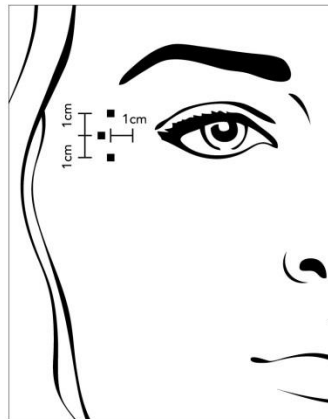
Después de la reconstitución de XEOMIN se inyecta una dosis de 4 unidades en cada uno de los 5 puntos de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procer, lo que corresponde a una dosis estándar de 20 unidades. La dosis puede ser incrementada por el médico, si 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.

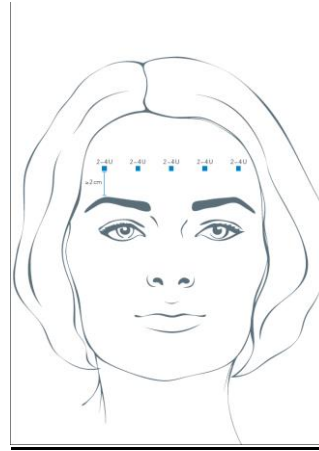


La dosis total estándar recomendada por tratamiento es 12 unidades por lado (dosis global total: 24 unidades).

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.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de XEOMIN en niños de 0 a 17 años. No se pueden hacer recomendaciones de posología para otras indicaciones diferentes a las descritas en la sección "Indicaciones terapéuticas"

#### Forma de administración:

La solución reconstituída de XEOMIN® se inyecta utilizando una aguja estéril adecuada (p.e. de calibre 26 / 0,45 mm de diámetro / 37 mm de longitud, para músculos superficiales y una aguja más larga, p.e. de calibre 22 / 0,7 mm diámetro / 75 mm longitud, para musculatura más profunda).

En caso de dificultad para el aislamiento de los músculos afectados, se pueden realizar inyecciones con ayuda de electromiografía. La aplicación de XEOMIN® en varios sitios permite una cobertura uniforme de las áreas inervadas del músculo distónico. Esta metodología es especialmente útil en los músculos más largos.

Después de la reconstitución, XEOMIN se debería utilizar sólo para una sesión de inyección y sólo para un paciente.





XEOMIN es para inyección intramuscular e intraglandular (en la glándula salival).

### **Blefarospasmo y espasmo hemifacial**

Después de la reconstitución, la solución de XEOMIN se inyecta intramuscularmente con una aguja estéril adecuada (por ejemplo, de calibre 27-30/0,30-0,40 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.

En casos de blefarospasmo unilateral las inyecciones deben limitarse al ojo afectado.

Los pacientes con espasmo hemifacial deben tratarse como para el blefarospasmo unilateral.

No existe experiencia con la inyección en el área inferior de la cara en los estudios con XEOMIN.

No se debe inyectar en los músculos inferiores de la cara por el riesgo acusado de debilidad local tal y como se informa en la literatura después de la inyección de toxina botulínica en esta área en pacientes con espasmo hemifacial.

### **Tortícolis espasmódica**

Se utiliza una aguja estéril adecuada (por ejemplo: 25 – 30 G / 0,50 – 0,30 mm) para la inyección en músculos superficiales. En músculos profundos se puede utilizar, por ejemplo, agujas 22 G / 0,70 mm.

Para el tratamiento del tortícolis espasmódica XEOMIN® se inyecta usualmente en el músculo esternocleidomastoideo, en el músculo elevador de la escápula, en el músculo escaleno, en el músculo esplenio de la cabeza y/o en el músculo trapecio. En caso de presentarse dificultades en el aislamiento de cada uno de los músculos, las inyecciones deben aplicarse bajo guía electromiográfica. La masa muscular y el grado de hipertrofia o atrofia deben tenerse en cuenta para elegir la dosis apropiada.

La aplicación de XEOMIN® en varios sitios permite una cobertura uniforme de las áreas inervadas del músculo distónico. Esta metodología es especialmente útil en los músculos más grandes. El número óptimo de sitios de aplicación depende del tamaño del músculo que debe ser químicamente denervado.

No deberá inyectarse XEOMIN® bilateralmente en los esternocleidomastoideos ya que existe un riesgo elevado de efectos adversos (especialmente disfagia) cuando se lo aplica en forma bilateral o en dosis superiores a 100 U en este músculo.

### **Espasticidad del miembro superior**

La solución reconstituida de XEOMIN se inyecta utilizando una aguja estéril adecuada (p.e. de calibre 26/0,45 mm de diámetro/37 mm de longitud, para músculos superficiales y una aguja más larga, p.e. 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.

### **Sialorrea crónica**

Después de la reconstitución, la solución de XEOMIN se inyecta intraglandularmente utilizando una aguja estéril adecuada (p. e. de calibre 27-30/0,30-0,40 mm de diámetro/12,5 mm de longitud). Se pueden utilizar los puntos de referencia anatómicos o guía ecográfica para la localización de las glándulas salivales involucradas, sin embargo, el uso de guía ecográfica debería ser el preferido ya que se podría obtener un mejor resultado terapéutico.

### **Líneas Verticales del Entrecejo producidas en máximo fruncimiento (Líneas glabellares)**

XEOMIN® reconstituido (100 U/2,5 ml) se inyecta utilizando una aguja estéril de 30 G. En cada uno de los 5 puntos de inyección se administran 0,1 ml (4 U): 2 inyecciones en cada músculo corrugador y 1 inyección en el músculo procerus para alcanzar una dosis total de 20 U.

Antes de inyectar coloque el dedo índice o el pulgar firmemente debajo del borde orbitario para evitar la extravasación por debajo del mismo. Durante la inyección la aguja se debe orientar superiormente y medialmente. Para reducir el riesgo de ptosis, se debe evitar inyectar cerca del músculo elevador superior del párpado, especialmente en pacientes con complejos ceja-depresor (depresor supercili) más grandes. Las inyecciones en el músculo corrugador se deben realizar en la parte central de dicho músculo, al menos 1 cm por encima del arco de las cejas.

La mejoría de las líneas glabellares tiene lugar por lo general, durante la semana posterior al tratamiento. Se ha demostrado que el efecto del tratamiento dura hasta 4 meses después de la inyección. El intervalo entre tratamientos no debería ser menor de 3 meses.

### **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.

### **Todas las indicaciones**

Si no se evidencian efectos dentro del mes posterior a la aplicación de la inyección inicial, deberán tomarse las siguientes medidas:

- Verificación clínica del efecto de la neurotoxina en el músculo inyectado, por ejemplo: un estudio electromiográfico.
- Analizar las razones de la falta de efecto, por ejemplo: un mal aislamiento de los músculos que se desean inyectar, dosis demasiado bajas, técnica inadecuada de inyección, contractura fija, un antagonista demasiado débil, posible desarrollo de anticuerpos.
- Revisar el tratamiento con neurotoxina Botulínica como terapia adecuada.
- Si no ha ocurrido ninguna reacción adversa durante el tratamiento inicial, puede realizarse un tratamiento adicional bajo las siguientes condiciones: 1) ajustar la dosis en



relación con análisis de la respuesta insuficiente en la última aplicación, 2) controlado por EMG, 3) controlar que no se haya excedido el intervalo mínimo entre el tratamiento inicial y el siguiente.

En caso de falta de respuesta en la primera aplicación, los pacientes podrían ser considerados como no respondedores primarios.

No hay evidencia si los pacientes no respondedores secundarios debido al desarrollo de anticuerpos, son menos frecuentes bajo tratamiento con XEOMIN® en comparación con las preparaciones tradicionales que contienen toxina Botulínica tipo A.

En casos de pacientes no respondedores sean primarios o secundarios se deberían tomar en consideración terapias alternativas.

### **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

### **CONTRAINDICACIONES**

XEOMIN® está contraindicado en personas con hipersensibilidad conocida a la neurotoxina Botulínica tipo A o a cualquiera de sus excipientes y en personas con desórdenes generalizados de la actividad muscular (por ejemplo: miastenia gravis, síndrome de Lambert-Eaton).

También se encuentra contraindicado en caso de infección o inflamación en el sitio de inyección así como en trastornos de la coagulación, en terapia con anticoagulantes o en toda situación en la que exista algún motivo para evitar la aplicación de inyecciones musculares.

No debe administrarse en aquellos pacientes en los que se está utilizando o se piensa indicar aminoglucósidos o espectinomina.

### **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**

***Se han notificado reacciones adversas debidas a la diseminación a distancia de la toxina botulínica, que en algún caso ha producido la muerte del paciente, y que en algunos casos se han asociado con disfagia, neumonía y/o debilidad significativa.***

***Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden experimentar debilidad muscular exagerada.***

***Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes, entre los que se incluyen dificultades para la deglución, presentan un riesgo mayor de sufrir estas reacciones adversas. El medicamento que contiene toxina botulínica se debe utilizar bajo supervisión de un especialista en estos pacientes y sólo se debe utilizar si se considera que el beneficio del tratamiento supera el riesgo. En los pacientes con antecedentes de disfagia y aspiración se deberán extremar las precauciones para dicho tratamiento. En caso de utilizarse para la indicación estética, no se recomienda su administración en pacientes con estos antecedentes.***

***Se debe advertir a los pacientes o a sus cuidadores que busquen asistencia médica inmediata en el caso de que presenten problemas para la deglución, al hablar o respirar.***

#### 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.



Se debe tener precaución para asegurar que XEOMIN® no se inyecta en un vaso sanguíneo. Para el tratamiento de la distonía cervical y de la espasticidad post-ictus, 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 utilizar XEOMIN® con precaución:

- en caso de trastornos hemorrágicos de cualquier tipo
- en pacientes que reciben terapia anticoagulante o están tomando 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 luego 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 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 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 disfagia, neumonía y/o debilidad significativa. También se ha notificado disfagia luego de la inyección en puntos diferentes a la musculatura cervical.

#### Trastornos neuromusculares preexistentes

Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden experimentar debilidad muscular exagerada. Los pacientes con trastornos neuromusculares pueden presentar un riesgo mayor de sufrir debilidad muscular exagerada. En estos pacientes, la utilización de la toxina botulínica 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 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.

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.

#### Población pediátrica

En ocasiones muy raras se han recibido notificaciones espontáneas para otras preparaciones de toxina botulínica tipo A de una posible diseminación distante de toxina en pacientes pediátricos con comorbilidades, predominantemente con parálisis cerebral. En general, la dosis usada en estos casos fue mayor que la recomendada para estos productos.

En raras ocasiones ha habido notificaciones espontáneas de muerte a veces asociadas con la neumonía por aspiración en niños con parálisis cerebral severa después del tratamiento con productos de toxina botulínica, incluyendo usos fuera de indicación (por ejemplo, en el área del cuello). El riesgo es considerado particularmente alto en pacientes pediátricos con un estado previo de salud pobre o en pacientes que tengan una debilidad neurológica significativa, disfagia, o en pacientes que tengan una historia reciente de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

#### Precauciones específicas por indicaciones

##### *Blefarospasmo y espasmo hemifacial*

Se deben evitar las inyecciones cerca del músculo 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 músculo 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 estrecho.

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*

XEOMIN debe administrarse cuidadosamente cuando se inyecta en lugares próximos a estructuras sensibles, tales como los ápices pulmonares, la arteria carótida y el esófago.

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

Deberá informarse a los pacientes 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 del miembro superior secundaria a un ictus*

XEOMIN debe administrarse cuidadosamente cuando se inyecta en lugares próximos a estructuras sensibles, tales como los ápices pulmonares, la arteria carótida y el esófago.

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

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 notificado 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

#### *Sialorrea crónica*

En casos de sialorrea inducida por fármacos (p. e. aripiprazol, clozapina, piridostigmina) se debe considerar, en primer lugar, la posibilidad de reemplazar, reducir o incluso finalizar esta medicación antes del uso de XEOMIN para el tratamiento de la sialorrea.

La eficacia y seguridad de XEOMIN en pacientes con sialorrea inducida por fármacos no ha sido investigada.

Si se presentan casos de “boca seca” en asociación con la administración de XEOMIN debe considerarse la reducción de dosis.





Se recomienda una visita al dentista al inicio del tratamiento. Se debe informar al dentista del tratamiento de la sialorrea con XEOMIN para que pueda decidir las medidas adecuadas para la profilaxis de la caries.

### **Efectos sobre la habilidad para conducir y usar maquinarias**

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

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

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### **Embarazo**

No hay datos suficientes sobre el uso de neurotoxina Botulínica tipo A en mujeres embarazadas. Estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial para humanos es desconocido. Por lo tanto, XEOMIN® no debe utilizarse durante el embarazo si no es claramente necesario.

#### **Lactancia**

Se desconoce si la neurotoxina Botulínica tipo A es excretada en la leche materna, por lo tanto, el uso de XEOMIN® durante la lactancia no está recomendado.

#### **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.

### **Interacciones medicamentosas**

No se han realizado estudios de interacciones.

Teóricamente, el efecto de la neurotoxina Botulínica puede potenciarse por antibióticos aminoglucósidos u otros productos medicinales que interfieren con la transmisión neuromuscular, por ejemplo: relajantes musculares tipo tubocurarina.

El uso concomitante de XEOMIN® con aminoglucósidos o espectinomina está contraindicado. Polimixinas, tetraciclinas y lincomicina deben ser utilizadas con precaución en los pacientes tratados con XEOMIN®.

Las 4-aminoquinolinas pueden reducir el efecto de XEOMIN®.

Los relajantes musculares periféricos deberán utilizarse con cuidado, si es necesario reduciendo la dosis inicial del relajante o usando una sustancia de acción intermedia como es el vecuronio o atracurio, antes que sustancias con efecto duradero.

Debe tenerse especial cuidado cuando XEOMIN® es utilizado en el tratamiento de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica o en patologías que producen disfunción neuromuscular periférica.

Además, cuando se use para la indicación de sialorrea crónica, la irradiación de la cabeza y cuello, incluyendo las glándulas salivales, y/o la administración concomitante de anticolinérgicos (p. e. atropina, glicopirronio, escopolamina) pueden incrementar el efecto de la toxina. No se recomienda el tratamiento de la sialorrea con XEOMIN durante la radioterapia.

## **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 que pueden estar asociados con la inyección.

La ansiedad y/o el dolor relacionados con la aguja pueden dar lugar a respuestas vasovagales, incluyendo hipotensión, náusea, tinitus y síncope.

#### *Reacciones adversas relacionadas con la toxina botulínica tipo A*

La debilidad muscular localizada es un efecto farmacológico esperado de la toxina botulínica 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 (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 notificado luego 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.

#### *Frecuencia para las diferentes indicaciones*

Se describe a continuación la frecuencia de los efectos adversos para las indicaciones individuales, basadas en la información de la experiencia clínica. Las categorías de frecuencias se definieron de la siguiente forma:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), infrecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muy raros ( $< 1/10.000$ ).



### *Líneas glabellares*

Los siguientes efectos indeseados se observaron con un compuesto conteniendo un complejo convencional de toxina Botulínica tipo A. Es posible que estos efectos puedan ocurrir también con XEOMIN®.

- *Desórdenes del sistema nervioso*  
Frecuentes: dolor de cabeza, dolor facial, debilidad muscular local.  
Infrecuentes: contracción espasmódica, ansiedad, parestesia, vértigo.
- *Desórdenes oculares*  
Frecuentes: blefaroptosis.  
Infrecuentes: dolor de ojos, blefaritis, reacciones de fotosensibilidad, trastornos de la visión, (visión borrosa), edema de párpado, ptosis de párpado.
- *Desórdenes gastrointestinales*  
Infrecuentes: sequedad oral, náuseas.
- *Desórdenes de piel y tejidos subcutáneos*  
Frecuentes: eritema  
Infrecuentes: piel seca, piel tirante, prurito, ptosis de la ceja.
- *Heridas, envenenamiento y complicaciones de procedimiento*  
Infrecuentes: edema (facial, párpados, periorbital), hematomas, infección.
- *Desórdenes generales y condiciones en el lugar de la administración*  
Infrecuentes: astenia, síntomas gripales, fiebre, moretones en el sitio de inyección, sensibilidad (local), dolor en el lugar de la inyección, disconfort (sensación molesta intensa de párpado / ceja)
- *Desórdenes músculo esqueléticos y del tejido conectivo*  
Frecuentes: trastornos musculares (elevación de la ceja)  
Infrecuentes: Asimetría facial (asimetría de la frente), espasmos musculares (por encima de las cejas)
- *Infecciones e infestaciones*  
Infrecuentes: nasofaringitis.

### *Líneas Laterales Periorbitales producidas en máxima sonrisa (Patitas 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 XEOMIN

- *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 y del tejido conjuntivo*  
Frecuentes: asimetría facial, efecto Mefisto (elevación lateral de las cejas)
- *Trastornos gastrointestinales*  
Frecuentes: náuseas

#### *Blefarospasmo*

Los siguientes efectos indeseados fueron informados con el uso de XEOMIN®

- *Desórdenes del sistema nervioso*  
Infrecuentes: parestesia, dolor de cabeza, parálisis facial.
- *Desórdenes oculares*  
Muy frecuentes: ptosis del párpado,  
Frecuentes: ojo seco, visión borrosa, dificultad en la visión, conjuntivitis.  
Infrecuentes: diplopía, aumento de la lacrimación,
- *Desórdenes gastrointestinales*  
Frecuentes: boca seca  
Infrecuente: disfagia.
- *Desórdenes de piel y tejidos subcutáneos*  
Frecuentes: rash cutáneo.
- *Desórdenes músculo esqueléticos y del tejido conectivo*  
Infrecuentes: debilidad muscular.
- *Heridas, envenenamiento y complicaciones de procedimiento*  
Infrecuentes: infligimiento de heridas.
- *Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración*  
Frecuentes: dolor en el lugar de la administración  
Infrecuentes: fatiga

Adicionalmente, los siguientes efectos indeseados se observaron con un compuesto conteniendo un complejo convencional de toxina Botulínica tipo A en un estudio clínico en comparación con XEOMIN®. Es posible que estos efectos puedan ocurrir también con XEOMIN®.

- *Desórdenes del sistema nervioso*  
Infrecuentes: mareos, debilidad en los músculos faciales, parálisis facial.
- *Desórdenes oculares*  
Frecuentes: queratitis punctata superficial, lagofthalmos, irritación ocular, fotofobia, lagrimeo.  
Infrecuentes: queratitis, ectropion, diplopía, entropión, molestias visuales, visión borrosa.  
Raros: edema palpebral.  
Muy raros: glaucoma de ángulo estrecho, ulceración corneal.
- *Desórdenes de la piel y tejidos subcutáneos*  
Infrecuentes: dermatitis.
- *Desórdenes generales y condiciones del sitio de la administración*  
Infrecuentes: fatiga.



### *Espasmo hemifacial*

Se pueden esperar reacciones adversas para espasmo hemifacial similares a las del blefarospasmo.

### *Tortícolis espasmódica*

Se informaron los siguientes efectos indeseados con XEOMIN®

- *Desórdenes del sistema nervioso*  
Frecuentes: dolor de cabeza, temblor, mareo, presíncope.  
Infrecuentes: trastornos del habla.
- *Desórdenes oculares*  
Infrecuentes: dolor ocular.
- *Desórdenes respiratorios, torácicos y del mediastino*  
Infrecuentes: disfonía, disnea.
- *Desórdenes gastrointestinales*  
Muy frecuentes: disfagia.  
Frecuentes: boca seca, náuseas.  
Infrecuentes: diarrea, vómitos, colitis.
- *Desórdenes de la piel y tejidos subcutáneos*  
Frecuentes: Hiperhidrosis.  
Infrecuentes: rash cutáneo, eritema, prurito.
- *Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo*  
Frecuentes: debilidad muscular, dolor de espalda, dolor de cuello, debilidad muscular, mialgia, espasmo muscular, rigidez musculoesquelética.  
Infrecuentes: dolores óseos.
- *Desórdenes generales y condiciones en el sitio de la administración*  
Frecuentes: astenia, inflamación en la zona de la inyección, sensibilidad/dolor en el lugar de la inyección.
- *Infecciones e infestaciones*  
Frecuentes: infección del tracto respiratorio superior.

Adicionalmente, los siguientes efectos indeseados se observaron en un compuesto conteniendo un complejo convencional de toxina Botulínica tipo A, usado en un estudio comparativo con XEOMIN®. Es posible que estos efectos indeseados puedan aparecer también con XEOMIN®.

- *Desórdenes del sistema nervioso*  
Frecuentes: vértigo, aturdimiento, somnolencia.
- *Desórdenes oculares*  
Infrecuentes: diplopía, ptosis
- *Desórdenes respiratorios, torácicos y del mediastino*  
Frecuentes: rinitis, infecciones del tracto respiratorio superior.  
Infrecuentes: disnea, alteraciones de la voz.
- *Desórdenes gastrointestinales*  
Frecuentes: náuseas.
- *Desórdenes en piel y tejidos subcutáneos*  
Frecuentes: piel ulcerada.
- *Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo*  
Frecuentes: rigidez, hipertonía.
- *Desórdenes generales y condiciones en el lugar de la administración*  
Muy frecuentes: dolor.  
Frecuentes: debilidad generalizada, síntomas de gripe, malestar.  
Infrecuentes: fiebre.

El tratamiento de tortícolis espasmódica puede causar disfagia con grado variado de severidad con potencial aspiración que puede requerir intervención médica. La disfagia puede persistir por 2 ó 3 semanas después de la inyección, pero se ha informado un caso en que duró hasta 5 meses. La disfagia parece ser dosis-dependiente. En estudios clínicos con complejo de toxina Botulínica tipo A se ha informado que la disfagia aparece menos frecuentemente cuando la dosis total está por debajo de 200 U por sesión de tratamiento. *Espasticidad asociada con accidente cerebro vascular.*

Generalmente los eventos adversos reportados en estudios clínicos han sido de severidad leve a moderada.

Los eventos adversos reportados con mayor frecuencia, sin considerar la causalidad, fueron: función pulmonar disminuida (VEF<sub>1</sub> y/o CVF), dolor en el brazo, edema periférico, infección vías aéreas superiores, hipertensión y náuseas.

#### *Espasticidad del miembro superior (secundaria a un ACV)*

Se han notificado las siguientes reacciones adversas:

- *Trastornos del sistema nervioso*  
Frecuentes: disestesia, cefalea, hipoestesia.
- *Trastornos gastrointestinales*  
Frecuentes: disfagia.
- *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*  
Infrecuentes: debilidad muscular, dolor de extremidades, mialgia.
- *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración*  
Frecuentes: sensación de calor.  
Infrecuentes: astenia.  
Frecuencia desconocida: dolor en el lugar de inyección.

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





### *Sialorrea crónica*

Se han notificado las siguientes reacciones adversas:

- *Trastornos del sistema nervioso*  
Frecuentes: parestesia  
Poco frecuentes: trastornos del habla
- *Trastornos gastrointestinales*  
Frecuentes: sequedad de boca, disfagia  
Poco frecuentes: saliva alterada (más espesa), disgeusia

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

### *Experiencia después de la comercialización*

Se han comunicado 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.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Ver la información sobre riesgos asociados a la diseminación local y distante del efecto de la toxina en la sección "Precauciones y Advertencias".

### *Síntomas de sobredosis*

El aumento de dosis de neurotoxina Botulínica tipo A puede provocar una pronunciada parálisis neuromuscular distante del lugar de la inyección. Los síntomas de sobredosis no aparecen inmediatamente post-inyección y pueden ser debilidad general, ptosis, diplopía, dificultades de deglución y del habla, parálisis de los músculos respiratorios que puede producir neumonía por aspiración.

### *Medidas a tomar en caso de sobredosis:*

En caso de sobredosis el paciente debe ser monitoreado médicamente por varios días. Si aparecen signos de intoxicación es necesaria la hospitalización y medidas generales de soporte. Puede ser necesario intubación y ventilación asistida hasta el mejoramiento de la parálisis de los músculos respiratorios.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros Toxicológicos:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez - Tel. (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas - Tel. (011) 4654-6648 / 4658-7777

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata - Tel. (0221) 451-5555

### **Precauciones especiales de almacenamiento:**

La solución reconstituida puede ser almacenada en el frasco en heladera a temperatura entre +2° y +8° C, hasta 24 horas, siempre que la reconstitución se haga bajo condiciones controladas y asépticas. Dado que el medicamento no contiene ningún conservante, se recomienda que el producto sea usado inmediatamente después de reconstituido.



### **Precauciones especiales de eliminación:**

Los frascos no utilizados deben reconstituirse con una pequeña cantidad de agua y finalmente esterilizarse mediante autoclave. Los frascos y jeringas utilizados, como también el material derramado, deben esterilizarse mediante autoclave. El producto restante debe inactivarse con solución de hidróxido de sodio (0,1 N NaOH) diluida 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 durante el manejo de 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 de producto reconstituido.
- Las superficies contaminadas deben limpiarse con material absorbente impregnado con cualquiera de las soluciones mencionadas anteriormente, y luego secarse.
- Si se rompe un vial, proceda como se mencionó anteriormente recolectando cuidadosamente los trozos de vidrio roto y limpiando el producto, evitando cortes 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 de lavado de los ojos.
- Si el producto entra en contacto con una herida, piel cortada o heridas abiertas en la piel, enjuáguela con abundante agua y tome las medidas médicas apropiadas según la dosis inyectada.

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

### **PRESENTACIONES**

XEOMIN®: Envases con 1-2-3 y 6 frascos conteniendo 100 unidades de Neurotoxina de Clostridium botulinum tipo A (150kD) libre de complejo proteico.

XEOMIN®: Envases con 1-2-3 y 6 frascos conteniendo 50 unidades de Neurotoxina de Clostridium botulinum tipo A (150kD) libre de complejo proteico.

### **Precauciones especiales de conservación:**

Frasco sin abrir: **CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C.**

LA SOLUCIÓN INYECTABLE RECONSTITUIDA PUEDE CONSERVARSE EN HELADERA ENTRE +2°C y +8°C POR UN LAPSO MÁXIMO DE 24 h.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**“ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA”**

Especialidad medicinal autorizada por A.N.M.A.T.

---

XEOMIN – Información para el profesional – Rev: Abr20 (TERAP & ESTET)  
Página 28 de 29



Certificado N° 53.566

*<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234*

Merz Pharmaceuticals GmbH, Eckenheimer landstr100/Frankfurt/Main, Alemania y/o IDT Biologika GmbH am Pharmapark, 06861/ Dessau/Rossau, Sajonia, Anhalt, Alemania.

Distribuido bajo licencia de:

Merz Pharmaceuticals GmbH - Frankfurt/Main, Alemania.

Importado por:

Merz Argentina S.A.

Dirección técnica: Farm. Gustavo García.

El Caldén S/N Zona Franca General Pico, Pcia. de La Pampa.

Fecha de última revisión local: Abril-2020



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** PROSPECTO XEOMIN

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 29 pagina/s.