

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN SOBRE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar XEOMIN® de manera segura y eficaz. Ver información completa sobre prescripción de XEOMIN.

XEOMIN (incobotulinumtoxinA) inyectable, para uso intramuscular o intraglandular
Aprobación inicial de EE. UU.: 2010

ADVERTENCIA: PROPAGACIÓN DISTANTE DEL EFECTO DE LA TOXINA

Ver información completa sobre prescripción para obtener las advertencias resaltadas completas.

Los efectos de XEOMIN y de todos los productos con toxina botulínica pueden propagarse desde la zona de inyección y producir síntomas que concuerdan con los efectos de la toxina botulínica. Se han informado estos síntomas desde horas hasta semanas después de la inyección. Las dificultades para deglutir y respirar pueden ser potencialmente mortales y ha habido informes de muertes. El riesgo de padecer síntomas es probablemente mayor en niños tratados por espasticidad, pero también pueden ocurrir síntomas en adultos, en particular en aquellos pacientes que tienen condiciones subyacentes que podrían predisponerlos a estos síntomas. (5.1)

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Indicaciones y usos (1.2)	8/2020
Dosis y administración (2.3, 2.7, 2.8, 2.9)	8/2020
Advertencias y precauciones (5.1)	8/2020

INDICACIONES Y USOS

XEOMIN es un inhibidor de la liberación de acetilcolina y un agente bloqueante neuromuscular indicado para el tratamiento o mejora de:

- Sialorrea crónica en adultos (1.1)
- Espasticidad de las extremidades superiores en adultos (1.2)
- Espasticidad de las extremidades superiores en pacientes pediátricos de 2 a 17 años, excluyendo la espasticidad causada por parálisis cerebral (1.2)
- Disonía cervical en adultos (1.3)
- Blefaroespasmos en adultos (1.4)
- Mejora temporal en la apariencia de líneas glabellares de moderadas a graves con actividad muscular del corrugador o el prócer en adultos (1.5)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Sialorrea crónica: la dosis recomendada total es 100 unidades por sesión de tratamiento que consiste en 30 unidades por glándula parótida y 20 unidades por glándula submandibular, no antes de cada 16 semanas (2.2)

Espasticidad de las extremidades superiores, distonía cervical y blefaroespasmos: la dosis óptima, frecuencia y cantidad de puntos de inyección en los músculos tratados debe basarse en la gravedad y respuesta a tratamientos anteriores, individualizar la dosis para cada paciente:

- Espasticidad de las extremidades superiores en adultos: la dosis recomendada total es hasta 400 unidades, divididas entre los músculos afectados (2.3)
- Espasticidad de las extremidades superiores en pacientes pediátricos, excluyendo espasticidad causada por parálisis cerebral: la dosis recomendada total es 8 unidades/kg (máximo 200 unidades) por cada extremidad superior o 16 unidades/kg (máximo 400 unidades) en ambas extremidades superiores, divididas entre los músculos afectados (2.3)
- Disonía cervical: la dosis inicial total recomendada es 120 unidades por sesión de tratamiento (2.4)
- Blefaroespasmos: la dosis inicial total recomendada es 50 unidades (25 unidades por ojo) (2.5)

Líneas glabellares: la dosis recomendada es 20 unidades por sesión de tratamiento, divididas en cinco inyecciones intramusculares iguales de 4 unidades cada una (dos inyecciones en cada músculo corrugador y

una inyección en el músculo prócer; espere un mínimo de tres meses antes de repetir el tratamiento (2.6)

XEOMIN reconstituido:

- Su uso previsto es inyección intramuscular o intraglandular en las glándulas parótida y submandibular únicamente (2.7)
- Utilizar para una sola sesión de inyección y para un solo paciente (2.7)
- Las instrucciones son específicas para viales de 50 unidades, 100 unidades y 200 unidades (2.7)
- Almacenar en un refrigerador (de 2 °C a 8 °C) y utilizar dentro de las 24 horas (2.7)

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y FORTALEZAS

- Para inyección: 50 unidades, 100 unidades o 200 unidades de polvo liofilizado en un vial de dosis única (3)

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida al principio activo de la neurotoxina botulínica tipo A o a cualquiera de los excipientes (4, 5.3)
- Infección en los puntos de inyección propuestos (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Dificultades para respirar, hablar o deglutir: mayor riesgo si se necesitan inyecciones bilaterales en el músculo del cuello o con trastornos musculares preexistentes; se puede necesitar asistencia médica inmediata (5.1, 5.4)
- Las unidades de potencia de XEOMIN no son intercambiables con otras preparaciones de productos con toxina botulínica (5.2)
- Exposición corneal y úlceras: medidas de protección pueden ser necesarias (5.5)
- Riesgo de ptosis: siga las recomendaciones de dosis (5.6)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia con tasas especificadas por debajo y por arriba del placebo son:

Sialorrea crónica (≥4 % de los pacientes): extracción dental, sequedad bucal, diarrea e hipertensión (6.1)

Espasticidad:

- Espasticidad de las extremidades superiores en adultos (≥2 % de los pacientes): convulsión, nasofaringitis, sequedad bucal e infección de las vías respiratorias altas (6.1)
- Espasticidad de las extremidades superiores en pacientes pediátricos (≥3 % de los pacientes): nasofaringitis y bronquitis (6.1)

Disonía cervical (≥5 % de los pacientes): disfagia, dolor de cuello, debilidad muscular, dolor en el punto de inyección, y dolor osteomuscular (6.1)

Blefaroespasmos (≥10 % de los pacientes): ptosis del párpado, ojo seco, discapacidad visual y sequedad bucal (6.1)

Líneas glabellares (>1 % de los pacientes): cefalea (6.1)

Para REPORTAR SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, contacte a Merz Pharmaceuticals, LLC llamando al 888-493-6646 o a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088 o ingresando a www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIÓN FARMACOLÓGICA

Los aminoglucósidos u otros agentes que interfieren con la transmisión neuromuscular pueden potenciar el efecto de XEOMIN; administre en combinación con cuidado y observación minuciosa (7)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo: en función de los datos de animales, puede causar daño fetal (8.1)

Ver punto 17 para INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE y Guía del medicamento.

Revisado: 8/2020

**INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE PRESCRIPCIÓN:
CONTENIDO***

**ADVERTENCIA: PROPAGACIÓN DISTANTE DEL EFECTO DE
LA TOXINA**

1 INDICACIONES Y USOS

- 1.1 Sialorrea crónica
- 1.2 Espasticidad de las extremidades superiores
- 1.3 Distrofia cervical
- 1.4 Blefaroespasma
- 1.5 Líneas glabellares

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Instrucciones para uso seguro
- 2.2 Sialorrea crónica
- 2.3 Espasticidad de las extremidades superiores
- 2.4 Distrofia cervical
- 2.5 Blefaroespasma
- 2.6 Líneas glabellares
- 2.7 Técnica de preparación y reconstitución
- 2.8 Administración
- 2.9 Control para evaluar la eficacia

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y FORTALEZAS

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Propagación del efecto de la toxina
- 5.2 Falta de intercambiabilidad entre productos con toxina botulínica
- 5.3 Reacciones de hipersensibilidad
- 5.4 Disfagia y dificultades para respirar
- 5.5 Exposición corneal, úlcera corneal y ectropión en pacientes tratados por blefaroespasma
- 5.6 Riesgo de ptosis en pacientes tratados por líneas glabellares
- 5.7 Albúmina humana y transmisión de enfermedades virales

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Inmunogenicidad

6.3 Experiencia poscomercialización
7 INTERACCIÓN FARMACOLÓGICA

- 7.1 Aminoglucósidos y otros agentes que interfieren con la transmisión neuromuscular
- 7.2 Fármacos anticolinérgicos
- 7.3 Otros productos con neurotoxina botulínica
- 7.4 Relajantes musculares

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deficiencia de fertilidad

14 ENSAYOS CLÍNICOS

- 14.1 Sialorrea crónica
- 14.2 Espasticidad de las extremidades superiores
- 14.3 Distrofia cervical
- 14.4 Blefaroespasma
- 14.5 Líneas glabellares

16 FORMA DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

- 16.1 Forma de suministro
- 16.2 Almacenamiento y manejo

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información completa sobre prescripción no están enumeradas.

INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE PRESCRIPCIÓN

ADVERTENCIA: PROPAGACIÓN DISTANTE DEL EFECTO DE LA TOXINA

Los informes poscomercialización indican que los efectos de XEOMIN y de todos los productos con toxina botulínica podrían propagarse desde la zona de inyección y producir síntomas que concuerdan con los efectos de la toxina botulínica. Estos pueden incluir astenia, debilidad muscular generalizada, diplopía, visión borrosa, ptosis, disfagia, disfonía, disartria, incontinencia urinaria y dificultades para respirar. Se han informado estos síntomas desde horas hasta semanas después de la inyección. Las dificultades para deglutir y respirar pueden ser potencialmente mortales y ha habido informes de muertes. El riesgo de padecer síntomas es probablemente mayor en niños tratados por espasticidad, pero también pueden ocurrir síntomas en adultos tratados por espasticidad y otras condiciones, en particular en aquellos pacientes que tienen enfermedades subyacentes que podrían predisponerlos a estos síntomas. En usos no aprobados, incluyendo la espasticidad de las extremidades inferiores en niños, y en indicaciones aprobadas, se han informado casos de propagación de efectos con dosis similares a las dosis utilizadas para tratar distonía cervical y con dosis menores (*ver Advertencias y precauciones [5.1]*).

1 INDICACIONES Y USOS

1.1 Sialorrea crónica

XEOMIN está indicado para el tratamiento de sialorrea crónica en pacientes adultos.

1.2 Espasticidad de las extremidades superiores

Espasticidad de las extremidades superiores en pacientes adultos

XEOMIN está indicado para el tratamiento de espasticidad de las extremidades superiores en pacientes adultos.

Espasticidad de las extremidades superiores en pacientes pediátricos, excluyendo espasticidad causada por parálisis cerebral

XEOMIN está indicado para el tratamiento de espasticidad de las extremidades superiores en pacientes pediátricos de 2 a 17 años, excluyendo la espasticidad causada por parálisis cerebral.

1.3 Distonía cervical

XEOMIN está indicado para el tratamiento de distonía cervical en pacientes adultos.

1.4 Blefaroespasmos

XEOMIN está indicado para el tratamiento de blefaroespasmos en pacientes adultos.

1.5 Líneas glabellares

XEOMIN está indicado para mejorar temporalmente la apariencia de líneas glabellares de moderadas a graves relacionadas con actividad muscular del corrugador o el prócer en pacientes adultos.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Instrucciones para uso seguro

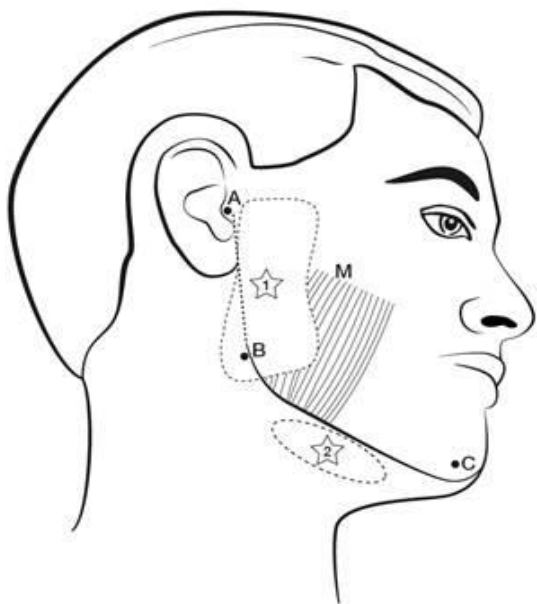
Las unidades de potencia de XEOMIN inyectable son específicas a la preparación y al método de ensayo utilizado. No son intercambiables con otras preparaciones de productos con toxina botulínica y, por lo tanto, las unidades de actividad biológica de XEOMIN no se pueden comparar con o convertir a unidades de ningún otro producto con toxina botulínica evaluados con algún otro método de ensayo específico (*ver Advertencias y precauciones [5.2] y Descripción [11]*). XEOMIN reconstituido está indicado únicamente para inyección intramuscular o intraglandular en las glándulas salivales.

La dosis acumulada máxima recomendada para cualquier indicación no debe exceder las 400 unidades en una sesión de tratamiento.

2.2 Sialorrea crónica

XEOMIN se inyecta en las glándulas parótida y submandibular en ambos lados (es decir, 4 puntos de inyección por sesión de tratamiento). La dosis inicial total recomendada es 100 unidades por sesión de tratamiento. La dosis se divide en una proporción de 3:2 entre las glándulas parótida y submandibular (tabla 1).

Ilustración 1: Glándulas para inyección en sialorrea crónica



M = masetero

Utilice las siguientes pautas para localizar las glándulas salivales utilizando marcas anatómicas:

- 1) Para inyectar la glándula **parótida**, encuentre el punto medio en la línea que conecta el trago y el ángulo de la mandíbula (sitio A y B respectivamente, ilustración 1) aproximadamente a la altura del lóbulo de la oreja. Administre la inyección a un dedo antes de este punto (estrella 1, ilustración 1).
- 2) Para inyectar la glándula **submandibular**, encuentre el punto medio entre el ángulo de la mandíbula y la punta de la barbilla (Punto B y C, respectivamente, ilustración 1). Administre la inyección a un dedo central de la superficie interior de la mandíbula en este punto (estrella 2, ilustración 1).

Tabla 1: Dosis por glándula para el tratamiento de sialorrea crónica

Glándula(s)	Unidades por lado	Total
Glándula(s) parótida(s)	30 unidades	60 unidades
Glándula(s) submandibular(es)	20 unidades	40 unidades
Ambas glándulas	50 unidades	100 unidades

La concentración utilizada en el ensayo clínico después de la reconstitución es de 5 unidades/0,1 mL. El plazo para repetir el tratamiento se debe determinar según las necesidades clínicas reales del paciente individual, y no antes de cada 16 semanas.

2.3 Espasticidad de las extremidades superiores

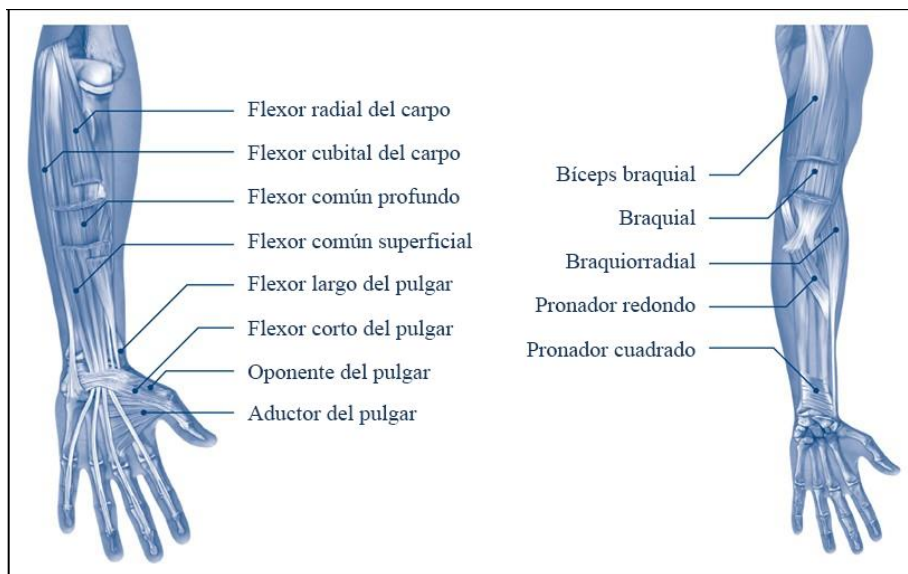
Espasticidad de las extremidades superiores en pacientes adultos

La dosis, la frecuencia y la cantidad de puntos de inyección se deben adaptar al paciente individual según el tamaño, la cantidad y la ubicación de los músculos a tratar, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente a tratamientos previos, y los antecedentes de efectos adversos a XEOMIN. La frecuencia de tratamientos con XEOMIN no debe ser antes de cada 12 semanas. Para pacientes que no han sido tratados con una toxina botulínica previamente, la dosis inicial debe empezar en el extremo inferior del rango de dosis recomendado y ajustarse según sea necesario clínicamente. La mayoría de los pacientes en los ensayos clínicos repitieron el tratamiento entre las 12 y las 14 semanas.

Tabla 2: Dosis de XEOMIN por músculo para el tratamiento de espasticidad de las extremidades superiores en adultos

Patrón clínico <i>Músculo</i>	Unidades (rango)	Cantidad de puntos de inyección por músculo
Puño cerrado		
<i>Flexor común superficial</i>	25 unidades-100 unidades	2
<i>Flexor común profundo</i>	25 unidades-100 unidades	2
Muñeca flexionada		
<i>Flexor radial del carpo</i>	25 unidades-100 unidades	1-2
<i>Flexor cubital del carpo</i>	20 unidades-100 unidades	1-2
Codo flexionado		
<i>Braquiorradial</i>	25 unidades-100 unidades	1-3
<i>Bíceps</i>	50 unidades-200 unidades	1-4
<i>Braquial</i>	25 unidades-100 unidades	1-2
Pronación del antebrazo		
<i>Pronador cuadrado</i>	10 unidades-50 unidades	1
<i>Pronador redondo</i>	25 unidades-75 unidades	1-2
Pulgar en gatillo		
<i>Flexor largo del pulgar</i>	10 unidades-50 unidades	1
<i>Aductor del pulgar</i>	5 unidades-30 unidades	1
<i>Flexor corto del pulgar/oponente del pulgar</i>	5 unidades-30 unidades	1

Ilustración 2: Músculos involucrados en la espasticidad de las extremidades superiores en adultos



Espasticidad de las extremidades superiores en pacientes pediátricos, excluyendo espasticidad causada por parálisis cerebral

La dosis exacta, la frecuencia y la cantidad de puntos de inyección se deben adaptar al paciente individual según el tamaño, la cantidad y la ubicación de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad y la presencia de debilidad muscular local.

La dosis recomendada máxima es de 8 unidades/kg, divididas entre los músculos afectados, hasta una dosis máxima de 200 unidades por extremidad superior. Si se tratan ambas extremidades superiores, la dosis total de XEOMIN no debe exceder las 16 unidades/kg, hasta un máximo de 400 unidades.

En función de la dosis seleccionada, se recomienda una solución reconstituida de una concentración entre 1,25 unidades/0,1 mL y 5 unidades/0,1 mL (*ver Dosis y administración [2.7]*). El plazo para repetir el tratamiento se debe determinar según las necesidades clínicas del paciente; la frecuencia de repetición de tratamientos no debe ser antes de cada 12 semanas. La mayoría de los pacientes en los ensayos clínicos repitieron el tratamiento entre las 12 y las 16 semanas.

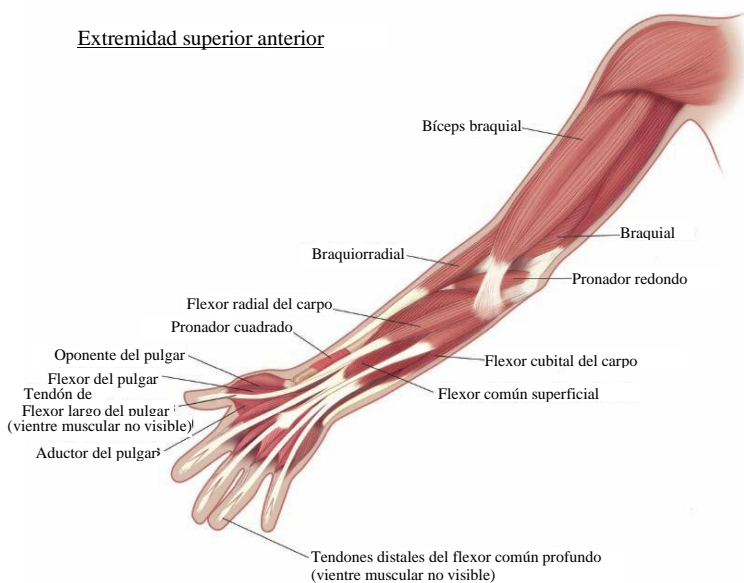
La tabla 3 incluye los rangos de dosis recomendadas para el tratamiento de los patrones clínicos de codo flexionado, muñeca flexionada, antebrazo pronado, puño cerrado y pulgar en gatillo.

Tabla 3: Dosis de XEOMIN por músculo para el tratamiento de espasticidad de las extremidades superiores en pacientes pediátricos, excluyendo la espasticidad causada por parálisis cerebral

Patrón clínico <i>Músculo</i>	Dosis		Cantidad de puntos de inyección por músculo
	Rango (Unidades/kg)	Máximo (Unidades)	
Codo flexionado			
<i>Braquiorradial</i>	1-2	50	1-2
<i>Bíceps</i>	2-3	75	1-3
<i>Braquial</i>	1-2	50	1-2
Muñeca flexionada			
<i>Flexor radial del carpo</i>	1	25	1
<i>Flexor cubital del carpo</i>	1	25	1
Pronación del antebrazo			
<i>Pronador cuadrado</i>	0,5	12,5	2
<i>Pronador redondo</i>	1-2	50	1
Puño cerrado			
<i>Flexor común superficial</i>	1	25	1
<i>Flexor común profundo</i>	1	25	1
Pulgar en gatillo			
<i>Flexor largo del pulgar</i>	1	25	1
<i>Aductor del pulgar</i>	0,5	12,5	1
<i>Flexor corto del pulgar/oponente del pulgar</i>	0,5	12,5	1

Ilustración 3: Músculos inyectados por espasticidad de las extremidades superiores en pacientes pediátricos

Extremidad superior anterior



2.4 Distonía cervical

La dosis inicial total recomendada de XEOMIN para distonía cervical es 120 unidades. En un estudio controlado por placebo utilizando dosis iniciales de XEOMIN de 120 unidades y 240 unidades, no se demostró una diferencia significativa en eficacia entre las dosis (*ver Ensayos clínicos [14.3]*). En el caso de pacientes que recibieron tratamiento previamente, se debe tomar en cuenta la dosis pasada, la respuesta al tratamiento, la duración del efecto y los antecedentes de efectos adversos para determinar la dosis de XEOMIN.

En el tratamiento de distonía cervical, XEOMIN suele inyectarse en el músculo esternocleidomastoideo, el angular del omóplato, el esplenio de la cabeza, el escaleno o el trapecio. Esta lista no es exhaustiva, ya que cualquiera de los músculos responsables de controlar la posición de la cabeza puede requerir tratamiento (*ver Ensayos clínicos [14.3]*). Se debe individualizar la dosis y la cantidad de puntos de inyección en cada músculo tratado en función de la cantidad y la ubicación de los músculos a tratar, el grado de espasticidad/distonía, la masa muscular, el peso corporal y la respuesta a cualquier inyección previa de toxina botulínica.

La frecuencia con la que se repiten los tratamientos de XEOMIN se debe determinar en base a la respuesta clínica, pero, en general, no debe ser más frecuente que cada 12 semanas (*ver Ensayos clínicos [14.3]*).

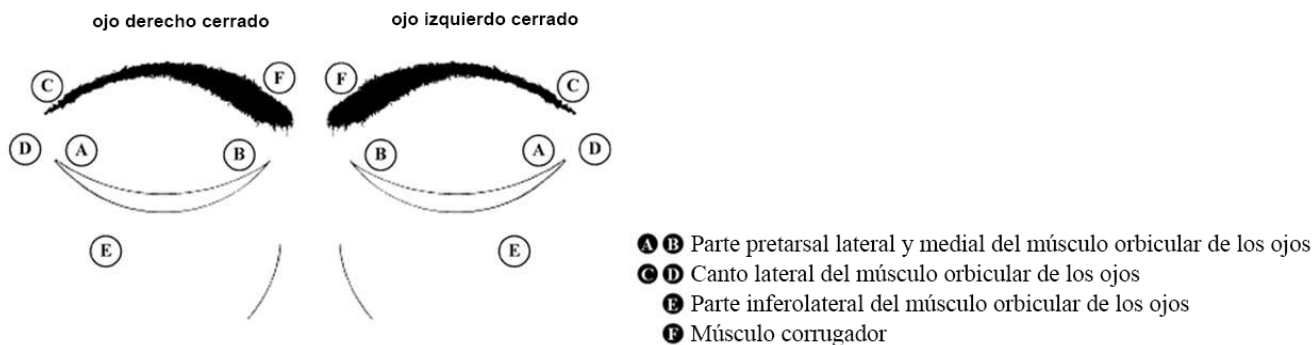
2.5 Blefaroespasmos

En pacientes sin tratamiento previo, la dosis inicial total recomendada de XEOMIN es de 50 unidades (25 unidades por ojo). En el caso de pacientes que recibieron tratamiento previamente con toxina botulínica A, se debe tomar en cuenta la dosis pasada, la respuesta al tratamiento, la duración del efecto y los antecedentes de efectos adversos para determinar la dosis de XEOMIN.

La dosis total de XEOMIN no debe exceder las 100 unidades por sesión de tratamiento (50 unidades por ojo).

XEOMIN se inyecta en las partes lateral y medial del músculo orbicular de los ojos del párpado superior; el canto lateral y la parte lateral del músculo orbicular de los ojos del párpado inferior; y el músculo corrugador de ser necesario (*ver ilustración 4*). La cantidad y la ubicación de las inyecciones pueden cambiarse en respuesta a reacciones adversas o según la respuesta del paciente al tratamiento, pero la dosis total no debe exceder 50 unidades por ojo.

Ilustración 4: Puntos de inyección para blefaroespasmos



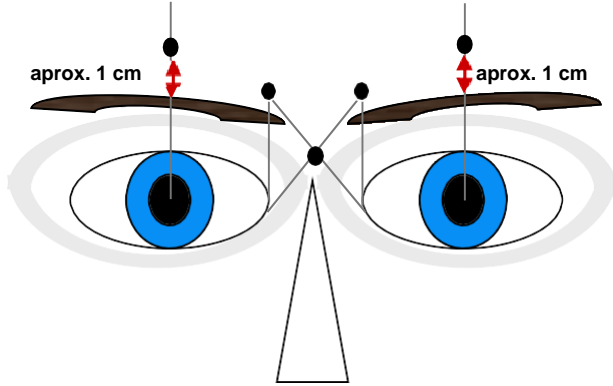
La frecuencia con la que se repiten los tratamientos de XEOMIN se debe determinar en base a la respuesta clínica, pero, en general, no debe ser más frecuente que cada 12 semanas (*ver Ensayos clínicos [14.4]*).

2.6 Líneas glabellares

La dosis total recomendada de XEOMIN es 20 unidades por sesión de tratamiento, divididas en cinco inyecciones intramusculares iguales de 4 unidades cada una. Los puntos de inyección son: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo prócer.

No se debe repetir el tratamiento con XEOMIN con más frecuencia que cada tres meses.

Ilustración 5: Puntos de inyección para líneas glabellares



2.7 Técnica de preparación y reconstitución

Antes de la inyección, reconstituya cada vial de XEOMIN con una inyección estéril de cloruro sódico al 0,9 % libre de conservantes, USP (ver *Formas de dosificación y fortalezas* [3]). Se recomienda una aguja de bisel corto de calibre 20-27 para la reconstitución. Extraiga una cantidad apropiada de inyección de cloruro sódico al 0,9 % libre de conservantes, USP, hacia una jeringa (ver tabla 4). Limpie la porción expuesta del tapón de goma del vial con alcohol (70 %) antes de insertar la aguja. Después de la inserción vertical de la aguja a través del tapón de goma, el vacío extraerá la solución salina a un vial. Inyecte con cuidado la solución salina restante al vial para evitar que se forme espuma. Si el vacío no extrae la solución salina al vial, XEOMIN debe ser descartado. Quite la jeringa del vial y mezcle XEOMIN con la solución salina girando e invirtiendo/dando vuelta el vial con cuidado: evite agitar vigorosamente. XEOMIN reconstituido es una solución transparente, incolora y libre de partículas. XEOMIN no debe usarse si la solución reconstituida tiene un aspecto turbio o contiene materia granulada o particulada.

Después de la reconstitución, XEOMIN debe usarse para una sola sesión de inyección y para un solo paciente. La solución reconstituida de XEOMIN debe administrarse dentro de las 24 horas después de la dilución. Durante este periodo de tiempo, el XEOMIN reconstituido no utilizado se puede almacenar en el envase original en un refrigerador de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) por hasta 24 horas hasta el momento de uso. Los viales de XEOMIN son solo para dosis únicas. Descarte cualquier porción no utilizada.

Los volúmenes de reconstitución para la dilución de XEOMIN se indican en la tabla 4.

Tabla 4: Volúmenes de diluyente para la reconstitución de XEOMIN

Volumen de inyección de cloruro sódico al 0,9% libre de conservantes, USP	Vial de 50 unidades: Dosis resultante en unidades cada 0,1 mL	Vial de 100 unidades: Dosis resultante en unidades cada 0,1 mL	Vial de 200 unidades: Dosis resultante en unidades cada 0,1 mL
0,25 mL	20 unidades	-	-
0,5 mL	10 unidades	20 unidades	40 unidades
1 mL	5 unidades	10 unidades	20 unidades
1,25 mL	4 unidades	8 unidades	16 unidades
2 mL	2,5 unidades	5 unidades	10 unidades
2,5 mL	2 unidades	4 unidades	8 unidades
4 mL	1,25 unidades	2,5 unidades	5 unidades
5 mL	1 unidad	2 unidades	4 unidades
8 mL*	-	1,25 unidades	2,5 unidades
16 mL†	-	-	1,25 unidades

* Al utilizar 8 mL de diluyente para un vial de 100 o 200 unidades de XEOMIN, complete los siguientes pasos:

1. Reconstituya un vial de XEOMIN de 100 o 200 unidades con 4 mL de inyección de cloruro sódico al 0,9 % libre de conservantes, USP, siguiendo las instrucciones mencionadas anteriormente.
2. Retire 4 mL de inyección de cloruro sódico al 0,9 % libre de conservantes, USP, hacia una jeringa de tamaño adecuado para 8 mL en total.
3. Con la misma jeringa, extraiga los 4 mL de la solución de XEOMIN del vial reconstituido y mézclela suavemente.

† Al utilizar 16 mL de diluyente para un vial de 200 unidades de XEOMIN, complete los siguientes pasos:

1. Reconstituya un vial de XEOMIN de 200 unidades con 4 mL de inyección de cloruro sódico al 0,9 % libre de conservantes, USP, siguiendo las instrucciones mencionadas anteriormente.
2. Retire 12 mL de inyección de cloruro sódico al 0,9 % libre de conservantes, USP, hacia una jeringa de tamaño adecuado para 16 mL en total.
3. Con la misma jeringa, extraiga los 4 mL de la solución de XEOMIN del vial reconstituido y mézclela suavemente.

2.8 Administración

XEOMIN reconstituido está indicado únicamente para inyección intramuscular o intraglandular en las glándulas salivales.

Si se marcan los puntos de inyección propuestos con un bolígrafo, el producto no debe inyectarse a través de las marcas del bolígrafo, ya que puede ocurrir un efecto de tatuaje permanente.

Para inyecciones intramusculares, la cantidad de puntos de inyección depende del tamaño del músculo a tratar y el volumen de XEOMIN reconstituido inyectado.

XEOMIN debe ser inyectado con cuidado si se inyecta en puntos cerca de estructuras sensibles, como la arteria carótida, ápice de los pulmones, y esófago. Antes de administrar XEOMIN, el médico debe familiarizarse con la anatomía del paciente y cualquier alteración anatómica, p. ej., debido a procedimientos quirúrgicos previos.

Sialorrea crónica

Se debe usar una aguja estéril (p. ej. de calibre 27-30 [0,30-0,40 mm de diámetro], 12,5 mm de largo) para la administración intraglandular salival para el tratamiento de sialorrea crónica.

Las glándulas salivales pueden ubicarse utilizando imágenes de ultrasonido o marcas anatómicas de superficie (*ver Dosis y administración [2.2]*).

Espasticidad de las extremidades superiores

Espasticidad de las extremidades superiores en pacientes adultos

Se debe usar una aguja estéril (p. ej., calibre 26 (0,45 mm de diámetro), 37 mm de largo para músculos superficiales; o calibre 22 (0,70 mm de diámetro), 75 mm de largo para musculatura más profunda) para la administración intramuscular en el tratamiento de espasticidad de las extremidades superiores en adultos.

Se recomienda ubicar los músculos involucrados con técnicas de electromiografía, estimulación nerviosa o ultrasonido.

Espasticidad de las extremidades superiores en pacientes pediátricos, excluyendo espasticidad causada por parálisis cerebral

Se debe usar una aguja estéril (p. ej., calibre 30 (0,30 mm de diámetro), 25 mm de largo para músculos superficiales; o calibre 27 (0,40 mm de diámetro), 37 mm de largo para musculatura más profunda) para la administración intramuscular en el tratamiento de espasticidad de las extremidades superiores en pacientes pediátricos.

Se recomienda ubicar los músculos involucrados con técnicas como electromiografía, estimulación nerviosa o ultrasonido.

Distonía cervical

Se debe usar una aguja estéril (p. ej., calibre 26 (0,45 mm de diámetro), 37 mm de largo para músculos superficiales; o calibre 22 (0,70 mm de diámetro), 75 mm de largo para musculatura más profunda) para la administración intramuscular en el tratamiento de distonía cervical.

La ubicación de los músculos involucrados con técnicas de electromiografía o estimulación nerviosa puede ser útil.

Blefaroespasmio

Se debe usar una aguja estéril (p. ej., calibre 30 [0,40 mm de diámetro], 12,5 mm de largo) para la administración intramuscular en el tratamiento de blefaroespasmio.

Líneas glabellares

Se debe usar una aguja estéril (p. ej., calibre 30-33 [0,3-0,2 mm de diámetro], 13 mm de largo) para la administración intramuscular en el tratamiento de líneas glabellares.

2.9 Control para evaluar la eficacia

La primera aparición de efectos de XEOMIN en promedio ocurre dentro de los siete días después de la inyección. La duración típica del efecto de cada tratamiento es de hasta 12-16 semanas; sin embargo, el efecto puede durar más o menos en pacientes individuales.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y FORTALEZAS

Para inyección: 50 unidades, 100 unidades o 200 unidades de polvo liofilizado en un vial de dosis única para la reconstitución únicamente con una inyección de cloruro sódico al 0,9 % libre de conservantes, USP.

4 CONTRAINDICACIONES

XEOMIN está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida a cualquier producto con toxina botulínica o a cualquiera de los componentes de la fórmula (*ver Advertencias y precauciones [5.3] y Descripción [11]*).
- Infección en los puntos de inyección propuestos, ya que puede llevar a una infección local grave o a una infección diseminada.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Propagación del efecto de la toxina

Datos de seguridad poscomercialización de XEOMIN y otras toxinas botulínicas aprobadas sugieren que los efectos de la toxina botulínica pueden, en algunos casos, ser observados más allá del punto de inyección local. Los síntomas concuerdan con el mecanismo de acción de la toxina botulínica y pueden incluir astenia, debilidad muscular generalizada, diplopía, visión borrosa, ptosis, disfagia, disfonía, disartria, incontinencia urinaria y dificultades para respirar. Se han informado estos síntomas desde horas hasta semanas después de la inyección. Las dificultades para deglutir y respirar pueden ser potencialmente mortales y ha habido informes de muertes relacionadas con la propagación de los efectos de la toxina. El riesgo de padecer síntomas es probablemente mayor en niños tratados por espasticidad, pero pueden ocurrir síntomas en adultos tratados por espasticidad y otras condiciones y, en particular, en aquellos pacientes que tienen enfermedades subyacentes que podrían predisponerlos a estos síntomas. En usos no aprobados, incluyendo la espasticidad de las extremidades inferiores en niños, y en indicaciones aprobadas, se han informado síntomas que concuerdan con la propagación de efectos de la toxina con dosis similares a o más bajas que las dosis utilizadas para tratar distonía cervical.

Debe procurarse que los pacientes o cuidadores busquen atención médica inmediata si ocurren trastornos para deglutir, hablar o respirar.

5.2 Falta de intercambiabilidad entre productos con toxina botulínica

Las unidades de potencia de XEOMIN son específicas a la preparación y al método de ensayo utilizado. No son intercambiables con otras preparaciones de productos con toxina botulínica y, por lo tanto, las unidades de actividad biológica de XEOMIN no se pueden comparar con o convertir a unidades de ningún otro producto con toxina botulínica evaluados con algún otro método de ensayo específico (*ver Descripción [11]*).

5.3 Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad graves a productos con toxina botulínica. Las reacciones de hipersensibilidad incluyen anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria, edema de tejido blando y disnea. Si ocurren reacciones de hipersensibilidad graves o inmediatas, interrumpa las inyecciones futuras de XEOMIN y establezca el tratamiento médico adecuado inmediatamente. El uso de XEOMIN en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier neurotoxina botulínica o a cualquiera de los excipientes (albúmina humana, sacarosa) puede conducir a una reacción alérgica potencialmente mortal (*ver Contraindicaciones [4]*).

5.4 Disfagia y dificultades para respirar

El tratamiento con XEOMIN y otros productos con toxina botulínica pueden provocar dificultades para deglutir o respirar. Los pacientes con dificultades preexistentes para deglutir o respirar pueden ser más susceptibles a estas complicaciones. En la mayoría de los casos, esto es una consecuencia de la debilitación de los músculos en la zona de inyección que están involucrados en la respiración o la deglución. Cuando ocurren efectos a distancia, pueden verse afectados músculos respiratorios adicionales (*ver Advertencias y precauciones [5.1]*).

Se han reportado muertes debido a una complicación de disfagia grave después de tratamientos con toxina botulínica. La disfagia puede persistir por varios meses, y puede requerir el uso de una sonda de alimentación para mantener la nutrición y la hidratación adecuadas. La aspiración puede resultar de disfagia grave y es un riesgo especial al tratar pacientes para quienes la función de deglución o respiratoria ya está comprometida.

El tratamiento de distonía cervical con toxinas botulínicas puede debilitar los músculos del cuello que funcionan como músculos accesorios de la respiración. Esto puede provocar una pérdida crítica de la capacidad para respirar en pacientes con trastornos respiratorios que pueden haberse vuelto dependientes de estos músculos accesorios. Ha habido reportes poscomercialización de dificultades respiratorias graves, incluyendo insuficiencia respiratoria, en pacientes con distonía cervical tratados con productos con toxina botulínica.

Se ha reportado que los pacientes con menos masa muscular en el cuello que requieren inyecciones bilaterales en los músculos esternocleidomastoideos tienen un riesgo mayor de padecer disfagia. En general, limitar la dosis inyectada al músculo esternocleidomastoideo puede disminuir la ocurrencia de la disfagia.

Los pacientes tratados con toxina botulínica pueden requerir atención médica inmediata si desarrollan problemas para deglutir, hablar o trastornos respiratorios. Estas reacciones pueden ocurrir dentro de horas o hasta semanas después de la inyección con toxina botulínica (*ver Advertencias y precauciones [5.1] y Reacciones adversas [6.1]*).

Los pacientes con trastornos neuromusculares con enfermedades neuropáticas periféricas motoras, esclerosis lateral amiotrófica o trastornos de la unión neuromuscular (p. ej. miastenia grave o síndrome de Lambert-Eaton) pueden tener un riesgo mayor de padecer disfagia grave y compromiso respiratorio con dosis típicas de XEOMIN.

5.5 Exposición corneal, úlcera corneal y ectropión en pacientes tratados por blefaroespasma

La reducción de parpadeo debido a la inyección de productos con toxina botulínica en el músculo orbicular puede llevar a exposición corneal, defecto epitelial persistente y ulceración corneal, especialmente en pacientes con trastornos del nervio VII. Como los pacientes con cirugía ocular previa pueden tener sensación corneal reducida, evalúe cuidadosamente la sensación antes del tratamiento. Se debe utilizar un tratamiento vigoroso de cualquier defecto epitelial corneal. Esto puede requerir gotas protectoras, pomadas, lentes de contacto blandos o cerrar el ojo mediante un parche o por otros medios. Debido a sus efectos anticolinérgicos, XEOMIN debe usarse con precaución en pacientes en riesgo de desarrollar glaucoma de ángulo cerrado. Para reducir el riesgo de ectropión, XEOMIN no debe inyectarse en la zona media del párpado inferior.

La equimosis ocurre con facilidad en los tejidos blandos del párpado. La presión suave inmediata en el punto de inyección puede limitar el tamaño.

5.6 Riesgo de ptosis en pacientes tratados por líneas glabellares

No exceda la dosis recomendada y la frecuencia de administración de XEOMIN.

Para reducir la complicación de ptosis, se deben seguir los pasos a continuación:

- Evitar inyectar cerca del músculo elevador del párpado superior, en particular en pacientes con complejos más grandes del músculo depresor de las cejas.
- Las inyecciones en el corrugador deben administrarse al menos 1 cm arriba de la cresta supraorbitaria ósea.

5.7 Albúmina humana y transmisión de enfermedades virales

Este producto contiene albúmina, un derivado de la sangre humana. En función de los procesos efectivos de evaluación del donante y fabricación de producto, el producto conlleva un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales y de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ). Existe un riesgo teórico de transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), pero si el riesgo realmente existe, el riesgo de transmisión también sería considerado extremadamente remoto. Nunca se han identificado casos de transmisión de enfermedades virales, ECJ o vECJ con respecto a la albúmina con licencia o albúmina en otros productos con licencia.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas a XEOMIN a continuación se examinan en más detalle en otras secciones del prospecto:

- Propagación de efectos de la toxina (*ver Advertencias y precauciones [5.1]*)
- Falta de intercambiabilidad entre productos con toxina botulínica (*ver Advertencias y precauciones [5.2]*)
- Reacciones de hipersensibilidad (*ver Advertencias y precauciones [5.3]*)
- Disfagia y dificultades para respirar (*ver Advertencias y precauciones [5.4]*)
- Exposición corneal, úlcera corneal y ectropión en pacientes tratados con XEOMIN por blefaroespasma (*ver Advertencias y precauciones [5.5]*)
- Riesgo de ptosis en pacientes tratados por líneas glabellares (*ver Advertencias y precauciones [5.6]*)
- Albúmina humana y transmisión de enfermedades virales (*ver Advertencias y precauciones [5.7]*)

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con tasas en ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Sialorrea crónica

La tabla 5 enumera las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 3\%$ de los pacientes tratados con XEOMIN en la fase de doble ciego, controlada por placebo del estudio en pacientes con sialorrea crónica (*ver Ensayos clínicos [14.1]*). Las reacciones adversas más comunes ($\geq 4\%$) fueron extracción dental, sequedad bucal, diarrea e hipertensión. En la parte controlada de este estudio, 74 pacientes recibieron 100 unidades de XEOMIN y 36 pacientes recibieron un placebo. Los pacientes tratados con XEOMIN tenían entre 21 y 80 años (media de 65 años), y eran en su mayoría hombres (71 %) y blancos (99,5 %).

Tabla 5: Reacciones adversas ($\geq 3\%$) y más para XEOMIN que para el placebo: Fase de doble ciego del ensayo de sialorrea crónica controlado por placebo

Reacción adversa	100 unidades de XEOMIN (N = 74) %	Placebo (N = 36) %
Extracción dental	5	0
Sequedad bucal	4	0
Diarrea	4	3
Hipertensión	4	3
Caída	3	0
Bronquitis	3	0
Disfonía	3	0
Dolor de espalda	3	0
Ojo seco	3	0

Espasticidad de las extremidades superiores

Espasticidad de las extremidades superiores en pacientes adultos

La tabla 6 enumera las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con XEOMIN en dos estudios controlados por placebo en pacientes adultos con espasticidad de las extremidades superiores. Estudio 1 y Estudio 2 fueron ensayos doble ciego, controlados por placebo con una extensión abierta (*ver Ensayos clínicos [14.2]*). En la parte controlada de estos estudios, 283 pacientes recibieron ≥ 120 unidades a 400 unidades de XEOMIN, de los cuales 217 pacientes

recibieron al menos 400 unidades de XEOMIN y 182 pacientes recibieron un placebo. Los pacientes tratados con XEOMIN tenían entre 20 y 79 años (media de 56 años), y eran en su mayoría hombres (58 %) y blancos (84 %).

Tabla 6: Reacciones adversas (≥ 2 %) y más para XEOMIN que para el placebo: Fase de doble ciego de Estudio 1 y Estudio 2 controlados por placebo de Espasticidad de las extremidades superiores en adultos

Reacción adversa	400 unidades de XEOMIN (N = 217) %	Placebo (N = 182) %
Convulsión	3	0
Nasofaringitis	2	0
Sequedad bucal	2	1
Infección de las vías respiratorias altas	2	1

Espasticidad de las extremidades superiores en pacientes pediátricos

La tabla 7 enumera las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 2 % de los pacientes tratados con XEOMIN en Estudio 1 en pacientes pediátricos mayores de 2 años con espasticidad de las extremidades superiores. En la porción controlada de Estudio 1, 350 pacientes fueron asignados al azar a una de las tres dosis de XEOMIN: 87 recibieron 2 unidades/kg por extremidad superior afectada, 87 recibieron 6 unidades/kg por extremidad superior afectada y 176 recibieron 8 unidades/kg por extremidad superior afectada (*ver Ensayos Clínicos [14.2]*). Los pacientes tratados con XEOMIN tenían entre 2 y 17 años (media de edad 7 años), 63 % eran hombres y el 90 % de los pacientes eran blancos.

No se observó una relación entre aumento de dosis y aumento de la ocurrencia de reacciones adversas. Las reacciones adversas más comunes (≥ 3 % de los pacientes tratados con XEOMIN) con la dosis de XEOMIN recomendada (8 unidades/kg) fueron nasofaringitis y bronquitis.

Tabla 7: Reacciones adversas (≥ 2 %) en pacientes tratados con 2 unidades/kg u 8 unidades/kg de XEOMIN: Fase de doble ciego de Estudio 1 de Espasticidad de las extremidades superiores en pacientes pediátricos

Reacciones adversas	XEOMIN 2 unidades/kg N=87 %	XEOMIN 8 unidades/kg N=176 %
Infecciones e infestaciones		
Nasofaringitis	6	3
Bronquitis		
Faringoamigdalitis ¹	2	3
Infección de las vías respiratorias altas	2	2
Infección viral de las vías respiratorias	2	2
	1	2
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento		
Caída	0	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor en extremidad	0	2

¹Incluye faringoamigdalitis, faringitis y amigdalitis

Distonía cervical

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a una dosis intramuscular única de XEOMIN en un ensayo de Fase 3 controlado por placebo en pacientes con distonía cervical (*ver Ensayos clínicos [14.3]*). En este estudio, 159 pacientes recibieron XEOMIN (78 fueron elegidos al azar para recibir una dosis total de 120 unidades, y 81 fueron elegidos al azar para recibir una dosis total de 240 unidades). Los pacientes tratados con XEOMIN tenían entre 18 y 79 años (media de 53 años), y eran en su mayoría mujeres (66 %) y caucásicos (91 %). Al inicio del estudio, aproximadamente el 25 % tenían distonía cervical leve, 50 % moderada y 25 % grave. Aproximadamente el 61 % de los pacientes tratados con XEOMIN habían recibido otro producto con toxina botulínica tipo A previamente. La tabla 8 enumera las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 5 % de los pacientes tratados con XEOMIN (en cualquier grupo de tratamiento) y que fueron superiores al placebo.

Tabla 8: Reacciones adversas (≥ 5 %) y más para XEOMIN que para el placebo: Fase de doble ciego del ensayo de Distonía cervical controlado por placebo

Reacción adversa	120 unidades de XEOMIN (N=77) %	240 unidades de XEOMIN (N=82) %	Placebo (N=74) %
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	23	32	11
Dolor de cuello	7	15	4
Debilidad muscular	7	11	1
Dolor musculoesquelético	7	4	1
Trastornos gastrointestinales	18	24	4
Disfagia	13	18	3
Trastornos del sistema nervioso	16	17	7
Trastornos generales y condiciones del punto de administración	16	11	11
Dolor en el punto de inyección	9	4	7
Infecciones e infestaciones	14	13	11
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	13	10	3

Blefaroespasmos

Estudio 1 fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo que solo incluyó pacientes sin tratamiento previo (*ver Ensayos clínicos [14.3]*). En la parte controlada de este estudio, 22 pacientes recibieron 25 unidades de XEOMIN, 19 pacientes recibieron 50 unidades y 20 pacientes recibieron un placebo. Los pacientes tratados con XEOMIN tenían entre 23 y 78 años (media de 55 años). El 59 % de los pacientes fueron mujeres, 77 % fueron asiáticos y 23 % blancos. Ningún paciente se retiró de manera prematura debido a un efecto adverso. La tabla 9 enumera las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 6 % de los pacientes tratados con XEOMIN y que fueron superiores al placebo.

Tabla 9: Reacciones adversas ($\geq 6\%$) y más para XEOMIN que para el placebo: Fase de doble ciego del ensayo de blefaroespasma controlado por placebo Estudio 1

Reacción adversa	50 unidades de XEOMIN (N=19) %	Placebo (N=20) %
Trastornos oculares	21	10
Ptosis del párpado	16	0

Estudio 2 fue un ensayo doble ciego, controlado por placebo, con dosis flexibles, con un periodo de extensión abierto (OLEX). El estudio incluyó solo pacientes tratados previamente con onabotulinumtoxinA (Botox) (*ver Ensayos clínicos [14.4]*). En la parte controlada de este estudio, 74 pacientes recibieron una dosis media de XEOMIN de 33 unidades por ojo (mínimo 10 unidades, máximo 50 unidades). Los pacientes tratados con XEOMIN tenían entre 22 y 79 años (media de edad 62), y eran en su mayoría mujeres (65 %) y caucásicos (60 %). La tabla 10 enumera las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con XEOMIN y que fueron superiores al placebo.

Tabla 10: Reacciones adversas ($\geq 5\%$) y más para XEOMIN que para el placebo: Fase de doble ciego del ensayo de blefaroespasma controlado por placebo Estudio 2

Reacción adversa	XEOMIN (N=74) %	Placebo (N=34) %
Trastornos oculares	38	21
Ptosis del párpado	19	9
Ojo seco	16	12
Discapacidad visual*	12	6
Trastornos gastrointestinales	30	15
Sequedad bucal	16	3
Diarrea	8	0
Infecciones e infestaciones	20	15
Nasofaringitis	5	3
Infección de las vías respiratorias	5	3
Trastornos del sistema nervioso	14	9
Cefalea	7	3
Trastornos generales y condiciones del punto de administración	11	9
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	11	3
Disnea	5	3

*incluyendo visión borrosa

Líneas glabellares

En tres ensayos controlados por placebo en 803 sujetos con líneas glabellares, 535 sujetos recibieron una dosis única de 20 unidades de XEOMIN y 268 recibieron un placebo. Los sujetos tratados con XEOMIN tenían entre 24 y 74 años y eran en su mayoría mujeres (88 %). Las reacciones adversas más frecuentes en sujetos tratados con XEOMIN fueron: cefalea (5 %), parálisis facial (0,7 %), hematoma en el punto de inyección (0,6 %) y edema del párpado (0,4 %). Ocurrieron cuatro efectos adversos graves en dos sujetos tratados con placebo. Seis sujetos tratados con XEOMIN experimentaron seis efectos adversos graves. Todos los efectos adversos graves fueron evaluados como no relacionados al fármaco del estudio.

Las reacciones adversas a continuación reflejan la exposición a XEOMIN con líneas glabellares en estudios controlados por placebo. Las reacciones adversas son eventos adversos en los cuales hay algún fundamento para creer que existe una relación causal entre el fármaco y la ocurrencia del efecto adverso.

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con tasas en ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Tabla 11: Reacciones adversas en ensayos controlados por placebo de líneas glabellares

Reacción adversa	XEOMIN (N=535) %	Placebo (N=268) %
Trastornos del sistema nervioso	6	2
Cefalea	5	2
Parálisis facial (ptosis de ceja)	0,7	0
Trastornos generales y condiciones del punto de administración	0,9	0,7
Hematoma en el punto de inyección	0,6	0
Dolor en el punto de inyección	0,2	0
Dolor facial	0,2	0
Hinchazón en el punto de inyección	0	0,4
Sensación de presión	0	0,4
Trastornos oculares	0,9	0
Edema del párpado	0,4	0
Blefaroespasma	0,2	0
Trastorno ocular	0,2	0
Ptosis del párpado	0,2	0

En ensayos abiertos, de dosis múltiples, se reportaron reacciones adversas para 105 de los 800 sujetos (13 %). La reacción adversa más común fue cefalea, informada en el 7 % de los sujetos, seguida de hematoma en el punto de inyección (1 %). Las reacciones adversas reportadas en menos del 1 % de los sujetos fueron: parálisis facial (ptosis de ceja), trastorno muscular (elevación de la ceja), dolor en el punto de inyección y edema del párpado.

6.2 Inmunogenicidad

Como sucede con todas las proteínas terapéuticas, hay un potencial de inmunogenicidad.

La detección de formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de reacción positiva a anticuerpos (incluyendo los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse influida por varios factores incluyendo la metodología del ensayo, manejo de muestras, momento de colección de muestras, medicamentos concomitantes y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios u otros productos con toxina botulínica A puede ser errónea.

De los 2397 pacientes tratados con XEOMIN en ensayos clínicos (*ver Ensayos Clínicos [14]*), 9 (0,4 %) de los pacientes tuvieron un resultado positivo con respecto a anticuerpos neutralizantes después del tratamiento, de los cuales el estado de anticuerpos al inicio era desconocido, y 4 (0,2 %) pacientes adicionales desarrollaron anticuerpos neutralizantes después del tratamiento. Ningún paciente demostró una falta secundaria de respuesta al tratamiento debido a anticuerpos neutralizantes.

Sialorrea crónica

De los 180 pacientes tratados con XEOMIN en la fase principal y en el periodo de extensión del ensayo clínico de sialorrea crónica (*ver Ensayos clínicos [14.1]*), 1 (0,6 %) paciente resultó positivo para anticuerpos neutralizantes después del tratamiento. El paciente tenía un estado de anticuerpos desconocido al inicio, y no había recibido un tratamiento de toxina botulínica en los 12 meses previos a inscribirse en el estudio. Ningún paciente demostró una falta secundaria de respuesta al tratamiento debido a anticuerpos neutralizantes.

Espasticidad de las extremidades superiores

Espasticidad de las extremidades superiores en pacientes adultos

De los 456 pacientes tratados con XEOMIN en la fase principal y el periodo de extensión abierto del ensayo clínico de espasticidad de las extremidades superiores en adultos (Estudio 1 y Estudio 2) (*ver Ensayos Clínicos [14.2]*), 4 pacientes tuvieron un resultado positivo con respecto a anticuerpos neutralizantes al inicio y 2 (0,4 %) pacientes adicionales (con estado de anticuerpos desconocido al inicio) dieron resultado positivo después del tratamiento. Ninguno de los dos pacientes había recibido un tratamiento de toxina botulínica en los 12 meses previos a inscribirse en el estudio. Ningún paciente demostró una falta secundaria de respuesta al tratamiento debido a anticuerpos neutralizantes.

Espasticidad de las extremidades superiores en pacientes pediátricos

De los 907 pacientes tratados con XEOMIN en ensayos clínicos para el tratamiento de espasticidad en pacientes pediátricos (*ver Ensayos Clínicos [14.2]*), 7 pacientes tuvieron un resultado positivo con respecto a anticuerpos neutralizantes al inicio y 4 (0,4 %) pacientes adicionales (con estado de anticuerpos desconocido al inicio) dieron resultado positivo después del tratamiento. Todos estos pacientes fueron tratados con onabotulinumtoxina o abobotulinumtoxina antes de inscribirse en el estudio. Los pacientes que nunca habían recibido un tratamiento con toxina botulínica no desarrollaron anticuerpos neutralizantes después de ser tratados con XEOMIN. No se realizaron mediciones de anticuerpos en pacientes con un peso corporal de <21 kg. Ningún paciente demostró una falta secundaria de respuesta al tratamiento debido a anticuerpos neutralizantes.

Distonía cervical

De los 227 pacientes tratados con XEOMIN en la fase principal y el periodo de extensión abierto del ensayo clínico de distonía cervical (*ver Ensayos Clínicos [14.3]*), 5 pacientes tuvieron un resultado positivo con respecto a anticuerpos neutralizantes al inicio y 1 (0,4 %) paciente (con estado de anticuerpos desconocido al inicio) dio resultado positivo después del tratamiento y 4 (1,8 %) pacientes adicionales desarrollaron anticuerpos neutralizantes después del tratamiento. Todos estos pacientes fueron tratados con onabotulinumtoxina o abobotulinumtoxina antes de inscribirse en el estudio. Ningún paciente demostró una falta secundaria de respuesta al tratamiento debido a anticuerpos neutralizantes.

Blefaroespasmos

De los 163 pacientes tratados con XEOMIN en la fase principal y el periodo de extensión abierto del ensayo clínico de blefaroespasmos (Estudio 1 y Estudio 2) (*ver Ensayos Clínicos [14.4]*), 1 (0,6 %) paciente (con estado de anticuerpos desconocido al inicio) dio resultado positivo para anticuerpos neutralizantes después del tratamiento. El paciente no había recibido un tratamiento de toxina botulínica en los 12 meses previos a inscribirse en el estudio. Ningún paciente demostró una falta secundaria de respuesta al tratamiento debido a anticuerpos neutralizantes.

Líneas glabellares del ceño

De los 464 pacientes tratados con XEOMIN en la fase principal y en el periodo de extensión abierto de los ensayos clínicos de líneas glabellares del ceño (GL-1 y GL-2) (*ver Ensayos clínicos [14.5]*), ningún paciente desarrolló anticuerpos neutralizantes después del tratamiento. Ningún paciente demostró una falta secundaria de respuesta al tratamiento debido a anticuerpos neutralizantes.

6.3 Experiencia poscomercialización

Las reacciones adversas a continuación se han reportado durante el uso posterior a la aprobación de XEOMIN. Debido a que estas reacciones son informadas de manera voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible hacer una estimación fiable de la frecuencia o establecer una relación causal a la exposición al fármaco: hinchazón de los ojos, edema palpebral, disfagia, náuseas, síntomas gripales, dolor en el punto de inyección, reacción en el punto de inyección, dermatitis alérgica, reacciones alérgicas localizadas como hinchazón, edema, eritema, prurito o sarpullido, herpes zóster, debilidad muscular, espasmos musculares, disartria, mialgia e hipersensibilidad.

7 INTERACCIÓN FARMACOLÓGICA

7.1 Aminoglucósidos y otros agentes que interfieren con la transmisión neuromuscular

La administración conjunta de XEOMIN y aminoglucósidos u otros agentes que interfieren con la transmisión neuromuscular (p. ej., relajantes musculares como la tubocurarina) solo debe realizarse con cuidado, ya que estos agentes pueden potenciar el efecto de la toxina.

7.2 Fármacos anticolinérgicos

El uso de fármacos anticolinérgicos después de la administración de XEOMIN puede potenciar efectos anticolinérgicos sistémicos.

7.3 Otros productos con neurotoxina botulínica

Se desconoce el efecto de administrar diferentes productos con toxina botulínica al mismo tiempo o con varios meses entre cada uno. La debilidad muscular excesiva puede ser agravada por la administración de otra toxina botulínica antes de la resolución de los efectos de una toxina botulínica administrada previamente.

7.4 Relajantes musculares

También se puede generar debilidad excesiva al administrar un relajante muscular antes o después de la administración de XEOMIN.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

No hay datos adecuados sobre el riesgo de desarrollo relacionado al uso de XEOMIN en mujeres embarazadas. XEOMIN debe usarse durante el embarazo solo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial al feto. XEOMIN tuvo un efecto embriotóxico en ratas y aumentó la cantidad de abortos en conejos que recibieron dosis más altas de la dosis humana máxima recomendada (DHMR) para distonía cervical (120 unidades) en función del peso corporal.

En la población estadounidense general, el riesgo de base estimado de defectos de nacimiento mayores y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4 % y 15-20 %, respectivamente. Se desconoce el riesgo de base de defectos de nacimiento mayores y aborto espontáneo para la población indicada.

Datos

Datos de animales

Cuando se administró XEOMIN de manera intramuscular a ratas preñadas durante la organogénesis (3 unidades/kg, 10 unidades/kg o 30 unidades/kg en días de gestación [DG] 6, 12 y 19; o 7 unidades/kg en los DG 6 a 19; o 2 unidades/kg, 6 unidades/kg o 18 unidades/kg en los DG 6, 9, 12, 16 y 19) se observaron disminuciones en el peso corporal del feto y osificación del sistema esquelético con dosis que también fueron tóxicas para las madres. El nivel sin efectos de embriotoxicidad en ratas fue 6 unidades/kg (3 veces la DHMR para distonía cervical en función del peso corporal). La administración intramuscular a conejas preñadas durante la organogénesis (1,25 unidades/kg, 2,5 unidades/kg o 5,0 unidades/kg en los DG 6, 18 y 28) provocó una tasa elevada de abortos con la dosis más alta, que también fue tóxica para las madres. El nivel sin efectos de embriotoxicidad en ratas fue 2,5 unidades/kg (similar a la DHMR para distonía cervical en función del peso corporal).

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de XEOMIN en leche materna, los efectos en el hijo lactante o los efectos en la producción de leche materna. Los beneficios de desarrollo y de salud en la lactancia deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre de recibir XEOMIN y cualquier efecto adverso potencial en el hijo lactante de XEOMIN o de las condiciones subyacentes maternas.

8.4 Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad y eficacia de XEOMIN en pacientes menores de 18 años para la espasticidad de extremidades inferiores, sialorrea, distonía cervical, blefaroespasmos o líneas glabellares en el ceño (*ver Advertencias y precauciones [5.1]*).

Espasticidad de las extremidades superiores en pacientes pediátricos, excluyendo espasticidad causada por parálisis cerebral

Se han establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos de 2 a 17 años (*ver Advertencias y precauciones [5.1]*), *Reacciones adversas [6.1]* y *Ensayos clínicos [14.2]*). La seguridad y eficacia de XEOMIN han sido establecidas mediante evidencia de estudios adecuados y bien controlados de XEOMIN en pacientes de 2 a 17 años con espasticidad de las extremidades superiores. Una evaluación pediátrica de XEOMIN demuestra que XEOMIN es seguro y eficaz en otra población pediátrica. Sin embargo, XEOMIN no está aprobado para esa población de pacientes debido a comercialización exclusiva de otra toxina botulínica. La seguridad y eficacia en pacientes menores de 2 años no han sido establecidas (*ver Advertencias y precauciones [5.1]*).

Datos de toxicidad en animales jóvenes

En un estudio en el cual ratas jóvenes recibieron inyecciones intramusculares de XEOMIN (0, 5, 10 o 30 unidades/kg) semana de por medio desde el día posnatal 21 por 10 semanas, se observaron en todas las dosis uso reducido de extremidades, reducción del aumento de peso corporal, atrofia muscular esquelética, y reducción del crecimiento óseo y de la densidad ósea. Se observaron maduración sexual femenina tardía e histopatología de los órganos reproductores masculinos (atrofia del epitelio germinal de los testículos, relacionada con hipospermia) en las dosis medianas y altas, y el apareamiento se deterioró en las dosis altas. No se estableció una dosis sin efectos para efectos adversos en el desarrollo en animales jóvenes. La dosis más baja evaluada (5 unidades/kg) es menor que la dosis humana de 400 unidades en función del peso corporal (kg).

8.5 Uso geriátrico

Sialorrea crónica

Del total de 184 pacientes en el estudio controlado por placebo de sialorrea crónica (*ver Ensayos clínicos [14.1]*), 107 eran mayores de 65 años (46 fueron tratados con 100 unidades de XEOMIN, 44 fueron tratados con 75 unidades de XEOMIN, y 17 recibieron un placebo). No se observaron diferencias en seguridad o eficacia entre pacientes mayores y pacientes más jóvenes. Otros ensayos clínicos no han identificado diferencias en respuestas entre pacientes mayores y más jóvenes, pero no se puede descartar mayor sensibilidad en pacientes mayores.

Espasticidad de las extremidades superiores

Del total de 283 pacientes en los estudios controlados por placebo de espasticidad de las extremidades superiores en pacientes adultos (*ver Ensayos clínicos [14.2]*), 118 eran mayores de 65 años (70 fueron tratados con XEOMIN y 48 recibieron un placebo), lo que incluyó 12 pacientes mayores de 75 años (7 fueron tratados con XEOMIN y 5 recibieron un placebo). No se observaron diferencias globales en seguridad o eficacia entre pacientes adultos mayores y más jóvenes. Otros ensayos clínicos no han identificado diferencias en respuestas entre pacientes mayores y adultos más jóvenes, pero no se puede descartar mayor sensibilidad en pacientes mayores.

Distonía cervical

Del total de 233 pacientes en el estudio controlado por placebo de distonía cervical (*ver Ensayos clínicos [14.3]*), 29 eran mayores de 65 años (19 fueron tratados con XEOMIN y 10 recibieron un placebo). De estos, diez pacientes tratados con XEOMIN y cuatro pacientes tratados con placebo tuvieron un efecto adverso. En los pacientes mayores de 65 tratados con XEOMIN, los efectos adversos más comunes fueron disfgia (21 %) y astenia (11 %).

Blefaroespasmos

Del total de 169 pacientes en los estudios controlados por placebo de blefaroespasmos (*ver Ensayos clínicos [14.4]*), 61 eran mayores de 65 años (45 fueron tratados con XEOMIN, y 16 recibieron un placebo). No se observaron diferencias en eficacia entre pacientes mayores y pacientes más jóvenes.

Líneas glabellares

Los datos clínicos de XEOMIN en sujetos mayores de 65 en ensayos clínicos con líneas glabellares son limitados. Del total de 547 pacientes en los estudios controlados por placebo (*ver Ensayos clínicos [14.5]*), 21 eran mayores de 65. Se observó eficacia en 20 % (3/15) de los sujetos mayores de 65 que recibieron XEOMIN. Con respecto a toda la base de datos de seguridad de sujetos geriátricos, no hubo un aumento en la incidencia de efectos adversos relacionados al tratamiento con XEOMIN.

10 SOBREDOSIS

Se puede esperar que dosis excesivas de XEOMIN produzcan debilidad neuromuscular con una variedad de síntomas, en particular con administración intramuscular. Se puede requerir asistencia respiratoria cuando dosis excesivas causan parálisis de los músculos respiratorios. En caso de sobredosis, se debe observar al paciente para detectar síntomas de debilidad muscular excesiva o parálisis muscular (*ver Advertencias y precauciones [5.1, 5.4]*). Puede ser necesario un tratamiento sintomático.

No es probable que los síntomas de sobredosis se presenten inmediatamente después de la inyección. Si ocurre una inyección o ingestión oral accidental, la persona debe ser supervisada médicamente por varias semanas para detectar signos y síntomas de debilidad muscular excesiva o parálisis.

No hay información importante de ensayos clínicos de XEOMIN acerca de sobredosis.

En caso de sobredosis, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) en Atlanta, Georgia, tienen disponible una antitoxina contra la toxina botulínica. Sin embargo, la antitoxina no neutralizará los efectos inducidos por la toxina botulínica que ya son aparentes al momento de la administración de la antitoxina. En casos reales o sospechados de intoxicación por toxina botulínica, contacte al Departamento de Salud local o estatal para procesar una solicitud de antitoxina a través de los CDC. Si no recibe una respuesta dentro de 30 minutos, contacte a los CDC directamente llamando al 770-488-7100. Para obtener más información, visite <http://www.cdc.gov/ncidod/srp/drugs/formulary.html#1a>.

11 DESCRIPCIÓN

El ingrediente activo de XEOMIN es toxina botulínica tipo A producida a partir de la fermentación de la cepa Hall de *Clostridium botulinum* serotipo A. El complejo de toxina botulínica se purifica del sobrenadante de cultivo y, a continuación, se separa el principio activo de las proteínas (hemaglutininas y las no hemaglutininas) mediante una serie de pasos que le dan a la neurotoxina activa un peso molecular de 150 kDa sin proteínas accesorias. XEOMIN es un polvo liofilizado estéril de color blanco a blanco crema indicado para inyecciones intramusculares o intraglandulares en las glándulas salivales después de la reconstitución con inyección de cloruro sódico al 0,9 % libre de conservantes, USP (ver *Formas de dosificación y fortalezas [3]*). Un vial de XEOMIN contiene 50 unidades, 100 unidades o 200 unidades de incobotulinumtoxinA, albúmina humana (1 mg) y sacarosa (4,7 mg).

El procedimiento de liberación primario de XEOMIN utiliza un bioanálisis a base de células para determinar la potencia en relación a un estándar de referencia. Una unidad corresponde a la dosis letal media intraperitoneal (LD₅₀) en ratones. Como el método de conducción del ensayo es específico de XEOMIN, las unidades de actividad biológica de XEOMIN no se pueden convertir a unidades de ningún otro producto con toxina botulínica evaluados con otros ensayos específicos.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

XEOMIN bloquea la transmisión colinérgica en la unión neuromuscular y la unión neuroglandular salival al inhibir la liberación de acetilcolina de terminaciones nerviosas colinérgicas periféricas. Esta inhibición ocurre según la siguiente secuencia: unión de la neurotoxina a las terminales nerviosas colinérgicas, internalización de la neurotoxina dentro de la terminal nerviosa, translocación de la cadena ligera de la molécula dentro del citosol de la terminal nerviosa y clivaje enzimático de SNAP25, una proteína diana presináptica esencial para la liberación de la acetilcolina. En ambos músculos y glándulas, la transmisión de los impulsos se restablece mediante la formación de nuevas terminales nerviosas.

12.3 Farmacocinética

Con la tecnología analítica disponible actualmente, no es posible detectar XEOMIN en la sangre periférica después de una inyección intramuscular o intraglandular de las dosis recomendadas.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deficiencia de fertilidad

Carcinogénesis

No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinógeno de XEOMIN.

Mutagénesis

No se han realizado estudios de genotoxicidad de XEOMIN.

Deficiencia de fertilidad

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en conejos, machos y hembras recibieron dosis de XEOMIN (1,25 unidades/kg, 2,5 unidades/kg o 3,5 unidades/kg) intramusculares cada dos semanas, 5 y 3 dosis respectivamente, empezando 2 semanas antes del apareamiento. No se observaron efectos en el apareamiento o la fertilidad. La dosis más alta evaluada es aproximadamente dos veces más alta que la dosis humana máxima recomendada (DHMR) para distonía cervical (120 unidades) en función del peso corporal.

14 ENSAYOS CLÍNICOS

14.1 Sialorrea crónica

La eficacia y seguridad de XEOMIN para el tratamiento de sialorrea crónica se evaluaron en un ensayo doble ciego, controlado por placebo que incluyó a un total de 184 pacientes con sialorrea crónica como resultado de la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo atípico, ACV o lesión cerebral traumática, presente por al menos tres meses. Se excluyó a pacientes con antecedentes de neumonía por aspiración, esclerosis lateral amiotrófica, malformación de las glándulas o los conductos salivales y enfermedad de reflujo gastroesofágico. El estudio constó de una fase principal de 16 semanas, seguido de un periodo de extensión de tratamiento de XEOMIN con ocultación de dosis.

En la fase principal, se administró una dosis fija total de XEOMIN (100 unidades o 75 unidades) o placebo en las glándulas salivales parótida y submandibular en una dosis con una proporción de 3:2. Las variables coprimarias de eficacia fueron el cambio en la Tasa de flujo salival no estimulado (uSFR, tabla 12) y el cambio en la Escala de impresión global del cambio (GICS, tabla 13) a la semana 4 después de la inyección. Un total de 173 pacientes tratados completaron la fase principal del estudio. Para ambos valores, uSFR y GICS, 100 unidades de XEOMIN fueron bastante mejor que el placebo (ver tabla 12 y tabla 13). 75 unidades de XEOMIN no fueron significativamente mejor que el placebo.

Tabla 12: Cambio en uSFR (g/min) desde el inicio a las semanas 4, 8, 12 y 16 de la fase principal

	XEOMIN 100 Unidades N=73	Placebo N=36
Semana 4*	-0,13	-0,04
Semana 8	-0,13	-0,02
Semana 12	-0,12	-0,03
Semana 16	-0,11	-0,01

*p=0,004

Tabla 13: GICS media en las semanas 4, 8, 12 y 16 de la fase principal

	XEOMIN 100 unidades N=74	Placebo N=36
Semana 4*	1,25	0,67
Semana 8	1,30	0,47
Semana 12	1,21	0,56
Semana 16	0,93	0,41

*p=0,002

En el periodo de extensión, los pacientes recibieron hasta 3 tratamientos adicionales con 100 unidades o 75 unidades de XEOMIN cada 16±2 semanas con una exposición total de hasta 64 semanas. Los pacientes tuvieron exámenes dentales periódicos para controlar cambios en dentición y mucosa oral. Un total de 151 pacientes tratados completaron el periodo de extensión.

14.2 Espasticidad de las extremidades superiores

Espasticidad de las extremidades superiores en pacientes adultos

La eficacia y seguridad de XEOMIN para el tratamiento de espasticidad de las extremidades superiores en pacientes adultos se evaluaron en dos estudios de fase 3 aleatorizados, multicéntricos, doble ciego.

Estudio 1 y Estudio 2 fueron ensayos prospectivos, doble ciego, controlados por placebo, aleatorizados, multicéntricos con un periodo de extensión abierto (OLEX) para investigar la eficacia y seguridad de XEOMIN para el tratamiento de espasticidad después de ACV de las extremidades superiores. Para pacientes que habían recibido un tratamiento con toxina botulínica previamente en cualquier región corporal, Estudio 1 y Estudio 2 requerían que hubieran pasado ≥12 meses y ≥4 meses respectivamente, desde la administración de toxina botulínica más reciente.

Estudio 1 constó de una fase principal de 12 semanas seguido de tres ciclos de tratamiento durante un periodo de extensión abierto de 12 semanas con una exposición total de 48 semanas. El estudio incluyó a 317 pacientes sin tratamiento previo que habían tenido el ACV al menos tres meses antes del periodo principal del ensayo (210 XEOMIN y 107 placebo). Durante el periodo principal, se administraron XEOMIN (dosis fija total de 400 unidades) y placebo de manera intramuscular al patrón clínico objetivo primario elegido entre los patrones de codo flexionado, muñeca flexionada o puño cerrado y a otros grupos musculares afectados. 296 pacientes tratados completaron la fase principal y participaron en el primer ciclo OLEX. Cada ciclo de OLEX consistió de una única sesión de tratamiento (dosis total de 400 unidades de XEOMIN, distribuidas entre todos los músculos afectados) seguido de un periodo de observación de 12 semanas.

Estudio 2 consistió de una fase principal de 12 a 20 semanas seguido de un periodo de OLEX de 48 a 69 semanas, por hasta 89 semanas de exposición a XEOMIN. El ensayo incluyó 148 pacientes sin tratamiento previo y con tratamiento previo con un diagnóstico confirmado de espasticidad de las extremidades superiores después de ACV que habían tenido el ACV al menos seis meses antes (73 XEOMIN y 75 placebo). Durante el periodo principal, para cada paciente, los patrones clínicos de muñeca flexionada y puño cerrado fueron tratados con dosis fijas (90 unidades y 80 unidades, respectivamente). Además, si había otros patrones de espasticidad presentes en las extremidades superiores, el codo, los músculos del antebrazo y el pulgar podían ser tratados con dosis fijas de XEOMIN por músculo. 145 pacientes tratados completaron la fase principal y participaron en el periodo OLEX, durante el cual se podía adaptar individualmente la dosis de cada músculo involucrado. Durante el periodo principal y OLEX, la dosis total máxima por sesión de tratamiento e intervalo de 12 semanas fue 400 unidades.

Las dosis medias de XEOMIN inyectadas en músculos específicos y la cantidad de puntos de inyección por músculo en Estudio 1 y Estudio 2 se presentan en la tabla 14.

Tabla 14: Dosis administradas a músculos individuales (periodo principal) en Estudio 1 y Estudio 2 de espasticidad de las extremidades superiores en adultos por intención de tratar (ITT)

Grupo muscular	Músculo	Estudio 1	Punto de inyección por	Estudio 2	Punto de inyección por
		Unidades inyectadas XEOMIN (N=210) Media±DE	músculo XEOMIN Mediana (mín.; máx.)	Unidades inyectadas XEOMIN (N=73) Media±DE	músculo XEOMIN Mediana (mín.; máx.)
Todos	Total	400 ± 2 unidades	--	307 ± 77 unidades	--
Flexores del codo	Total	151 ± 50 unidades	5 (1; 11)	142 ± 30 unidades	5 (2; 9)
	Bíceps	90 ± 21 unidades	3 (1; 4)	80 ± 0 unidades	3 (2; 4)
	Braquial	52 ± 26 unidades	2 (1; 4)	50 ± 0 unidades	2 (1; 2)
	Braquiorradial	43 ± 16 unidades	2 (1; 3)	60 ± 2 unidades	2 (1; 3)
Flexores de la muñeca	Total	112 ± 43 unidades	4 (1; 6)	90 ± 0 unidades	4 (4; 4)
	Flexor radial del carpo	58 ± 22 unidades	2 (1; 3)	50 ± 0 unidades	2 (2; 2)
	Flexor cubital del carpo	56 ± 22 unidades	2 (1; 3)	40 ± 0 unidades	2 (2; 2)
Flexores de los dedos	Total	104 ± 35 unidades	4 (1; 4)	80 ± 0 unidades	4 (4; 4)
	Flexor común profundo	54 ± 19 unidades	2 (1; 2)	40 ± 0 unidades	2 (2; 2)
	Flexor común superficial	54 ± 19 unidades	2 (1; 2)	40 ± 0 unidades	2 (2; 2)
Pronadores del antebrazo	Total	52 ± 24 unidades	2 (1; 3)	47 ± 16 unidades	2 (1; 3)
	Pronador cuadrado	26 ± 13 unidades	1 (1; 1)	25 ± 0 unidades	1 (1; 1)
	Pronador redondo	42 ± 13 unidades	1 (1; 2)	40 ± 0 unidades	1,5 (1; 2)
Flexores del pulgar/aductores	Total	37 ± 25 unidades	2 (1; 4)	25 ± 10 unidades	1,5 (1; 3)
	Aductor del pulgar	14 ± 8 unidades	1 (1; 1)	10 ± 0 unidades	1 (1; 1)
	Flexor corto del pulgar /oponente del pulgar	14 ± 9 unidades	1 (1; 1)	10 ± 0 unidades	1 (1; 1)
	Flexor largo del pulgar	26 ± 16 unidades	1 (1; 2)	20 ± 0 unidades	1 (1; 1)

En Estudio 1, la variable de eficacia primaria fue el cambio desde el inicio del puntaje en la escala de Ashworth (EA) del objetivo principal, el patrón clínico fue determinado por el investigador en su visita en la semana 4. La escala de Ashworth es una medida clínica de la gravedad de la espasticidad que juzga la resistencia al movimiento pasivo. Se evaluó la espasticidad de los flexores del codo, la muñeca, los dedos y los músculos del pulgar, así como los pronadores del antebrazo en la escala de Ashworth de 0 a 4 puntos en cada visita. La variable de eficacia coprimaria de Estudio 1 fue la Escala de impresión global del cambio del investigador (GICS) después de 4 semanas de tratamiento con XEOMIN o placebo. La GICS es una medida global de la mejora funcional de un sujeto. Se les pidió a los investigadores evaluar el cambio global del sujeto en la espasticidad de las extremidades superiores debido al tratamiento, en comparación con la condición antes de la última

inyección. La respuesta se evaluó mediante una escala de Likert de 7 puntos que va de -3 (bastante peor) a +3 (bastante mejor). XEOMIN fue considerado superior al placebo en Estudio 1 solo si se lograba la relevancia estadística en ambas variables: AS y GICS.

Los resultados principales de eficacia se muestran en la tabla 15.

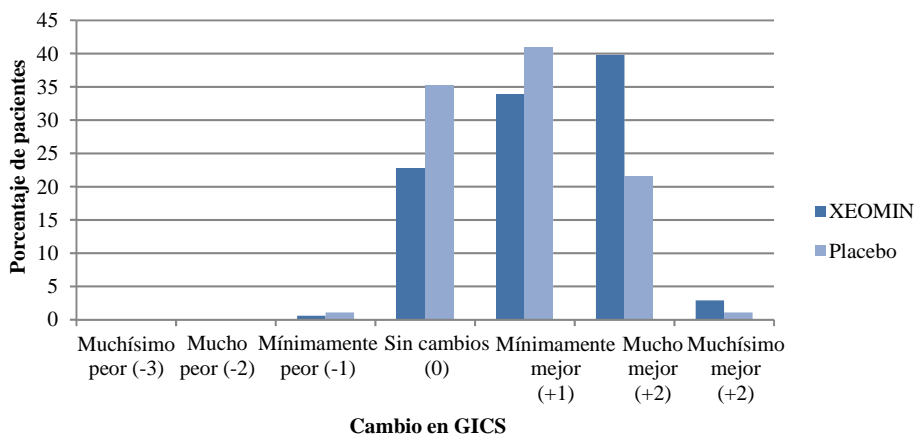
Tabla 15: Resultados de eficacia por patrones de espasticidad de las extremidades superiores en adultos Estudio 1, semana 4

	Cambio medio en la escala de Ashworth	
	XEOMIN (N=171)	Placebo (N=88)
Patrón clínico objetivo primario total (muñeca flexionada, codo flexionado, y puño cerrado)	-0,9	-0,5

El análisis se basa en la imputación de la última observación realizada en la población de análisis por intención de tratar. $p < 0,001$.

Un porcentaje mayor de pacientes tratados con XEOMIN (43 %) que de pacientes tratados con placebo (23 %) informaron haber “mejorado muchísimo” y “mejorado mucho” con respecto a su espasticidad (ver ilustración 6).

Ilustración 6: GICS del investigador en espasticidad de las extremidades superiores en adultos: Estudio 1



Espasticidad de las extremidades superiores en pacientes pediátricos

Estudio 1 fue un ensayo prospectivo, doble ciego, de respuesta a la dosis, aleatorizado, multicéntrico, con un periodo de extensión abierto para evaluar la eficacia y seguridad de XEOMIN para el tratamiento de espasticidad de las extremidades superiores en pacientes pediátricos. En Estudio 1 participaron un total de 350 pacientes pediátricos de 2 a 17 años con espasticidad de las extremidades superiores en una o ambas extremidades superiores. En el periodo principal de doble ciego de Estudio 1, los pacientes fueron asignados al azar a una de las tres dosis de XEOMIN: 2 unidades/kg (máximo 50 unidades por extremidad superior), 6 unidades/kg (máximo 150 unidades por extremidad superior); u 8 unidades/kg (máximo 200 unidades por extremidad superior). La dosis máxima, si se trataban ambas extremidades superiores, era, respectivamente, 4 unidades/kg (máximo 100 unidades), 12 unidades/kg (máximo 300 unidades), o 16 unidades/kg (máximo 400 unidades). Para el tratamiento de codo flexionado, la inyección de bíceps braquial fue obligatoria. El investigador podía seleccionar 1 de los 2 otros músculos que contribuyen a la espasticidad de la flexión del codo (es decir, braquial anterior y braquiorradial) para la inyección. Para pacientes que necesitaban tratamiento para la flexión de muñeca, se inyectó tanto al flexor radial del carpo como al flexor ulnar del carpo. Estudio 1 utilizó un diseño de respuesta a la dosis, en el cual se compararon las dos dosis más altas de XEOMIN (8 unidades/kg y 6 unidades/kg) con la dosis más baja (2 unidades/kg), lo que sirvió de control. A falta de un control por placebo, la eficacia de la dosis de 2 unidades/kg de XEOMIN no se pudo evaluar en Estudio 1.

En Estudio 1, la variable de eficacia coprimaria fue el cambio desde el inicio en la puntuación de la escala de Ashworth del patrón clínico objetivo primario (es decir, flexores del codo o de la muñeca), y la Escala de impresión global del cambio (GICS) del investigador, ambos a la semana 4. La GICS es una medida global de la mejora funcional de un sujeto en función de una escala de Likert de 7 puntos que va de -3 = muchísimo peor a +3 = muchísimo mejor.

Como se muestra en la tabla 16, el cambio desde el inicio de la puntuación en la escala de Ashworth fue bastante mayor para pacientes tratados con 8 unidades/kg de XEOMIN que en pacientes tratados con XEOMIN 2 unidades/kg. La diferencia en la puntuación de la GICS entre pacientes tratados con 8 unidades/kg de XEOMIN y aquellos tratados con 2 unidades/kg de XEOMIN no tuvo relevancia estadística. Sin embargo, la importancia clínica de la diferencia en la puntuación en la escala de Ashworth entre pacientes tratados con 8 unidades/kg de XEOMIN y aquellos tratados con 2 unidades/kg de XEOMIN se estableció mediante un análisis de los pacientes que respondieron al tratamiento, en el cual se examinó la proporción de pacientes con un cambio de 1 punto o más en la escala de Ashworth. En ese análisis, el 86 % de los pacientes tratados con 8 unidades/kg de XEOMIN cumplieron con la definición de los pacientes que responden al tratamiento, en comparación con el 71 % de los pacientes tratados con 2 unidades/kg de XEOMIN (valor nominal de $p = 0,0099$).

No hubo una diferencia significativa en cambio desde el inicio en la puntuación de la escala de Ashworth, puntuación de la GICS o proporción de pacientes que respondieron al tratamiento entre pacientes tratados con 6 unidades/kg de XEOMIN y aquellos tratados con 2 unidades/kg de XEOMIN. Por lo tanto, la eficacia de una dosis de 6 unidades/kg de XEOMIN para el tratamiento de espasticidad de las extremidades superiores en pacientes pediátricos no fue establecida en Estudio 1.

Tabla 16: Resultados de eficacia de la escala de Ashworth y la GICS en espasticidad de las extremidades superiores en pacientes pediátricos, Estudio 1, semana 4

	XEOMIN 2 unidades/kg (N=87)	XEOMIN 8 unidades/kg (N=176)
Escala de Ashworth		
Cambio mediano desde el inicio a la semana 4	-0,9	-1,2
Diferencia media en mínimos cuadrados vs. 2 unidades/kg de XEOMIN (IC 95 %)	--	-0,22* (-0,40, -0,04)
GICS		
Medio a la semana 4	1,6	1,7
Diferencia media en mínimos cuadrados vs. 2 unidades/kg de XEOMIN (IC 95 %)	--	0,09 (-0,10, 0,28)

*valor de p vs. grupo de dosis baja <0,05

LS = diferencia en Mínimos cuadrados promedio

IC = intervalo de confianza

14.3 Distonía cervical

XEOMIN ha sido investigado en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo de un total de 233 pacientes con distonía cervical. Los pacientes tenían un diagnóstico clínico de distonía cervical principalmente rotacional, con puntuación total inicial en la Escala Toronto Western del tortícolis espasmódico (TWSTRS) de ≥ 20 , puntuación de gravedad en la TWSTRS de ≥ 10 , puntuación de discapacidad en la TWSTRS de ≥ 3 , y puntuación de dolor en la TWSTRS de ≥ 1 . Para pacientes que habían recibido un tratamiento con toxina botulínica previamente para distonía cervical, el ensayo requería que hubieran pasado ≥ 10 semanas desde la administración de toxina botulínica más reciente. Se excluyeron los pacientes con trastornos de deglución o alguna enfermedad neuromuscular importante que pudiera interferir con el estudio. Se distribuyó a los pacientes al azar (1:1:1) para recibir una administración única de 240 unidades de XEOMIN (n=81), 120 unidades de XEOMIN (n=78) o placebo (n=74). Cada paciente recibió una administración única de 4,8 mL del agente en estudio reconstituido (240 unidades de XEOMIN, 120 unidades de XEOMIN o placebo). El investigador en cada sitio decidió cuáles músculos recibirían la inyecciones del agente en estudio, la cantidad de puntos de inyección y el volumen en cada punto. Los músculos inyectados con más frecuencia fueron el esplenio/semiespinal de la cabeza, trapecio, esternocleidomastoideo, escaleno y el angular del omóplato. La tabla 17 indica la dosis promedio de XEOMIN y el porcentaje de la dosis total inyectada en músculos específicos en el ensayo clínico decisivo.

Tabla 17: Dosis inicial de 120 unidades de XEOMIN (unidades y % de la dosis total) por músculo unilateral inyectado durante ensayo decisivo de fase 3 de doble ciego.

	Dosis de XEOMIN inyectada		
	Cantidad de pacientes inyectados por músculo	Unidades medias de XEOMIN	Percentil 75 unidades de XEOMIN
Esternocleidomastoideo	63	25	35
Esplenio de la cabeza/semiespinal de la cabeza	78	48	63
Trapecio	55	25	38
Angular del omóplato	49	25	25
Escaleno (medio y anterior)	27	20	25

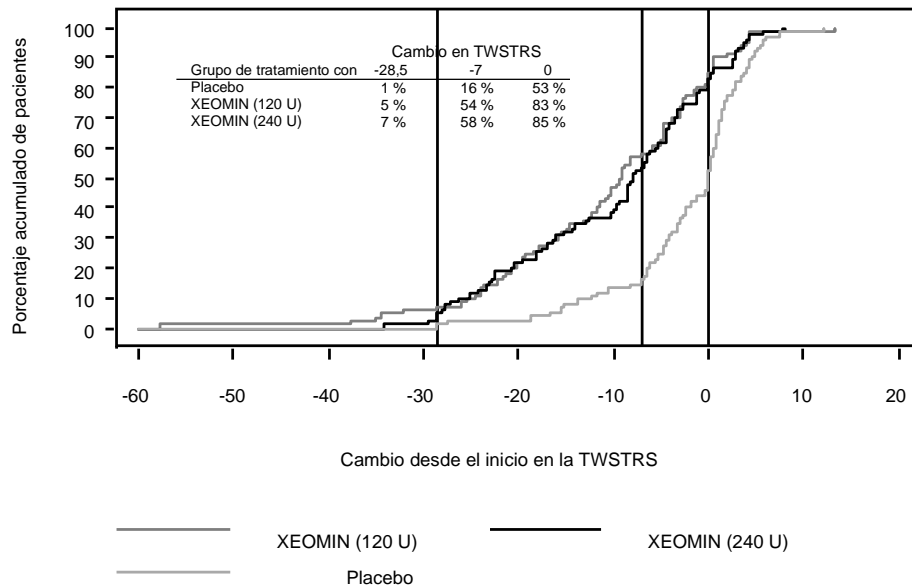
La mayoría de los pacientes recibieron un total de 2-10 inyecciones en los músculos selectos. Se evaluó a los pacientes por teléfono una semana después de la inyección, durante visitas clínicas en las semanas 4 y 8 y, a continuación, por teléfono o visitas clínicas cada dos semanas hasta la semana 20.

La media de edad del estudio fue 53, y el 66 % de los pacientes fueron mujeres. Al inicio del estudio, el 61 % de los pacientes habían recibido toxina botulínica previamente como tratamiento de distonía cervical. El 94 % de los pacientes del estudio completaron el ensayo. Tres pacientes se retiraron del estudio prematuramente debido a efectos adversos: dos pacientes en el grupo de 240 unidades experimentaron dolor osteomuscular y debilidad muscular, y un paciente en el grupo de 120 unidades experimentó náuseas y mareos.

El criterio de eficacia primario fue el cambio en la puntuación total en la TWSTRS desde el inicio hasta la semana 4 después de la inyección en la población de análisis por intención de tratar (ITT), reemplazando los valores faltantes con el valor inicial del paciente. En la población ITT, la diferencia entre el grupo de 240 unidades de XEOMIN y el grupo de placebo en el cambio en la puntuación total en la TWSTRS desde el inicio a la semana 4 fue -9,0 puntos, intervalo de confianza (IC) de 95 % -12,0; 5,9 puntos, la diferencia entre el grupo de 120 unidades de XEOMIN y el grupo de placebo en el cambio en la puntuación total en la TWSTRS desde el inicio a la semana 4 fue -7,5 puntos, IC de 95 % -10,4; -4,6 puntos.

La ilustración 7 muestra el porcentaje acumulado de pacientes de cada uno de los tres grupos de tratamiento que habían logrado el cambio específico en la puntuación de la escala TWSTRS desde el inicio vs. 4 semanas después de la inyección. Se identificaron tres cambios en puntuaciones para propósitos ilustrativos, y se muestra el porcentaje de pacientes en cada grupo que logra ese resultado.

Ilustración 7: Porcentaje acumulado de pacientes con cambios específicos en la puntuación total inicial en la TWSTRS a la semana 4



Las curvas demuestran que ambos pacientes asignados a placebo y a XEOMIN tienen un rango amplio de respuestas, pero que los grupos de tratamiento activo tienen más probabilidades de mostrar mejoras más significativas. Una curva para un tratamiento eficaz se desplazaría hacia la izquierda para el placebo, mientras que un tratamiento ineficaz o nocivo estaría superpuesto o desplazado a la derecha de la curva para el placebo.

La comparación de cada grupo de XEOMIN con el grupo de placebo fue estadísticamente importante con $p < 0,001$. Las dosis iniciales de XEOMIN de 120 unidades y 240 unidades, no demostraron una diferencia significativa en eficacia entre las dosis. La eficacia de XEOMIN fue similar en pacientes que no habían recibido toxina botulínica antes del estudio y los que sí.

El examen de subgrupos de edad y género no identificó diferencias en respuestas a XEOMIN entre estos subgrupos. Muy pocos pacientes no blancos participaron, por lo que no se puede evaluar de manera adecuada la eficacia en poblaciones de otras razas.

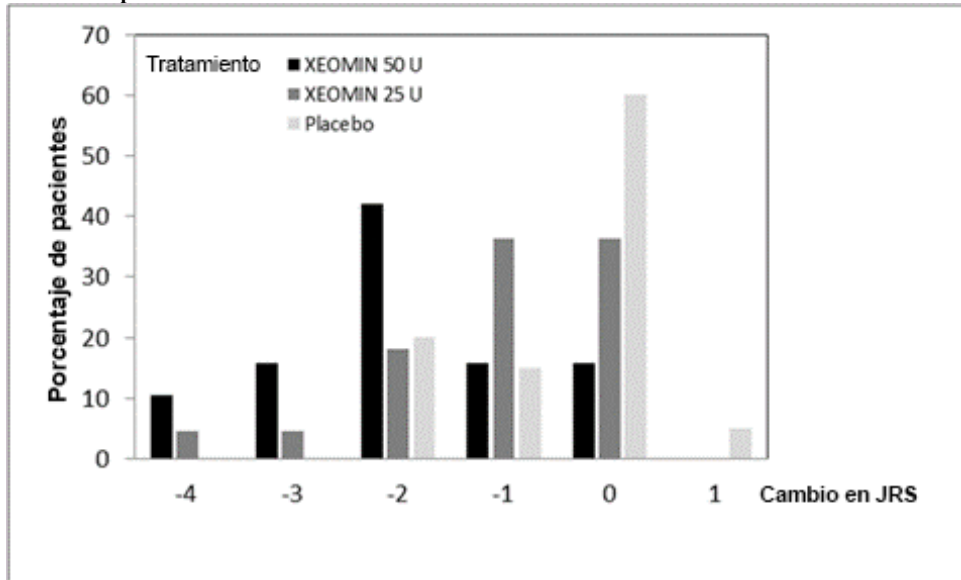
14.4 Blefaroespasmó

Pacientes sin tratamiento previo

Se evaluaron la eficacia y seguridad de XEOMIN para el tratamiento de blefaroespasmó en pacientes sin tratamiento previo en Estudio 1, un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, multicéntrico, en un total de 61 pacientes. Los pacientes tenían un diagnóstico clínico de blefaroespasmó, con una subpuntuación de gravedad inicial en la escala de Jankovic (JRS) de ≥ 2 . Los pacientes fueron clasificados como sin tratamiento previo si habían pasado al menos 12 meses desde su último tratamiento con toxina botulínica para blefaroespasmó. Durante la fase controlada por placebo, se administró de manera intramuscular una dosis total de 25 unidades de XEOMIN ($n=22$), 50 unidades de XEOMIN ($n=19$) o placebo ($n=20$) en 6 puntos de inyección por ojo (ilustración 5). De los 61 pacientes aleatorizados, 55 pacientes completaron la fase controlada por placebo. Los pacientes pasaron al periodo de extensión abierto (OLEX) si habían confirmado la necesidad de repetir una inyección a la semana 20 de la fase controlada por placebo. Un total de 39 pacientes entraron y completaron la fase OLEX.

La variable de eficacia primaria fue el cambio desde el inicio en la subpuntuación de gravedad en la JRS determinado a la semana 6 después de la inyección. El grupo de tratamiento de 50 unidades demostró mejoras estadísticamente importantes en comparación con el placebo, con una diferencia de $-1,2$ ($p=0,0004$). El cambio desde el inicio en la subpuntuación de la intensidad de la escala JRS en el grupo de tratamiento de 25 unidades 6 semanas después de la inyección no fue estadísticamente importante, con una diferencia de $-0,5$ ($p=0,1452$) en comparación con el placebo (ver ilustración 8).

Ilustración 8: Distribución de frecuencia de cambios desde la subpuntuación de gravedad inicial en la JRS a la semana 6 para pacientes que no habían recibido tratamiento previamente



Pacientes con tratamiento previo

Se evaluó la eficacia y seguridad de XEOMIN para el tratamiento de blefaroespasmos en pacientes con tratamiento previo de onabotulinumtoxinA (Botox) en Estudio 2, un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, multicéntrico en un total de 109 pacientes. Los pacientes tenían un diagnóstico clínico de blefaroespasmos benignos esenciales, con una puntuación de gravedad inicial en la JRS de ≥ 2 , una respuesta terapéutica estable y satisfactoria a administraciones previas de onabotulinumtoxinA (Botox). Tenían que haber pasado al menos 10 semanas desde la administración más reciente de onabotulinumtoxinA. Se excluyeron los pacientes con alguna enfermedad neuromuscular importante que pudiera interferir con el estudio. Se distribuyó a los pacientes al azar (2:1) para recibir una administración única de XEOMIN (n=75), o placebo (n=34). Cada paciente en el grupo de XEOMIN recibió un tratamiento con XEOMIN (dosis, volumen, dilución y puntos de inyección por músculo) que era similar a las sesiones de inyección de onabotulinumtoxinA más recientes antes de inscribirse al estudio. La dosis más alta permitida en este estudio fue 100 unidades (50 unidades por ojo); la dosis media de XEOMIN fue 33 unidades por ojo.

En la tabla 18 se presentan los puntos de inyección más frecuentes, la dosis mediana por punto de inyección, y la cantidad mediana (y rango) de puntos de inyección por ojo.

Tabla 18: Dosis media y mediana de puntos de inyección por músculo (blefaroespasmos)

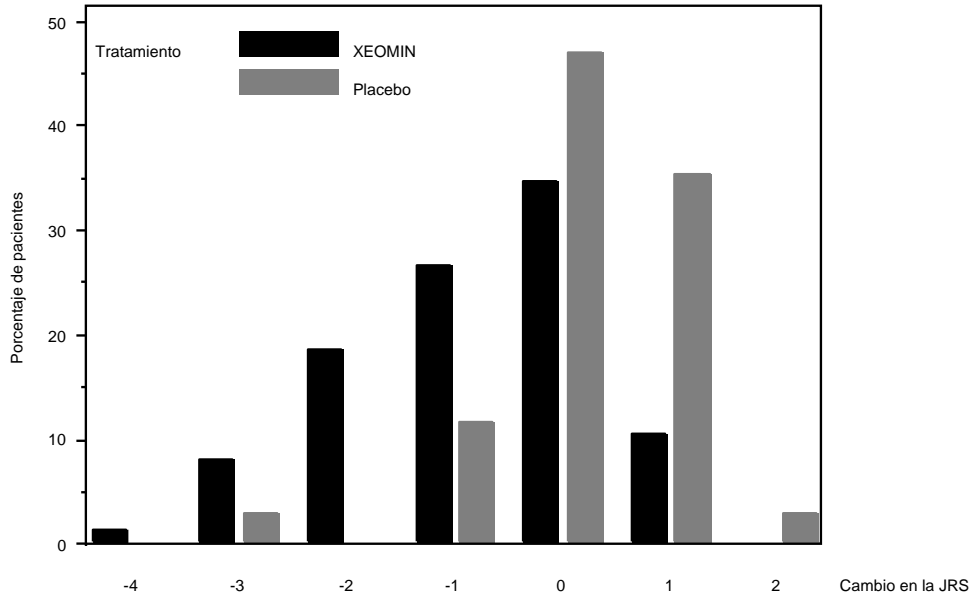
Zona de inyección	Unidades medias XEOMIN	Mediana de puntos de inyección (mín.-máx.)
Área temporal	13	2 (1 – 6)
Zona de las cejas	5	1 (1 – 4)
Zona del párpado superior	10	2 (1 – 4)
Zona del párpado inferior	8	2 (1 – 3)
Borde orbital	5	1 (1 – 3)

Se evaluó a los pacientes durante visitas clínicas en las semanas 3 y 6 y, a continuación, por teléfono o visitas clínicas cada dos semanas hasta la semana 20.

La media de edad del estudio fue 62, y el 65 % de los pacientes fueron mujeres. El 94 % de los pacientes del estudio completaron el ensayo. Aproximadamente un tercio de los pacientes tenían otro fenómeno distónico; en todos menos el 1 %, esto se limitaba a músculos faciales, cervicales, periorales y mandibulares. Ningún paciente se retiró de manera prematura del estudio debido a efectos adversos.

El criterio de eficacia primario fue el cambio en la subpuntuación de gravedad en la JRS desde el inicio hasta la semana 6 después de la inyección en la población de análisis por intención de tratar (ITT), reemplazando los valores faltantes con el valor más reciente del paciente (es decir, imputación de la última observación realizada). En la población ITT, la diferencia entre el grupo de XEOMIN y el grupo de placebo del cambio en la subpuntuación de la intensidad de la escala JRS desde el inicio a la semana 6 fue -1,0 (IC 95 % -1,4; -0,5) puntos. La comparación del grupo de XEOMIN con el grupo de placebo fue estadísticamente importante con $p < 0,001$.

Ilustración 9: Distribución de frecuencia de cambios desde la subpuntuación de gravedad inicial en la JRS a la semana 6



El examen de subgrupos de edad y género no identificó diferencias sustanciales en respuestas a XEOMIN entre estos subgrupos. Muy pocos pacientes no blancos participaron, por lo que no se puede evaluar de manera adecuada la eficacia en poblaciones de otras razas.

14.5 Líneas glabellares

Se llevaron a cabo dos ensayos diseñados idénticamente, aleatorizado, doble ciego, multicéntricos controlados por placebo (Estudios GL-1 y GL-2) para evaluar el uso de XEOMIN en la mejora temporal de líneas glabellares de moderadas a graves. En estos estudios participaron 547 pacientes sanos (≥ 18 años) con líneas glabellares de al menos gravedad moderada con el ceño fruncido al máximo. 366 sujetos fueron tratados con 20 unidades de XEOMIN y 181 sujetos fueron tratados con placebo. Los sujetos fueron excluidos si tenían ptosis marcada, cicatrices dérmicas profundas o la inhabilidad de reducir las líneas glabellares, incluso separándolas físicamente. La media de edad de los sujetos de este ensayo fue 46. La mayoría de los pacientes fueron mujeres (86 % y 93 % en Ensayos GL-1 y GL-2 respectivamente), y en su mayoría caucásicos (89 % y 65 % respectivamente). Los sujetos de este estudio recibieron 20 unidades de XEOMIN o la misma cantidad de placebo. La dosis total fue administrada en 5 inyecciones intramusculares divididas de manera equitativa de 4 unidades cada una a puntos específicos (ver ilustración 6). Se les hizo un seguimiento a los sujetos por 120 días.

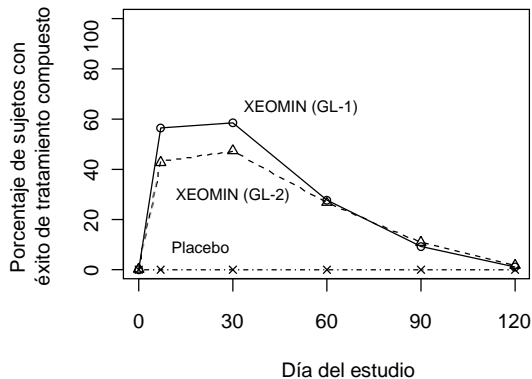
Los investigadores y los sujetos evaluaron la eficacia con el ceño fruncido al máximo en el día 30 del tratamiento utilizando una escala de 4 puntos (0= ninguno, 1=leve, 2=moderado, 3=severo). El éxito de tratamiento compuesto se definió como una mejora de grado 2 en esta escala en comparación con el inicio para las evaluaciones del investigador y del sujeto al día 30. El porcentaje de sujetos con éxito del tratamiento fue mayor en el brazo de XEOMIN que en el brazo de placebo al día 30 en ambos estudios (ver tabla 19). Se presenta el porcentaje de sujetos con éxito de tratamiento compuesto en cada visita en la ilustración 10.

Tabla 19: Éxito del tratamiento al día 30 (al menos mejora de 2 grados desde el inicio con el ceño fruncido al máximo)

	GL-1		GL-2	
	XEOMIN (N=184)	Placebo (N=92)	XEOMIN (N=182)	Placebo (N=89)
Tratamiento compuesto	111 (60 %)	0 (0 %)	87 (48 %)	0 (0 %)
Éxito*				
Evaluación del investigador	141 (77 %)	0 (0 %)	129 (71 %)	0 (0 %)
Evaluación del sujeto	120 (65 %)	0 (0 %)	101 (55 %)	1 (1 %)

*Éxito tanto en la evaluación del investigador como en la del sujeto

Ilustración 10: Porcentaje de sujetos con éxito de tratamiento compuesto por visita: casos observados (GL-1 y GL-2)



16 FORMA DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

16.1 Forma de suministro

XEOMIN inyectable es un polvo liofilizado estéril de color blanco a blanco crema proporcionado en viales de dosis únicas de vidrio de borosilicato tipo 1 con sellos de aluminio inviolables y tapas de goma de bromobutilo que no se fabrican con látex de caucho natural en los siguientes tamaños de envase:

Espasticidad de las extremidades superiores y distonía cervical

Envase	50 unidades de XEOMIN	100 unidades de XEOMIN	200 unidades de XEOMIN
Caja con un vial de dosis única	NDC 0259-1605-01	NDC 0259-1610-01	NDC 0259-1620-01

Sialorrea crónica y blefaroespasmó

Envase	50 unidades de XEOMIN	100 unidades de XEOMIN
Caja con un vial de dosis única	NDC 0259-1605-01	NDC 0259-1610-01

Líneas glabellares

Envase	50 unidades de XEOMIN	100 unidades de XEOMIN
Caja con un vial de dosis única	NDC 46783-161-01	NDC 46783-160-01

16.2 Almacenamiento y manejo

Los viales no abiertos de XEOMIN deben almacenarse a o por debajo de 25 °C (77 °F). No se necesita refrigerar los viales no abiertos. No utilizar después de la fecha de caducidad en el vial. El XEOMIN reconstituido no utilizado se puede almacenar en un refrigerador de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) por hasta 24 horas hasta el momento de uso (*ver Dosis y administración [2.7]*).

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Aconseje al paciente a leer la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Guía del medicamento).

Dificultades para deglutir, hablar o respirar u otros síntomas inusuales

Aconseje a los pacientes informar a su proveedor de atención médica si presentan cualquier síntoma inusual, incluyendo dificultad para deglutir, hablar o respirar, o si algún síntoma existente empeora (*ver Advertencia enmarcada y Advertencias y precauciones [5.1, 5.4]*). Informe a los pacientes sobre el riesgo de aspiración.

Capacidad para operar maquinaria o vehículos

Aconseje a los pacientes que si experimentan pérdida de fuerza, debilidad muscular, visión borrosa o párpados caídos, deben evitar conducir un vehículo o involucrarse en actividades potencialmente peligrosas.

Exposición corneal, úlcera corneal y ectropión en pacientes tratados por blefaroespasmó

Infórmele a los pacientes que las inyecciones de XEOMIN pueden causar reducción del parpadeo o de la eficacia del parpadeo, y deben buscar atención médica inmediata si experimentan dolor de ojos o irritación ocular después del tratamiento (*ver Advertencias y precauciones [5.5]*).

Elaborado por:

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstrasse 100
Frankfurt, Alemania
Licencia estadounidense número 1830

Distribuido por:

Merz Pharmaceuticals, LLC
6501 Six Forks Road
Raleigh, NC 27615

y

Merz North America, Inc.
4133 Courtney Street, Suite 10
Franksville, WI 53126

© 2020 Merz Pharmaceuticals, LLC
XEOMIN® es una marca registrada de Merz Pharma GmbH & Co KGaA.
Todas las marcas registradas son propiedad de sus respectivos dueños.
Patente www.merzusa.com/patents/



EM00451-06

**GUÍA DEL MEDICAMENTO
XEOMIN® (Zeo-min)
(incobotulinumtoxinA)
inyectable, para uso intramuscular o intraglandular**

¿Qué es lo más importante que debo saber acerca de XEOMIN?

XEOMIN puede causar efectos adversos graves que pueden ser potencialmente mortales. Llame a su médico u obtenga asistencia médica inmediata si experimenta cualquiera de los siguientes problemas después del tratamiento con XEOMIN:

- **Dificultades para deglutir, hablar o respirar. Estos problemas pueden suceder dentro de horas o hasta semanas después de una inyección de XEOMIN** si los músculos que usa para respirar o deglutir se debilitan después de la inyección. La muerte puede ocurrir como complicación si tiene problemas graves para deglutir o respirar después del tratamiento con XEOMIN.
 - Las personas con ciertos problemas para respirar pueden necesitar utilizar los músculos del cuello para ayudarlas a respirar. Estas personas tienen un riesgo mayor de experimentar problemas respiratorios graves con XEOMIN.
 - Los problemas para deglutir pueden durar varios meses. Las personas que no pueden deglutir bien pueden necesitar una sonda de alimentación para recibir alimentos y agua. Si los problemas para deglutir son graves, los alimentos o líquidos pueden irse a los pulmones. Las personas que ya tienen problemas para deglutir o respirar antes de recibir XEOMIN tienen el riesgo más alto de tener estos problemas.
- **Propagación del efecto de la toxina.** En algunos casos, el efecto de la toxina botulínica puede afectar partes del cuerpo lejos del punto de inyección y causar síntomas de una condición grave llamada botulismo. Los síntomas de botulismo incluyen:
 - pérdida de fuerza y debilidad muscular en todo el cuerpo
 - problemas para decir palabras con claridad
 - visión doble
 - pérdida de control de la vejiga
 - visión borrosa y párpados caídos
 - problemas para respirar
 - ronquera o cambio o pérdida de la voz
 - dificultades para

deglutir Estos síntomas pueden suceder desde horas hasta semanas después de recibir una inyección de XEOMIN.

Estos problemas pueden ocasionar que no sea seguro para usted conducir un vehículo o realizar otras actividades peligrosas. Ver **“¿Qué debo evitar al recibir XEOMIN?”**

¿Qué es XEOMIN?

XEOMIN es un medicamento con receta:

- que se inyecta en las glándulas que producen saliva y se usa para tratar salivación (sialorrea) prolongada (crónica) en adultos.
- que se inyecta en los músculos y se usa para:
 - tratar rigidez muscular aumentada en el brazo debido a espasticidad de las extremidades superiores en adultos.
 - tratar rigidez muscular aumentada en el brazo en niños de 2 a 17 años con espasticidad de las extremidades superiores, excluyendo la espasticidad causada por parálisis cerebral.
 - tratar posición anormal de la cabeza y dolor de cuello con distonía cervical (DC) en adultos.
 - tratar espasmos anormales de los párpados (blefaroespasma) en adultos.
 - mejorar la apariencia de líneas de moderadas a graves en el ceño entre las cejas (líneas glabellares) durante un corto periodo de tiempo (temporal) en adultos.

No se sabe si XEOMIN es seguro y eficaz en niños menores de:

- 2 años para el tratamiento de espasticidad de las extremidades superiores
- 18 años para el tratamiento de sialorrea, distonía cervical, blefaroespasma o líneas glabellares

No utilice XEOMIN si:

- tiene alergia a XEOMIN o a cualquiera de los ingredientes de XEOMIN. Consulte el final de esta Guía del medicamento para encontrar la lista de ingredientes de XEOMIN.
- tuvo una reacción alérgica a cualquier otro producto con toxina botulínica como rimabotulinumtoxinB (MYOBLOC), onabotulinumtoxinA (BOTOX, BOTOX COSMÉTICO) o abobotulinumtoxinA (DYSPOUR).
- tiene una infección cutánea en el punto de inyección previsto.

Antes de recibir XEOMIN, infórmele a su médico sobre todas sus condiciones médicas, incluyendo si:

- tiene una enfermedad que afecta sus músculos y nervios (como esclerosis lateral amiotrófica [ELA o enfermedad de Lou Gehrig], miastenia grave o síndrome de Lambert-Eaton). Consulte **“¿Qué es lo más importante que debo saber acerca de XEOMIN?”**
- ha tenido algún efecto adverso a otra toxina botulínica en el pasado.
- tiene un problema respiratorio, como asma o enfisema.
- tiene antecedentes de problemas para deglutir o inhalación de alimentos o líquidos a los pulmones (aspiración).
- tiene párpados caídos.
- ha tenido cirugía en los ojos.
- tuvo cirugía en la cara.
- está embarazada o planea un embarazo. No se sabe si XEOMIN puede dañar al bebé nonato.

- está amamantando o planea amamantar. No se sabe si XEOMIN pasa a la leche materna.

Infórmele a su médico acerca de los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos con y sin receta, vitaminas y suplementos herbarios. **Infórmele a su médico antes de tomar cualquier medicamento nuevo después de recibir XEOMIN.**

Usar XEOMIN con otros medicamentos particulares puede causar efectos adversos graves. **No comience a tomar ningún medicamento hasta haberle informado a su médico que recibió XEOMIN en el pasado. Infórmele a su médico especialmente si:**

- ha recibido otro producto con toxina botulínica en los últimos cuatro meses.
- ha recibido inyecciones de toxina botulínica como rimabotulinumtoxinB (MYOBLOC), onabotulinumtoxinA (BOTOX, BOTOX COSMÉTICO) o abobotulinumtoxinA (DYSPOUR) en el pasado. Asegúrese de que su médico sepa exactamente qué producto recibió. La dosis de XEOMIN puede ser diferente que la de otros productos con toxina botulínica que ha recibido.
- ha recibido un antibiótico por inyección o inhalación recientemente.
- toma relajantes musculares.
- toma un medicamento para la alergia o el resfriado.
- toma medicamentos para dormir.

Pregúntele a su médico si no tiene la certeza de si toma alguno de los medicamentos enumerados arriba.

Sepa los medicamentos que toma. Tenga una lista de sus medicamentos para mostrarle a su médico o farmacéutico cada vez que reciba un medicamento nuevo.

¿Cómo recibiré XEOMIN?

- XEOMIN es una inyección que le administrará su médico.
- XEOMIN se inyecta a los músculos o glándulas afectados.
- Su médico puede cambiar su dosis de XEOMIN durante el tratamiento.

¿Qué debo evitar al recibir XEOMIN?

XEOMIN puede causar pérdida de fuerza o debilidad muscular general, visión borrosa o párpados caídos dentro de horas o hasta semanas después de recibir XEOMIN. **Si esto sucede, no maneje vehículos, no opere maquinaria ni realice otras actividades peligrosas.** Consulte “¿Qué es lo más importante que debo saber acerca de XEOMIN?”

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de XEOMIN?

XEOMIN puede causar efectos adversos graves, incluidos:

Consulte “¿Qué es lo más importante que debo saber acerca de XEOMIN?”

- **Daño a la córnea (la superficie frontal transparente del ojo) en personas tratadas por blefaroespasma.** Las personas que reciben XEOMIN para tratar espasmos del párpado pueden tener parpadeo reducido que puede causar una herida en la córnea u otros problemas en la córnea. Llame a su proveedor de atención médica u obtenga asistencia médica inmediata si experimenta dolor de ojos o irritación en los ojos después del tratamiento con XEOMIN.
- **XEOMIN puede causar efectos adversos graves, incluyendo** reacciones alérgicas. Los síntomas de una reacción alérgica a XEOMIN pueden incluir: picazón, sarpullido, enrojecimiento, hinchazón, jadeo, problemas para respirar, o mareo o sensación de debilidad. Infórmele a su médico u obtenga asistencia médica inmediata si experimenta jadeo o dificultades para respirar, o si siente mareos o debilidad.

Los efectos adversos más comunes de XEOMIN en adultos con sialorrea crónica incluyen:

- necesitar que le saquen un diente (extracción)
- diarrea
- sequedad bucal
- presión sanguínea alta

Los efectos adversos más comunes de XEOMIN en adultos con espasticidad de las extremidades superiores incluyen:

- convulsión
- sequedad bucal
- congestión nasal, dolor de garganta y moqueo
- infección de las vías respiratorias altas

Los efectos adversos más comunes de XEOMIN en niños de 2 a 17 años con espasticidad de las extremidades superiores incluyen:

- congestión nasal, dolor de garganta y moqueo
- bronquitis

Los efectos adversos más comunes de XEOMIN en adultos con distonía cervical incluyen:

- dificultades para deglutir
- dolor en el punto de inyección
- dolor de cuello
- dolor de músculos y huesos
- debilidad muscular

Los efectos adversos más comunes de XEOMIN en adultos con blefaroespasma incluyen:

- párpados caídos
- problemas de visión
- ojo seco
- sequedad bucal

Los efectos adversos más comunes de XEOMIN en adultos con líneas glabellares incluyen:

- cefalea

Estos no son todos los posibles efectos adversos de XEOMIN.

Llame a su médico para obtener consejos médicos sobre efectos adversos. Puede reportar efectos adversos a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de XEOMIN.

A veces, los medicamentos se prescriben con otros propósitos que no se incluyen en la Guía del medicamento. Puede preguntarle a su farmacéutico o médico si desea obtener información sobre XEOMIN escrita para profesionales de la salud.

¿Qué ingredientes tiene XEOMIN?

Ingrediente activo: toxina botulínica tipo A

Ingredientes inactivos: albúmina humana y sacarosa

Elaborado por: Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstrasse 100 Frankfurt, Alemania, licencia estadounidense número 1830

Distribuido por: Merz Pharmaceuticals, LLC, 6501 Six Forks Road, Raleigh, NC 27615 y Merz North America, Inc. 4133 Courtney Street, Suite 10, Franksville, WI 53126

© 2020 Merz Pharmaceuticals, LLC, XEOMIN® es una marca registrada de Merz Pharma GmbH & Co KGaA.

Todas las marcas registradas son propiedad de sus respectivos dueños.

Patente www.merzusa.com/patents/



EM00674-05

Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

Revisado: 8/2020