

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

XEOMIN 50 unidades polvo para solución inyectable
XEOMIN 100 unidades polvo para solución inyectable
XEOMIN 200 unidades polvo para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

XEOMIN 50 unidades polvo para solución inyectable

Un vial contiene 50 unidades de neurotoxina de *Clostridium botulinum* tipo A (150 kD), sin proteínas complejantes*.

XEOMIN 100 unidades polvo para solución inyectable

Un vial contiene 100 unidades de neurotoxina de *Clostridium botulinum* tipo A (150 kD), sin proteínas complejantes*.

XEOMIN 200 unidades polvo para solución inyectable

Un vial contiene 200 unidades de neurotoxina de *Clostridium botulinum* tipo A (150 kD), sin proteínas complejantes*.

* Neurotoxina botulínica tipo A, purificada a partir de cultivos de *Clostridium botulinum* (cepa Hall)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable

Polvo blanco

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

XEOMIN está indicado para el tratamiento sintomático en adultos de:

- blefarospasmo y espasmo hemifacial,
- distonía cervical predominantemente rotacional (tortícolis espasmódica),
- espasticidad del miembro superior,
- sialorrea crónica debida a trastornos neurológicos.

XEOMIN está indicado para el tratamiento sintomático en niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad y con un peso mayor o igual a 12 kg de:

- sialorrea crónica debida a trastornos neurológicos / trastornos del neurodesarrollo.

4.2. Posología y forma de administración

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

Para información detallada relativa a ensayos clínicos con XEOMIN en comparación con el complejo convencional de toxina botulínica tipo A (900kD), ver sección 5.1.

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

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

No se deben sobrepasar las dosis individuales de XEOMIN recomendadas.

Posología

Blefarospasmo y espasmo hemifacial

La dosis inicial recomendada es de 1,25 a 2,5 unidades por punto de inyección. La dosis inicial no deberá ser superior a 25 unidades en cada ojo. La dosificación total no deberá sobrepasar 50 unidades por ojo y sesión de tratamiento. El tratamiento no se debe repetir, en términos generales, antes de las 12 semanas. Los intervalos de tratamiento se deben determinar en función de la necesidad clínica real del paciente individual.

La mediana de tiempo hasta el comienzo de la acción se observa en un plazo de cuatro días después de la inyección. El efecto de cada tratamiento de XEOMIN generalmente dura aproximadamente de 3 a 5 meses, sin embargo, la duración puede ser significativamente más larga o más corta.

En sesiones repetidas de tratamiento, la dosis puede aumentarse hasta el doble si la respuesta al tratamiento inicial se considera insuficiente. No obstante, no parece obtenerse ningún beneficio adicional al inyectar una dosis superior a 5,0 unidades en cada punto de administración.

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

Tortícolis espasmódica

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

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

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

Espasticidad del miembro superior

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

Dosis recomendadas por músculo:

Patrón clínico Músculo	Unidades (Rango)	Número de puntos de inyección por músculo
Muñeca flexionada		
<i>Flexor radial del carpo</i>	25-100	1-2
<i>Flexor cubital del carpo</i>	20-100	1-2
Puño cerrado		

<i>Flexor superficial de los dedos</i>	25-100	2
<i>Flexor profundo de los dedos</i>	25-100	2
Codo flexionado		
<i>Supinador largo</i>	25-100	1-3
<i>Bíceps</i>	50-200	1-4
<i>Braquial anterior</i>	25-100	1-2
Antebrazo en pronación		
<i>Pronador cuadrado</i>	10-50	1
<i>Pronador redondo</i>	25-75	1-2
Pulgar pegado a la palma		
<i>Flexor largo del pulgar</i>	10-50	1
<i>Aductor del pulgar</i>	5-30	1
<i>Flexor corto del pulgar/ Oponente del pulgar</i>	5-30	1
Hombro rotado internamente/extendido/aducido		
<i>Deltoides/pars clavicularis</i>	20-150	1-3
<i>Dorsal ancho</i>	25-150	1-4
<i>Pectoral mayor</i>	20-200	1-6
<i>Subescapular</i>	15-100	1-4
<i>Redondo mayor</i>	20-100	1-2

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

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

Sialorrea crónica (adultos)

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

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

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

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

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

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

Sialorrea crónica (niños/adolescentes)

Se debe usar una solución reconstituida a una concentración de 2,5 unidades/0,1 ml.

XEOMIN se inyecta en las glándulas parótidas y submandibulares, en ambos lados (cuatro inyecciones en total por tratamiento). La dosis ajustada al peso corporal se divide según una relación 3:2 entre las glándulas parótidas y submandibulares como se indica en la tabla. No se pueden realizar recomendaciones de dosificación para niños con un peso inferior a 12 kg.

Peso corporal	Glándula parótida, cada lado		Glándula submandibular, cada lado		Dosis total, ambas glándulas, ambos lados
	Dosis por glándula	Volumen inyección	Dosis por glándula	Volumen inyección	
[kg]	[Unidades]	[ml]	[Unidades]	[ml]	[Unidades]
≥ 12 y < 15	6	0,24	4	0,16	20
≥ 15 y < 19	9	0,36	6	0,24	30
≥ 19 y < 23	12	0,48	8	0,32	40
≥ 23 y < 27	15	0,60	10	0,40	50
≥ 27 y < 30	18	0,72	12	0,48	60
≥ 30	22,5	0,90	15	0,60	75

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

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

Todas las indicaciones

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

- Verificación clínica del efecto de la neurotoxina en el músculo inyectado: por ejemplo, una investigación electromiográfica en un centro especializado
- Análisis de la causa de la falta de respuesta, por ejemplo, una selección errónea de los músculos a inyectar, una dosis insuficiente, una mala técnica de inyección, una contractura fija, antagonista demasiado débil y/o la posible aparición de anticuerpos
- Revisión del tratamiento con neurotoxina botulínica tipo A como tratamiento adecuado
- En ausencia de cualquier efecto indeseable durante el tratamiento inicial, puede realizarse un ciclo de tratamiento adicional en las siguientes condiciones: 1) ajuste de la dosis teniendo en cuenta el análisis del fracaso más reciente al tratamiento; 2) localización de los músculos afectados con técnicas como la guía electromiográfica; 3) seguimiento del intervalo mínimo recomendado entre el tratamiento inicial y el siguiente.

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y seguridad de XEOMIN para otras indicaciones en la población pediátrica diferentes a las descritas en la sección 4.1. No se pueden hacer recomendaciones de posología para otras indicaciones diferentes a sialorrea crónica en niños y adolescentes de 2 a 17 años y con un peso ≥ 12 kg.

Los datos clínicos disponibles actualmente con XEOMIN se describen en la sección 5.1.

Forma de administración

Todas las indicaciones

Para las instrucciones sobre la reconstitución del producto antes de la administración, véase la sección 6.6. Después de la reconstitución, XEOMIN se debería utilizar sólo para una sesión de inyección y sólo para un paciente.

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

Blefarospasmo y espasmo hemifacial

Después de la reconstitución, la solución de XEOMIN se inyecta intramuscularmente con una aguja estéril adecuada (por ejemplo, de calibre 27-30/0,30-0,40 mm de diámetro/12,5 mm de longitud). No se requiere orientación electromiográfica. Se recomienda un volumen de inyección de aproximadamente 0,05 a 0,1 ml.

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

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

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

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

Tortícolis espasmódica

Para la inyección de los músculos superficiales se utiliza una aguja estéril adecuada (por ejemplo, de calibre 25-30/0,30-0,50 mm de diámetro/37 mm de longitud), y para la inyección de la musculatura más profunda se utiliza una aguja, por ejemplo, de calibre 22/0,70 mm de diámetro/75 mm de longitud. Se recomienda un volumen de inyección de aproximadamente 0,1 a 0,5 ml por punto de inyección.

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

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

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

Espasticidad del miembro superior

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

En caso de dificultad para la localización de los músculos afectados, se recomienda la utilización de técnicas como la guía electromiográfica o ecografía. La inyección del producto en múltiples puntos puede

permitir un contacto más uniforme de XEOMIN con las áreas de inervación del músculo, y es especialmente útil cuando se inyecta en músculos de mayor tamaño.

Sialorrea crónica (adultos/niños/adolescentes)

Después de la reconstitución, la solución de XEOMIN se inyecta intraglandularmente utilizando una aguja estéril adecuada (p. ej. de calibre 27-30/0,30-0,40 mm de diámetro/12,5 mm de longitud). En adultos, se pueden utilizar los puntos de referencia anatómicos o guía ecográfica para la localización de las glándulas salivales involucradas, sin embargo el uso de guía ecográfica debería ser el preferido ya que se podría obtener un mejor resultado terapéutico (ver sección 5.1).

Para el tratamiento de niños y adolescentes se debe usar guía ecográfica. Se puede proponer el uso de anestesia local (como crema anestésica), sedación o anestesia en combinación con sedación en niños y adolescentes antes de la inyección, después de haber evaluado cuidadosamente la relación beneficio-riesgo y según las prácticas habituales en cada centro.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Trastornos generalizados de la actividad muscular (por ejemplo, miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton).
- Infección o inflamación en el lugar propuesto para la inyección.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad:

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

General:

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

Debe tenerse precaución para asegurar que XEOMIN no se inyecta en un vaso sanguíneo.

Se debe utilizar XEOMIN con precaución:

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

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

Efecto local y distante de la diseminación de la toxina

Se pueden producir reacciones indeseables por inyecciones de neurotoxina botulínica tipo A no administradas en el lugar adecuado que pueden paralizar temporalmente grupos de músculos próximos. Las dosis grandes pueden causar parálisis de músculos distantes del lugar de inyección.

Se han notificado efectos indeseables que podrían estar relacionados con la diseminación de la toxina botulínica tipo A a lugares distantes del lugar de inyección (ver sección 4.8). Algunos de ellos pueden resultar amenazantes para la vida y se han producido casos de muerte, que en algunos casos estaban asociados a disfagia, neumonía y/o debilidad significativa.

Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden experimentar debilidad muscular excesiva. Se deberá informar a los pacientes o a los cuidadores de que deben buscar inmediatamente ayuda médica en el caso de que se presenten alteraciones en la deglución o trastornos del habla o de la respiración.

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

Trastornos neuromusculares preexistentes

Los pacientes con trastornos neuromusculares pueden presentar un riesgo mayor de sufrir debilidad muscular excesiva, en particular cuando son tratados intramuscularmente. En estos pacientes, la utilización de la toxina botulínica tipo A debe realizarse bajo la supervisión de un especialista y sólo debe utilizarse si el beneficio del tratamiento supera al posible riesgo.

Generalmente, los pacientes con un historial de aspiración o disfagia deben tratarse con precaución. Esta precaución debe extremarse cuando estos pacientes reciben tratamiento para la distonía cervical.

XEOMIN deberá emplearse con precaución en los siguientes casos:

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

Reacciones de hipersensibilidad

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

Formación de anticuerpos

Las dosis demasiado frecuentes pueden incrementar el riesgo de formación de anticuerpos, que puede resultar en un fracaso del tratamiento (ver sección 4.2).

El potencial para la formación de anticuerpos puede minimizarse inyectando la dosis efectiva más baja al intervalo entre inyecciones más largo indicado clínicamente.

Población pediátrica

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

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

Indicaciones y precauciones especiales

Blefarospasmo y espasmo hemifacial

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

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

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

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

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

Tortícolis espasmódica

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

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

Deberá informarse a los pacientes de que las inyecciones de XEOMIN para el tratamiento de la tortícolis espasmódica pueden causar disfagia en grado leve a intenso, con el riesgo de aspiración y de disnea. Puede ser necesaria la intervención médica (por ejemplo, en forma de una sonda de alimentación gástrica) (ver también la sección 4.8). El límite de la dosis inyectada en el músculo esternocleidomastoideo a menos de 100 unidades puede reducir la aparición de disfagia. Los pacientes que presentan una masa menor de los músculos del cuello o los pacientes que requieren inyecciones bilaterales en los músculos esternocleidomastoideos tienen un mayor riesgo. La aparición de disfagia puede atribuirse a la propagación del efecto farmacológico de XEOMIN, como consecuencia de la distribución del efecto de la neurotoxina a los músculos del esófago.

Espasticidad del miembro superior

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

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

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

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

Sialorrea crónica (adultos/niños/adolescentes)

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

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

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

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción.

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

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

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

Las 4-aminoquinolinas pueden reducir el efecto de XEOMIN.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de la neurotoxina botulínica tipo A en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos. En consecuencia, XEOMIN no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario y a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo.

Lactancia

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

Fertilidad

No existen datos clínicos sobre la utilización de la neurotoxina botulínica tipo A. No se detectaron reacciones adversas en la fertilidad masculina o femenina en conejos (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

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

Reacciones adversas independientes de la indicación

Reacciones adversas relacionadas con la aplicación

Dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, inflamación, edema, eritema, prurito,

infección localizada, hematoma, hemorragia y/o cardenales pueden estar asociados con la inyección.

La ansiedad y/o el dolor relacionados con la aguja pueden dar lugar a respuestas vasovagales, incluyendo hipotensión sintomática transitoria, náuseas, tinnitus y síncope.

Reacciones adversas relacionadas con la toxina botulínica tipo A

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

Diseminación de la toxina

Se han notificado muy raramente efectos indeseables relacionados con la diseminación de la toxina a puntos distantes del lugar de administración para producir síntomas consistentes con los efectos de la toxina botulínica tipo A (debilidad muscular exagerada, disfagia, y neumonía por aspiración con desenlace fatal en algunos casos) (ver sección 4.4).

Reacciones de hipersensibilidad

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

Reacciones adversas de la experiencia clínica

Se ha informado de las siguientes reacciones adversas con XEOMIN. Las categorías de las frecuencias se definen a continuación: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Blefarospasmo

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, parálisis facial	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Ptosis del párpado	Muy frecuentes
	Ojos secos, visión borrosa, dificultad de visión	Frecuentes
	Diplopía, aumento de lacrimación	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Sequedad de boca	Frecuentes
	Disfagia	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Debilidad muscular	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la inyección	Dolor en el lugar de inyección	Frecuentes
	Fatiga	Poco frecuentes

Espasmo hemifacial

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

Tortícolis espasmódica

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, presíncope, mareo	Frecuentes
	Trastornos del habla	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disfonía, disnea	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Disfagia	Muy frecuentes
	Sequedad de boca, náuseas	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis	Frecuentes
	Erupción	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de cuello, debilidad muscular, mialgia, espasmos musculares, rigidez musculoesquelética	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la inyección	Dolor en el lugar de inyección, astenia	Frecuentes

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

Espasticidad del miembro superior

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, hipoestesia	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Sequedad de boca	Frecuentes
	Disfagia, náuseas	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Debilidad muscular, dolor de extremidades, mialgia	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la inyección	Astenia	Poco frecuentes
	Dolor en el lugar de inyección	Frecuencia no conocida

Sialorrea crónica (adultos)

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia	Frecuentes
	Trastornos del habla	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Sequedad de boca, disfagia	Frecuentes
	Saliva alterada (más espesa), disgeusia	Poco frecuentes

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

Sialorrea crónica (niños/adolescentes)

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Disfagia	Poco frecuente
	Saliva alterada (más espesa), sequedad de boca, dolor oral, caries dental	Frecuencia no conocida

Experiencia después de la comercialización

Se notificaron las siguientes reacciones adversas sin frecuencia conocida para el uso de XEOMIN desde su lanzamiento, independientemente de la indicación:

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad como hinchazón, edema (también lejos del lugar de la inyección), eritema, prurito, sarpullido (local y generalizado) y dificultad para respirar
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Atrofia muscular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la inyección	Síntomas similares a los de la gripe

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Ver la información sobre riesgos asociados a la diseminación local y distante del efecto de la toxina en la sección 4.4.

Síntomas de sobredosis:

Las dosis aumentadas de neurotoxina botulínica tipo A pueden causar una parálisis neuromuscular pronunciada, distante del lugar de inyección. Los síntomas de sobredosis no se observan inmediatamente después de la inyección y pueden consistir en debilidad muscular, ptosis, diplopía, dificultades en la respiración, dificultades en la deglución, dificultades en el habla o parálisis de los músculos respiratorios que causa una neumonía por aspiración.

Medidas a tomar en casos de sobredosis:

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

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

Mecanismo de acción

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

- Unión: La cadena pesada de la neurotoxina botulínica tipo A se une con una selectividad y afinidad excepcionalmente altas a receptores que se encuentran sólo en las terminaciones colinérgicas.

- Internalización: Constricción de la membrana de la terminación nerviosa y absorción de la toxina dentro de la terminación nerviosa (endocitosis).
- Translocación: El segmento amino-terminal de la cadena pesada de la neurotoxina forma un poro en la membrana de la vesícula, se escinde el enlace disulfuro y la cadena ligera de la neurotoxina pasa a través del poro al citosol.
- Efecto: Despues de la liberación de la cadena ligera, escinde muy específicamente una proteína diana (SNAP 25) que es esencial para la liberación de la acetilcolina.

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

Resultados de los estudios clínicos

Se ha demostrado la equivalencia terapéutica de XEOMIN en comparación con el producto comparador Botox que contiene el complejo de toxina botulínica tipo A, onabotulinumtoxinA (900kD), en dos estudios comparativos de fase III de dosis única, uno en pacientes con blefarospasmo (estudio MRZ 60201-0003, n=300) y otro en pacientes con distonía cervical (estudio MRZ 60201-0013, n=463). Los resultados de los estudios sugieren también que XEOMIN y este producto comparador presentan un perfil de eficacia y seguridad similar en pacientes con blefarospasmo o distonía cervical cuando se utiliza con un ratio de conversión de dosis de 1:1 (ver sección 4.2).

Blefarospasmo

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

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

La variable principal de eficacia fue el cambio en la subescala de gravedad JRS desde el momento basal a la semana 6 posterior a la inyección, en la población por intención de tratar con valores perdidos reemplazados por el valor más reciente del paciente (extrapolación de la última observación). En la población por intención de tratar, la diferencia entre el grupo de XEOMIN y el grupo de placebo en el cambio de la subescala de gravedad JRS desde el momento basal hasta la semana 6 fue de -1,0 (95% IC -1,4; -0,5) puntos y estadísticamente significativo ($p < 0,001$).

Los pacientes podían continuar con el periodo de extensión si requerían una nueva inyección. Los pacientes recibieron hasta cinco inyecciones de XEOMIN con un intervalo mínimo entre dos inyecciones de por lo menos seis semanas (48-69 semanas de duración total del estudio y una dosis máxima de 50 unidades por ojo). Durante todo el estudio, la mediana del intervalo de inyección en sujetos tratados con NT 201(XEOMIN) osciló entre 10,14 (primer intervalo) y 12 semanas (segundo a quinto intervalo).

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

En el periodo principal, la duración media del intervalo de tratamiento fue 6 semanas en el grupo de placebo, 11 semanas en el grupo tratado con 12,5 unidades por ojo y 20 semanas en el grupo tratado con 25 unidades por ojo. Las diferencias medias de mínimos cuadrados (ANCOVA) vs. placebo (95% IC) en el

cambio de la subescala de gravedad JRS con referencia al estado inicial en 6 semanas fue -1,2 (-1,9; -0,6) en el grupo al que se le administró 25 unidades de XEOMIN por ojo, siendo estadísticamente significativa, mientras que la respectiva diferencia vs. placebo en el grupo al que se administró 12,5 unidades de XEOMIN fue -0,5 (-1,1; 0,2), no resultando estadísticamente significativo.

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

Tortícolis espasmódica

Se investigó XEOMIN en un ensayo de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico en un total de 233 pacientes con distonía cervical. Los pacientes presentaban un diagnóstico clínico de distonía cervical predominantemente rotacional, con una puntuación total basal ≥ 20 en la escala de puntuación de tortícolis espasmódica Toronto Oeste (TWSTRS). Los pacientes fueron aleatorizados (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). El número y sitios de inyección fueron determinados por el investigador.

La variable principal de eficacia fue el cambio en la media de mínimos cuadrados entre el valor basal y la semana 4 después de la inyección en la puntuación total de TWSTRS, en la población por intención de tratar, con valores perdidos reemplazados por el valor basal del paciente (modelo estadístico completo). El cambio en la puntuación total de TWSTRS entre el momento basal y la semana 4 fue significativamente mayor en los grupos de NT 201(XEOMIN), en comparación con el cambio en el grupo placebo ($p<0,001$ en todos los modelos estadísticos). Estas diferencias fueron también clínicamente significativas: p.e. -9,0 puntos para 240 unidades vs. placebo y -7,5 puntos para 120 unidades vs. placebo, en el modelo estadístico completo.

Los pacientes podían continuar con el periodo de extensión si precisaban una nueva inyección. Los pacientes recibieron hasta cinco inyecciones de 120 U o 240 U de XEOMIN con un intervalo mínimo entre dos inyecciones de al menos seis semanas (48-69 semanas de duración total del estudio). En función de la solicitud de retratamiento por parte de los pacientes, la mediana de la duración de la respuesta tras el efecto del tratamiento con Xeomin en este estudio (considerando tanto el período doble ciego como el periodo de extensión abierto) fue de 12 semanas (rango intercuartil: 9 a 15 semanas). En la mayoría de los ciclos de inyección (96,3%) el tiempo hasta retratamiento fue entre 6 y 22 semanas y en casos individuales hasta 28 semanas.

Espasticidad del miembro superior (adultos)

En el ensayo pivotal (doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico), realizado en pacientes con espasticidad del miembro superior secundaria a un ictus, fueron seleccionados aleatoriamente 148 pacientes para recibir XEOMIN (N=73) o Placebo (N=75). La dosis media acumulada después de hasta 6 tratamientos repetidos en un ensayo clínico fue de 1333 unidades (máximo 2395 unidades) durante un periodo de exposición de hasta 89 semanas.

Según lo determinado para la variable de eficacia primaria (tasas de respuesta para los flexores de la muñeca en la escala de Ashworth en la semana 4, definiendo como respuesta la mejora en al menos 1 punto de 5 puntos en la escala de Ashworth), los pacientes tratados con XEOMIN (tasa de respuesta: 68,5%) presentaron una probabilidad 3,97 veces mayor de ser respondedores en comparación con los pacientes tratados con placebo (tasa de respuesta: 37,3%; 95% IC:1,90 a 8,30; $p<0,001$, población ITT).

Este estudio de dosis fija no fue diseñado para diferenciar entre mujeres y hombres; sin embargo, en un análisis posterior, las tasas de respuesta fueron superiores en mujeres (89,3%) en comparación con los varones (55,6%), la diferencia fue estadísticamente significativa solo para las mujeres. Sin embargo, en varones, las tasas de respuesta en la escala de Ashworth después de 4 semanas en tratamiento con XEOMIN, fueron siempre superiores en todos los grupos de músculos tratados en comparación con el placebo. En función del requerimiento de los pacientes para su retratamiento, la mediana de la duración del efecto en este estudio pivotal y el periodo de extensión abierto subsiguiente fue de 14 semanas (rangos intercuartiles: 13 a 17 semanas) y, en la mayoría de los ciclos de inyección (95,9%), el tiempo hasta el retratamiento se situó entre 12 y 28 semanas.

Las tasas de respuesta fueron similares en hombres en comparación con mujeres en el periodo abierto de extensión del ensayo pivotal (la dosificación flexible fue posible en este periodo de prueba) en el que fueron incluidos 145 pacientes y se realizaron 5 ciclos de inyección, así como en el ensayo ciego para el observador (EudraCT Número 2006-003036-30) en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de XEOMIN en dos diluciones diferentes en 192 pacientes con espasticidad del miembro superior de etiología diversa.

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

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

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

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

Espasticidad del miembro inferior y superior debida a parálisis cerebral (niños/adolescentes)

Evaluación del miembro inferior

Se incluyeron 311 niños y adolescentes (edad 2-17 años) con espasticidad del miembro inferior uni o bilateral debida a parálisis cerebral en un ensayo clínico dosis respuesta, de fase III y doble ciego con grupos paralelos. Se administró XEOMIN para el tratamiento de la espasticidad del miembro inferior en tres grupos de tratamiento (4 unidades/kg de peso corporal con un máximo de 100 unidades, 12 unidades/kg de peso corporal con un máximo de 300 unidades o 16 unidades/kg de peso corporal con un máximo de 400 unidades, respectivamente) para el tratamiento de dos patrones clínicos del miembro inferior seleccionados (pie equino, rodilla flexionada, cadera aducida).

En este estudio, el grupo de dosis baja pretendía actuar como grupo control. No se demostraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de los grupos de dosis alta vs. el de dosis baja, en relación a la variable principal ni a la co-primaria de eficacia. El cambio en la media de mínimos cuadrados (error estándar, 95% IC) desde el estado basal en la escala Ashworth en los flexores plantares 4 semanas después de la inyección fue -0,70 (0,061; 95% IC: -0,82; -0,58) para la dosis alta y -0,66 (0,084; 95% IC: -0,82; -0,50) para la dosis baja con un valor p de 0,650. La mejora en el tono muscular no se reflejó en un efecto en la función o en la Impresión Global del Cambio por el Investigador. No se puede determinar la posología adecuada de XEOMIN para el tratamiento de la espasticidad del miembro inferior en niños y adolescentes. No se observaron efectos adversos inesperados en el tratamiento doble ciego ni en el abierto a largo plazo, con XEOMIN durante los cuatro ciclos de inyección.

Evaluación del miembro superior

En un segundo estudio dosis respuesta de fase III, doble ciego con grupos paralelos, 350 niños y adolescentes (edad 2-17 años) con espasticidad de miembro superior solo o con espasticidad combinada de miembro superior e inferior debida a parálisis cerebral fueron tratados con XEOMIN. Para el tratamiento del miembro superior (codo flexionado, muñeca flexionada, puño cerrado, antebrazo pronado, pulgar pegado a la palma) o espasticidad combinada de miembro superior e inferior (pie equino, rodilla flexionada, cadera aducida) se administró XEOMIN en tres grupos de tratamiento en el periodo principal

con un ciclo de inyección: de 2 a 5 unidades/kg de peso corporal con un máximo de 50 a 125 unidades, de 6 a 15 unidades/kg de peso corporal con un máximo de 150 a 375 unidades y de 8 a 20 unidades/kg de peso corporal con un máximo de 200 a 500 unidades. Los pacientes continuaron con la dosis más alta en el periodo de extensión abierto del estudio, con tres ciclos de inyección.

Se vieron diferencias estadísticamente significativas entre las dosis bajas y altas respecto a la situación basal en la escala de Ashworth para el flexor de codo o de muñeca a las 4 semanas después de la inyección (-0,22 [95% IC -0,4; -0,04] p=0,017). Las mejorías en el tono muscular no se reflejaron en un efecto en la función y en la Impresión Global del Cambio por el Investigador. Por lo tanto, no se puede determinar de este estudio la posología adecuada de XEOMIN para el tratamiento de la espasticidad de miembro superior en pacientes pediátricos.

No se notificaron problemas de seguridad inesperados en el tratamiento con XEOMIN de la espasticidad del miembro superior e inferior durante los cuatro ciclos de inyección (14± 2 semanas cada uno).

Sialorrea crónica (adultos)

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

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

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

En la semana 4, se observó al menos 1 punto de mejora en el GICS (una de las variables principales) en el 73% de los pacientes tratados con 100 unidades de XEOMIN comparado con el 44% de pacientes del grupo placebo. El análisis de confirmación de ambas variables primarias de eficacia (uSFR y GICS en la semana 4 tras la inyección) demostró mejoras estadísticamente significativas en el grupo de tratamiento con 100 unidades comparado con el placebo. Se pudo demostrar mejoría en los parámetros de eficacia en las semanas 8 y 12 tras la inyección y su mantenimiento hasta la última observación del periodo principal en la semana 16. La administración guiada por ecografía demostró mejores resultados que la infiltración por guía anatómica sobre las variables primarias de eficacia en la semana 4 (uSFR valor-p 0,019 vs 0,099 y GICS 0,003 vs 0,171).

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

Sialorrea crónica (niños/adolescentes)

El ensayo clínico de fase III, doble ciego y controlado con placebo, incluyó un total de 255 niños y adolescentes (de 2 a 17 años), con un peso corporal de al menos 12 kg, que sufrían sialorrea crónica asociada a trastornos neurológicos y/o discapacidad intelectual. Durante el periodo principal, 220 pacientes

de entre 6 y 17 años recibieron tratamiento con XEOMIN hasta 75 U, en función del peso corporal, o placebo. El tratamiento se administró por vía intraglandular, guiado por ecografía, con una relación definida de dosis de 3:2 en las glándulas salivales parótidas y submandibulares, respectivamente.

Tratamiento	Tiempo	uSFR (g/min)		GICS (puntuación)	
		Nº. obs.	LS (SE)	Nº. obs.	LS (SE)
Placebo	Semana 4	72	-0,07 (0,015)	72	0,63 (0,104)
XEOMIN en función del peso corporal	Semana 4	148	-0,14 (0,012)	148	0,91 (0,075)
	Semana 8	146	-0,16 (0,012)	146	0,94 (0,068)
	Semana 12	147	-0,16 (0,013)	147	0,87 (0,073)
	Semana 16	145	-0,15 (0,013)	146	0,77 (0,070)

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

El análisis confirmatorio de las variables co-primarias de eficacia (uSFR y GICS, en la semana 4 después de la inyección) demostró mejorías estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en el grupo de XEOMIN en comparación con el placebo. Para ambos parámetros de eficacia, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento hasta el final del periodo principal, en la semana 16.

Los 35 niños de entre 2 y 5 años fueron tratados con XEOMIN en función de su peso corporal, no se utilizó ningún grupo placebo como control, demostrándose mejorías en las variables de eficacia investigadas similares a las observadas en el grupo de 6-17 años tratado con XEOMIN.

En el siguiente primer ciclo del periodo de extensión abierto participaron 247 pacientes. El periodo de extensión consistió en tres ciclos adicionales, cada uno con una única sesión de tratamiento seguida de un periodo de observación de 16 semanas. Todos los pacientes recibieron XEOMIN de acuerdo con el mismo esquema de dosificación predeterminado y la misma proporción de dosis utilizada en el periodo principal. Un total de 222 pacientes completaron el periodo de extensión. Los resultados del periodo de extensión confirmaron los hallazgos del periodo principal, mostrando la continuación de los beneficios del tratamiento.

No se identificaron problemas de seguridad nuevos o inesperados.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos con XEOMIN:

- en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la distonía
- en lactantes de 0-24 meses para el tratamiento de la espasticidad muscular y de la sialorrea crónica.

Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Características generales de la sustancia activa

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

La neurotoxina botulínica natural es un complejo de alto peso molecular que, además de la neurotoxina (150 kD), contiene otras proteínas bacterianas no tóxicas, como hemaglutininas y no hemaglutininas. A

diferencia de las preparaciones convencionales que contienen el complejo de toxina botulínica tipo A, XEOMIN contiene neurotoxina pura (150 kD), ya que carece de proteínas complejantes y, por tanto, tiene un contenido bajo de proteína extraña. El contenido de proteína extraña administrado se considera uno de los factores responsables del fracaso terapéutico secundario.

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

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

Distribución de la sustancia activa en los pacientes

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

De manera similar, se ha observado en ratas que el peso de la glándula salival submandibular que fue inyectada se redujo con todos los niveles de dosis, y se observó atrofia acinar de la glándula salival a la dosis más alta de 40 unidades/kg, después de cuatro inyecciones repetidas de XEOMIN a intervalos de 8 semanas.

No se han observado signos de intolerancia local. Los estudios de toxicidad reproductiva realizados con XEOMIN no mostraron reacciones adversas sobre la fertilidad de machos o hembras en conejos, ni efectos directos sobre el desarrollo embriofetal o pre y postnatal en ratas y/o conejos. Sin embargo, la administración de XEOMIN a dosis que presentan una toxicidad materna clara, a intervalos diarios, semanales o quincenales, aumentó el número de abortos en conejos y disminuyó ligeramente el peso fetal en ratas. No puede asumirse necesariamente en estos estudios una exposición sistémica continua de las madres durante la fase sensible (desconocida) de la organogénesis como un requisito para la inducción de efectos teratogénicos.

En un estudio de toxicidad juvenil posterior al destete en ratas, se observó una atrofia del epitelio germinal testicular e hipospermia en los ensayos con dosis altas (30 unidades/kg/inyección) sin ningún impacto en la fertilidad masculina. Cuando se emparejaron machos y hembras a las 14 semanas de edad, el rendimiento de apareamiento se redujo en los machos con dosis altas, posiblemente debido a la debilidad de las extremidades o al peso corporal notablemente más bajo. En ausencia de cualquier efecto en la media del número de cuerpos lúteos, las pérdidas preimplantación aumentaron con la dosis de 10 unidades/kg/inyección y superiores. No se pudo concluir claramente si este efecto fue mediado por machos o hembras.

Del mismo modo, los márgenes de seguridad con respecto a la terapia clínica fueron generalmente bajos en términos de dosis clínicas altas.

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Albúmina humana

Sacarosa

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Periodo de validez

XEOMIN 50 unidades polvo para solución inyectable: 3 años

XEOMIN 100 unidades polvo para solución inyectable: 4 años

XEOMIN 200 unidades polvo para solución inyectable: 3 años

Solución reconstituida:

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

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

6.4. Precauciones especiales de conservación

Vial sin abrir: No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial (vidrio de tipo 1) con tapón de goma (goma de bromobutilo) y precinto de seguridad (aluminio).

XEOMIN 50 unidades polvo para solución inyectable: envases de 1, 2, 3 o 6 viales, cada uno conteniendo 50 unidades.

XEOMIN 100 unidades polvo para solución inyectable: envases de 1, 2, 3, 4 o 6 viales, cada uno conteniendo 100 unidades.

XEOMIN 200 unidades polvo para solución inyectable: envases de 1, 2, 3, 4 o 6 viales, cada uno conteniendo 200 unidades.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

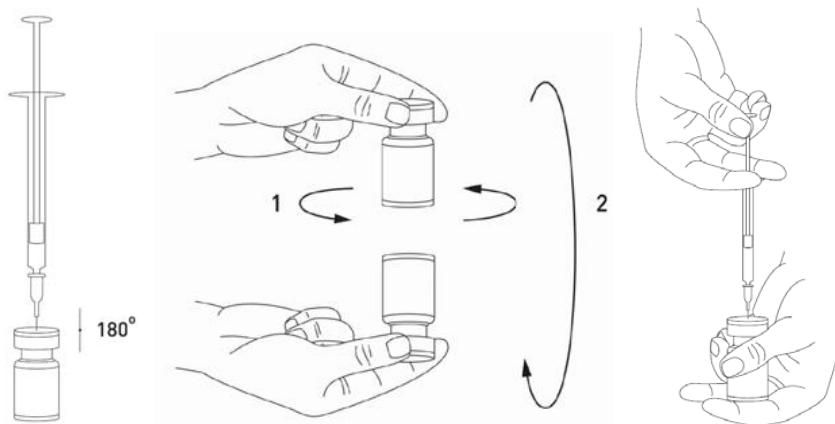
6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Reconstitución

XEOMIN se reconstituye antes de usar con solución inyectable de cloruro de sodio, a una concentración de 9 mg/ml (0,9%). La reconstitución y la dilución deberán realizarse de acuerdo con las normas de las buenas prácticas clínicas, en particular para garantizar la asepsia.

Se recomienda llevar a cabo la reconstitución del vial y la preparación de la jeringa sobre toallas de papel con recubrimiento plástico, para recoger posible material vertido. Con una jeringa, se extrae una cantidad adecuada de solución de cloruro sódico (ver el cuadro de dilución). Se recomienda una aguja corta de calibre 20-27G. Despues de la inserción vertical de la aguja a través del tapón de goma, el disolvente debe inyectarse con cuidado en el vial con el fin de evitar la formación de espuma. Si el vacío no aspira el

disolvente hacia el interior del vial, el vial debe desecharse. La jeringa debe separarse del vial y XEOMIN debe mezclarse con el solvente removiendo cuidadosamente e invirtiendo/girando el vial – la solución no debe agitarse vigorosamente. Si es necesario, la aguja utilizada para la reconstitución debe permanecer en el vial y la cantidad requerida de solución debe extraerse con una nueva jeringa estéril adecuada para inyección.



XEOMIN reconstituido es una solución transparente e incolora.

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

Se debe tener cuidado para utilizar el volumen de solvente correcto para la presentación elegida con el fin de prevenir una sobredosis accidental. Si se tienen que utilizar diferentes presentaciones de XEOMIN como parte de un procedimiento de inyección, se debe extremar el cuidado para utilizar la cantidad correcta de solvente cuando se reconstituye un número determinado de unidades por 0,1 ml. La cantidad de solvente varía entre XEOMIN 50 unidades, XEOMIN 100 unidades y XEOMIN 200 unidades. Cada jeringa debe ir etiquetada como corresponde.

Las concentraciones posibles de XEOMIN 50, 100 y 200 unidades se indican en el siguiente cuadro:

Dosis resultante (en unidades por 0,1 ml)	Solvente añadido (cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9%) solución inyectable)		
	Vial con 50 unidades	Vial con 100 unidades	Vial con 200 unidades
20 unidades	0,25 ml	0,5 ml	1 ml
10 unidades	0,5 ml	1 ml	2 ml
8 unidades	0,625 ml	1,25 ml	2,5 ml
5 unidades	1 ml	2 ml	4 ml
4 unidades	1,25 ml	2,5 ml	5 ml
2,5 unidades	2 ml	4 ml	No procede
2 unidades	2,5 ml	5 ml	No procede
1,25 unidades	4 ml	No procede	No procede

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

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

Cualquier vial no usado o cualquier remanente, solución reconstituida residual en el vial y/o jeringas deben ser sometidos a autoclave. Alternativamente, el XEOMIN restante puede ser inactivado añadiendo una de las siguientes soluciones: etanol 70%, isopropanol 50%, SDS (detergente aniónico) 0,1%, solución de hidróxido de sodio diluida (NaOH 0,1 N) o solución de hipoclorito de sodio diluida (NaOCl al menos 0,1%).

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

Recomendaciones ante cualquier incidente que pueda producirse durante la manipulación de toxina botulínica tipo A

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merz Pharma España S.L.
Avenida de Bruselas 5
28108 Alcobendas – Madrid
Teléfono: +34 91 657 47 84
Fax: +34 91 662 94 10

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

XEOMIN 50: 74067
XEOMIN 100: 69292
XEOMIN 200: 80801

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

XEOMIN 50
Fecha de la primera autorización: 16 marzo 2012
Fecha de la última renovación: 1 junio 2016

XEOMIN 100
Fecha de la primera autorización: 25 septiembre 2007
Fecha de la última renovación: 1 junio 2016

XEOMIN 200
Fecha de la primera autorización: 17 octubre 2016
Fecha de la última renovación: 29 abril 2020



am

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2022