

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMA(S) FARMACÉUTICA(S),
DOSIS, VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN, SOLICITANTE(S), TITULAR(ES) DE LA
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Contenido (Concentración)</u>
Alemania	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Alemania		Xeomin	100 unidades DL ₅₀	polvo para solución inyectable	vía intramuscular	
Dinamarca	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Alemania		Xeomin	100 unidades DL ₅₀	polvo para solución inyectable	vía intramuscular	
Suecia	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Alemania		Xeomin	100 unidades DL ₅₀	polvo para solución inyectable	vía intramuscular	
Austria		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Alemania	Xeomin	100 unidades DL ₅₀	polvo para solución inyectable	vía intramuscular	
España		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Alemania	Xeomin	100 unidades DL ₅₀	polvo para solución inyectable	vía intramuscular	
Finlandia		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Alemania	Xeomin	100 unidades DL ₅₀	polvo para solución inyectable	vía intramuscular	
Francia		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Alemania	Xeomin	100 unidades DL ₅₀	polvo para solución inyectable	vía intramuscular	
Italia		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Alemania	Xeomin	100 unidades DL ₅₀	polvo para solución inyectable	vía intramuscular	
Luxemburgo		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main	Xeomin	100 unidades DL ₅₀	polvo para solución inyectable	vía intramuscular	

Noruega	Alemania Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main	Xeomin	100 unidades DL ₅₀	polvo para solución inyectable	vía intramuscular
Polonia	Alemania Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main	Xeomin	100 unidades DL ₅₀	polvo para solución inyectable	vía intramuscular
Portugal	Alemania Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main	Xeomin	100 unidades DL ₅₀	polvo para solución inyectable	vía intramuscular
Reino Unido	Alemania Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Alemania	Xeomin	100 unidades DL ₅₀	polvo para solución inyectable	vía intramuscular

ANEXO II

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN
DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO
PRESENTADOS POR LA EMEA**

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE XEOMIN (véase Anexo I)

- Cuestiones relativas a la calidad

Desde el punto de vista de la calidad, Xeomin está muy purificado y difiere del principio activo de Botox® y de Dysport® en que carece de proteínas formadoras de complejos (hemaglutininas).

No hubo aspectos relativos a la calidad que fueran objeto de desacuerdo en el procedimiento de reconocimiento mutuo.

- Cuestiones relativas a la eficacia

El programa de desarrollo clínico comprendió 5 estudios, que se enumeran en la tabla siguiente:

Tabla 1: Lista de estudios clínicos.

Ensayo Países	Fase, población y diseño	Tratamiento del estudio	Criterio principal
ESTUDIOS COMPLETADOS			
BTC-9901 Alemania	Fase 1 14 voluntarios varones sanos Abierto, comparación intra-tratamiento	4 U Xeomin y Botox, intramusculares	Cambio de la amplitud máxima del CMAP
MRZ-0113 Alemania	Fase 1b 32 voluntarios varones sanos Doble ciego, comparación intra-tratamiento examinando el perfil de respuesta a la dosis, la difusión sistémica y la duración del efecto.	2, 4, 16 ó 32 U de Xeomin y Botox, intramusculares	Reducción del CMAP en la semana 4. Seguimiento de 52 semanas
BTC-9801 Alemania	Estudio de determinación de dosis en fase 2 53 pacientes con distonía cervical rotacional Abierto, aleatorizado, con fármaco activo como comparación	Xeomin: 10/20 U, 20/40 U, 30/60 U; Botox 30/60 U, intramusculares	Cambio de la amplitud máxima del CMAP al cabo de 2 semanas
MRZ-0013 Europa e Israel	Fase 3 466 pacientes con distonía cervical Doble ciego, aleatorizado, grupos paralelos, con control activo (Botox)	70-300 U de Xeomin o Botox, intramusculares	Cambio de la puntuación TWSTRS-Gravedad al cabo de 4 semanas.
MRZ-0003 Europa e Israel	Fase 3 304 pacientes con blefarospasmo Doble ciego, aleatorizado, grupos paralelos, con control activo (Botox)	Hasta 70 U de Xeomin o Botox, intramusculares	Cambio de la suma de puntos de la JRS al cabo de 3 semanas
TWSTRS = Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (Escala de Clasificación de la Tortícolis Espasmódica de Toronto Oeste) JRS = Jankovic Rating Scale (Escala de Clasificación de Jankovic) CMAP = Potencial de acción muscular compuesto U = Unidades			

El programa de ensayos clínicos que se presentó comprendía:

- Dos estudios en fase I, MRZ/BTC-9901 y MRZ/BTC-0113, de los cuales el segundo se realizó después de completarse los estudios en fase III
- Un estudio en fase II (MRZ/BTC-9801)
- Dos estudios en fase III (uno para cada una de las indicaciones previstas: la tortícolis espasmódica (MRZ/BTC-0013) y el blefarospasmo (MRZ/BTC-0003), respectivamente)

Además, actualmente hay en curso tres estudios clínicos de Xeomin:

- En el estudio en la espasticidad del miembro superior (MRZ 0410), 144 pacientes iniciaron el segundo ciclo de inyecciones, en el que se administran dosis de Xeomin de hasta 400 U.
- En el estudio en la distonía cervical (MRZ 0408), en el que se administran dosis de Xeomin de hasta 240 U, 31 pacientes iniciaron el segundo ciclo de inyecciones.
- En el estudio sobre el blefarospasmo (MRZ 0433), un paciente inició el segundo ciclo de inyecciones.

Posología

El solicitante presentó tres estudios no clínicos, dos en fase I, uno en fase II y uno en fase III, para demostrar que la posología establecida para Xeomin es segura.

- Datos no clínicos

En los estudios no clínicos, se comparó el efecto farmacológico de Xeomin (es decir, el grado de actividad paralítica, el efecto sobre la motilidad, el efecto sobre la parálisis con el tiempo, la duración) con el de Botox:

- La actividad paralítica de Xeomin y Botox se valoró con la prueba de la parálisis regional en el ratón, después de 3 inyecciones intramusculares repetidas a intervalos de 6 y 13 semanas hasta una dosis de 0,64 unidades de dosis letal (UDL)/animal de Xeomin y Botox (aprox., 32 UDL/kg).

- El efecto de Xeomin y Botox sobre la motilidad (movimientos estáticos y activos) se valoró en un estudio de toxicidad intravenosa aguda en ratones con hasta 68 UDL/kg.

- La eficacia paralítica de Xeomin y Botox se analizó mediante electromiografía (EMG) *in vivo* en monos machos después de una única inyección intramuscular de 16 UDL/kg en el glúteo medio izquierdo.

Los datos no clínicos demostraron claramente que una unidad de Xeomin es equipotente con una unidad de Botox, observándose una clara relación dosis-respuesta en dos especies. Sobre la base de estos resultados, pudo concluirse que los efectos farmacológicos de Xeomin y Botox son casi comparables en animales.

- Datos clínicos

Los dos estudios en fase I mostraron que, con dosis iguales, Xeomin era tan eficaz como Botox en las determinaciones EMG; se demostró claramente que los efectos paralíticos de Xeomin y Botox aumentaban al elevar la dosis, observándose una tendencia comparable en un estudio en fase II.

En el estudio de determinación de dosis en fase II, se comparó la eficacia en pacientes con distonía cervical rotacional de tres dosis (10, 20 y 30 U) de Xeomin con la de la dosis óptima de Botox (30 U).

La variable de eficacia principal fue el descenso, a partir del valor basal, del nivel electromiográfico (EMG) superficial más importante (es decir, la amplitud máxima) en el músculo esternocleidomastoideo distónico durante la activación voluntaria máxima a los 14 días de la inyección. El estudio no consiguió determinar la dosis terapéutica óptima de Xeomin como tratamiento de la tortícolis espasmódica, pues no se observaron diferencias terapéuticas estadísticamente significativas (globales o de forma emparejada), aunque pudieron demostrarse determinaciones EMG de la eficacia similares con Xeomin y Botox. No obstante, el cambio medio del nivel EMG superficial en el músculo esternocleidomastoideo, que debe considerarse un parámetro objetivo, mostró una clara tendencia en relación con la dosis en el caso de Xeomin.

Considerando los datos de los estudios no clínicos, del estudio inicial en fase I y sus conclusiones, y del estudio en fase II –aunque sólo pudieron sacarse de él conclusiones limitadas–, la posología de Xeomin en los dos estudios en fase III se basó en la dosis ya establecida de Botox. Este planteamiento se considera aceptable. Durante un procedimiento de Asesoramiento Científico llevado a cabo en 2000, la EMEA no requirió ni recomendó que se realizaran más estudios en fase II antes de llevar a cabo los estudios en fase III.

El solicitante presentó los datos de eficacia del estudio en fase III en la tortícolis espasmódica. Este estudio mostró la no inferioridad de Xeomin (70-300 U) frente a Botox (70-300 U). Se demostró que la relación dosis-eficacia era parecida para Xeomin y para Botox después de una inyección en ese estudio.

En conjunto, los datos del programa de desarrollo clínico y no clínico, diseñado con el apoyo de Asesoramiento Científico, aportaron suficientes pruebas de que hay una relación de dosis de 1:1 entre Xeomin y Botox respecto a la eficacia y la seguridad, y de que la adopción de la posología establecida para Botox está plenamente justificada. En este marco, un programa más extenso de determinación de dosis no habría sido justificable desde el punto de vista ético.

- Datos de seguridad

El número de acontecimientos adversos en el estudio en fase II y en el estudio en la distonía en fase III se presenta en la tabla siguiente

Tabla 2: Resumen de acontecimientos adversos en el estudio en fase II (BTC 9801) y en el estudio en la distonía cervical en fase III (MRZ 0013)

	Ensayo en la distonía cervical en fase II (IDT) (BTC 9801)					Ensayo en la distonía cervical en fase III (IDT) (MRZ 0013)	
	Xeomin 10/20 U	Xeomin 20/40 U	Xeomin 30/60 U	Botox 30/60 U	Xeomin total	Botox	Xeomin
N.º total de sujetos	14	13	14	12	41	232	231
Sujetos con AA	5	5	2	6	12	57	65
	(35,7 %)	(38,5 %)	(14,3 %)	(50,0 %)	(39,3 %)	(24,6 %)	(28,1 %)

Debido al muy reducido número de sujetos en todos los grupos, no se consideró que los resultados del estudio en fase II fueran útiles desde el punto de vista de la seguridad. Debe observarse que algunos acontecimientos adversos sólo se notificaron en pacientes tratados con Xeomin, como la disfagia (observada en un paciente de cada uno de los grupos de Xeomin, frente a ninguno en los grupos de Botox). Además, se consideraron relacionados con la medicación dos acontecimientos adversos, frente a ninguno en los grupos de Botox. Ambos acontecimientos se observaron en el mismo paciente, que recibió 30/60 U de Xeomin (dolor en el punto de inyección y disfagia).

El hecho de que el estudio en fase III se realizara en pacientes pretratados con Botox está suficientemente reflejado en el RCP, que ahora dice que “la experiencia es limitada en pacientes no tratados nunca anteriormente”.

Falta de datos sobre la administración repetida y necesidad de datos de inmunogenicidad

- Datos no clínicos

Se realizaron dos estudios no clínicos en conejos, el LPT10929 y el LPT12444, con la administración repetida de dosis altas de Xeomin (25 UDL/animal en el LPT10929 y 16-40 UDL/animal en el LPT12444) a intervalos muy cortos:

- En el LPT10929, en la semana de estudio 12, dos semanas después de la última administración, se hallaron anticuerpos neutralizantes de la neurotoxina botulínica de tipo A en 4 de los 8 conejos supervivientes tratados con Botox, pero en ninguno de los 10 conejos supervivientes tratados con Xeomin.

- En el LPT12444, en la semana 36, tres semanas después de la inyección final, el ELISA (que indica la presencia de anticuerpos frente a la neurotoxina botulínica de tipo A) mostró que 7 de los 20 conejos tratados con Botox tenían respuestas positivas y que 4 de ellos presentaban actividad neutralizante de la NTBo/A en la prueba del hemidiafragma (la PHD indica si los anticuerpos son neutralizantes o no). En cambio, un animal tratado con Xeomin dio positivo en el ELISA sin que se detectase actividad neutralizante en la PHD.

En los estudios no clínicos, Xeomin no fue ni más ni menos inmunogénico que Botox ni aun en dosis claramente superiores a las recomendadas para el ser humano.

- Datos clínicos

Botox y Xeomin difieren en lo que respecta al contenido en proteínas de clostridios, aunque ambos tienen la misma neurotoxina de 150 kDa, que es la verdadera sustancia activa. Botox tiene un contenido proteico de 5 ng/100 U, es decir, neurotoxina de 150 kDa y proteínas no efectivas formadoras de complejos, que se disocian rápidamente después de la administración. Xeomin tiene un contenido proteico de sólo 0,6 ng/100 U, ya que consta únicamente de neurotoxina de 150 kDa, sin proteínas formadoras de complejos. Por todo ello es improbable que la inyección de Xeomin lleve con mayor frecuencia que la de Botox a fracasos terapéuticos secundarios.

Xeomin se ha desarrollado para reducir el riesgo de formación de anticuerpos neutralizantes, lo que puede producir fracasos terapéuticos secundarios. Se ha mencionado la publicación de estudios clínicos (Jankovic et al, 2003¹, 2006², Barnes et al, 2005³) que avalan la hipótesis de que la cantidad de anticuerpos se correlaciona con la cantidad de proteínas de clostridios y, con ello, que sería más bajo el riesgo de que los pacientes tratados con Xeomin presentasen fracasos terapéuticos secundarios.

En 2003, Jankovic comparó 130 pacientes con distonía cervical tratados con el Botox original (25 ng proteínas/100 U antes de 1998), de los cuales 42 sólo habían recibido ese fármaco, y 119 tratados con el Botox actual (5 ng proteínas/100 U desde 1998). Se detectaron anticuerpos bloqueantes en 4 de los 42 (9,5%) pacientes tratados sólo con el Botox original y en ninguno de los tratados sólo con el Botox actual, a pesar de ser mayor la dosis media del Botox actual por visita. Estos resultados deben interpretarse con precaución, ya que no se hicieron pruebas sistemáticas a todos los pacientes en busca de anticuerpos contra la toxina botulínica.

Las reacciones inmunológicas con Xeomin se investigaron concretamente en el estudio en fase III MRZ-0013 en la distonía cervical. Se remitieron datos sobre los cambios de la puntuación TWSTRS-Gravedad en los pacientes con prueba del hemidiafragma (PHD) positiva entre la visita de control (3 semanas después de una inyección) y la visita final (12 semanas después de una inyección). Estos datos se dividieron en 3 subgrupos: pacientes con PHD negativa, pacientes con anticuerpos positivos < 5 mU/mL y pacientes con anticuerpos positivos > 5 mU/mL.

De los pacientes tratados con Xeomin que tenían una prueba del hemidiafragma (PHD) negativa en el momento basal, lo que indica que no tenían anticuerpos neutralizantes, 2 presentaron resultados positivos (< 5 mU/mL) en la visita final. De los pacientes tratados con Botox, 4 con resultados negativos en el momento basal presentaron resultados positivos (< 5 mU/mL en 3 pacientes, > 5 mU/mL en 1 paciente) en la visita final. Además, el título de la PHD aumentó de < 5 mU/mL a > 5 mU/mL en 2 pacientes de cada grupo de tratamiento. En ambos grupos de tratamiento, 4 pacientes con resultado basal positivo en la PHD presentaron resultados negativos en la visita final.

En el estudio en fase III MRZ-0003 en pacientes con blefarospasmo, ningún paciente de ninguno de los grupos de tratamiento presentó un título de anticuerpos mayor de 1 mU/l en la PHD en el momento basal ni en la visita final.

El valor informativo de los estudios en fase III en cuanto a inmunogenicidad es limitado, ya que los pacientes habían sido tratados previamente con Botox y Xeomin se administró sólo una vez. Por tanto, no pueden sacarse conclusiones válidas de los datos obtenidos en relación con la inmunogenicidad de Xeomin frente a la de Botox. En todo caso, no hay indicación alguna de que el potencial antigénico de Xeomin sea mayor que el de Botox.

Actualmente se están realizando tres ensayos clínicos con Xeomin (todos ellos con un período principal de control con placebo en el que se administra una sola inyección y períodos posteriores de extensión en los que sólo se administra Xeomin). En todos ellos, los datos siguen enmascarados, pero hasta ahora no se han comunicado fracasos terapéuticos secundarios por aparición de anticuerpos.

En el estudio en la espasticidad del miembro superior (MRZ 0410), iniciaron el segundo ciclo de inyecciones, en el que se administran dosis de Xeomin de hasta 400 U, 144 pacientes. De ellos, 110 están en el tercer ciclo de inyecciones y 13 están en el cuarto. Las PHD se realizan en el momento basal y repetidas veces a lo largo del estudio; los resultados disponibles de 107 pacientes tras el segundo ciclo de inyecciones y de 73 pacientes a las cuatro semanas de la tercera inyección no mostraron anticuerpos neutralizantes.

¹ Jankovic J, Vuong KD, Ahsan J. Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia. *Neurology* 2003; 60(7): 1186-1188.

² Jankovic J, Hunter C, Dolimbek BZ, Dolimbek GS, Adler CH, Brashear A, et al. Clinicoimmunologic aspects of botulinum toxin type B treatment of cervical dystonia. *Neurology* 2006; 67(12): 2233-2235.

³ Barnes MP, Best D, Kidd L, Roberts B, Stark S, Weeks P, et al. The use of Botulinum toxin type-B in the treatment of patients who have become unresponsive to Botulinum toxin type-A -- initial experiences. *Eur J Neurol* 2005; 12(12): 947-955.

En el estudio en la distonía cervical (MRZ 0408), en el que se administran dosis de hasta 240 U de Xeomin, 63 pacientes recibieron la segunda inyección, 27 pacientes la tercera y 6 pacientes la cuarta, respectivamente. Hasta ahora, la prueba del EIF (ensayo de inmunofluorescencia) no ha revelado tendencia alguna al desarrollo de anticuerpos tras la inyección de Xeomin. Las PHD de las muestras disponibles se estaban analizando aún cuando se facilitó la respuesta del solicitante. Con posterioridad llegaron los resultados respectivos, que muestran un resultado positivo en el momento basal y antes de la tercera inyección, y dos resultados positivos a las cuatro semanas de la primera inyección y antes de la segunda. Sin embargo, como uno de los dos resultados positivos a las cuatro semanas de la primera inyección y antes de la segunda se halló en un paciente previamente tratado con Botox, y el estudio sigue enmascarado, de dichos resultados no puede sacarse ninguna conclusión sobre la inmunogenicidad de Xeomin.

Se le pide al solicitante que remita los resultados de todas las PHD programadas para el estudio de espasticidad en el miembro superior (MRZ 0410) y el de distonía cervical (MRZ 0408) una vez que se desenmascaren.

En el estudio en el blefarospasmo (MRZ 0433) 6 pacientes recibieron la segunda inyección.

Así, hasta ahora no puede deducirse ningún caso de fracaso terapéutico secundario de los estudios en marcha, en los que Xeomin (o un placebo) se ha utilizado repetidamente en un total de 213 pacientes, aun siendo las dosis de Xeomin en parte muy altas (lo que normalmente constituye un factor de riesgo para la formación de anticuerpos).

El solicitante se ha comprometido a realizar un estudio de vigilancia poscomercialización en el que se seguirá investigando la inmunogenicidad de Xeomin después de su administración repetida (hasta 6 ciclos de inyecciones). Se tratará de un ensayo abierto con un solo grupo en el que se prevé incluir a 74 pacientes con distonía cervical (tratados y no tratados anteriormente).

Por último, el RCP propuesto para Xeomin no dice que el producto conlleve un riesgo menor de desarrollar anticuerpos: “No se ha investigado si la falta de respuesta secundaria por la aparición de anticuerpos es menos frecuente con Xeomin que con los preparados habituales que contienen el complejo de la neurotoxina botulínica de tipo A. En caso de falta de respuesta, deberán tenerse en cuenta otros tratamientos alternativos.”

Perfil de seguridad

- Comparación general de los acontecimientos adversos en los estudios en fases I-III
Se han completado en total cinco ensayos clínicos (BTC-9901, MRZ-0113, BTC-9801, MRZ-0013, MRZ-0003) para disponer de datos sobre la seguridad y la eficacia de Xeomin. En conjunto, en estos ensayos se incluyen datos de seguridad procedentes de 908 participantes: 466 tratados con Xeomin y 442 con Botox.

De los 908 participantes, 239 experimentaron acontecimientos adversos (AA). Refirieron AA porcentajes casi idénticos de pacientes en los dos grupos de tratamiento (26,6% en el grupo de Xeomin y 26,0% en el de Botox). Los AA más frecuentes (es decir, con una incidencia $\geq 1\%$) fueron disfagia, ptosis, dolor de espalda y esquelético, y debilidad muscular, valorándose la mayoría como leves o moderados. El único caso intenso de disfagia se produjo en el grupo de Botox.

El solicitante ha remitido el número total de acontecimientos adversos, sin distinguir entre relacionados y no relacionados. La diferencia entre Xeomin y Botox en cuanto al número total de acontecimientos adversos relacionados o no con el producto no es estadísticamente significativa.

- Estudio en fase III en la distonía cervical (MRZ 0013)

En este ensayo, 65 de los 231 pacientes (28,1%) tratados con Xeomin refirieron un total de 110 acontecimientos adversos. Con Botox, 57 de los 232 pacientes (24,6%) tratados refirieron un total de 90 acontecimientos adversos. La mayoría de éstos fueron de intensidad leve o moderada en ambos grupos. El acontecimiento adverso que se comunicó con mayor frecuencia fue la disfagia (Xeomin 10,8%; Botox 8,2%; $p = 0,29$). En el grupo de Botox se observó un caso de disfagia intensa.

- Estudio en fase III en el blefarospasmo

En este ensayo, 40 de los 148 pacientes (27,0%) tratados con Xeomin refirieron un total de 57 acontecimientos adversos. Con Botox, 45 de los 152 pacientes (29,6%) tratados refirieron un total de 62 acontecimientos adversos. Todos los acontecimientos adversos fueron de intensidad leve o moderada, excepto un caso de ptosis relacionado con el tratamiento y un caso de infarto de miocardio no relacionado en el grupo de Botox. El acontecimiento adverso que se comunicó con mayor frecuencia fue la ptosis (Xeomin 6,1%; Botox 4,6%).

En todo caso, en los ensayos clínicos, los **acontecimientos adversos relacionados** con el producto fueron numéricamente más frecuentes en el grupo de Xeomin que en el de Botox.

	Estudio en fase III en la distonia cervical (MRZ 60201-0013)		Estudio en fase III en el blefarospasmo (MRZ 60201-0013)	
	XEOMI N (n=231)	BOTOX (n=232)	XEOMI N (n=148)	BOTOX (n=155)
Pacientes con efectos adversos relacionados	38 (16,5 %)	27 (11,6%)	18 (12,1 %)	13 (8,38 %)
IC del 95% de las diferencias entre proporciones de efectos adversos relacionados (Xeomin frente a Botox)	(-1,5% ; +11,3%)		(-3,2% ; +11%)	

Así, los efectos adversos relacionados fueron más frecuentes en el grupo de Xeomin que en el de Botox.

La tasa de acontecimientos adversos graves (AAG) en el conjunto de los estudios fue del 2,1% con Xeomin y del 2,7% con Botox. Todos los AAG se consideraron no relacionados con el tratamiento.

En el estudio en fase II en la distonia cervical hubo una muerte (carcinoma de colon) que se consideró no relacionada con el tratamiento del estudio (Botox).

Tres pacientes abandonaron los estudios antes de tiempo por acontecimientos adversos que se consideraron no relacionados con el fármaco estudiado.

La experiencia poscomercialización no mostró problemas de seguridad distintos ni nuevos en relación con los de otros medicamentos con toxina botulínica.

1.3 RECOMENDACIÓN

El solicitante se ha comprometido a realizar un estudio poscomercialización en el que se seguirá investigando la inmunogenicidad de Xeomin después de su administración repetida (hasta 6 ciclos de inyecciones).

Se ha pedido al solicitante que remita los resultados de todas las PHD programadas para el estudio de espasticidad en el miembro superior (MRZ 0410) y el de distonia cervical (MRZ 0408) una vez que se desenmascaren.

En general, los datos de seguridad muestran que la prevalencia de acontecimientos adversos (AA) es casi idéntica en los grupos de Xeomin y Botox (26,6% frente a 26%, respectivamente).

El AA más frecuente (al menos posiblemente relacionado) fue la **disfagia** (5,2% con Xeomi, frente al 3,4% con Botox en la muestra agrupada y 10% con Xeomin frente al 8,2% en el estudio en fase III en la distonia cervical, respectivamente). No se hallaron diferencias estadísticas entre los dos grupos de

tratamiento. Obsérvese que el único caso intenso de disfagia se produjo en un paciente tratado con Botox.

El segundo AA más frecuente (al menos posiblemente relacionado), la **ptosis**, se notificó en grado comparable (1,9% con Xeomin frente al 1,8% con Botox en la muestra agrupada y 6,1% con Xeomin frente al 4,6% con Botox en el estudio en fase III en el blefarospasmo) y sólo se produjo en pacientes con SPB. Se observó debilidad muscular relacionada con el tratamiento en el 1,1% de todos los pacientes aleatorizados en el grupo de Xeomin frente al 0,2% de los del grupo de Botox, mientras que el estudio en fase Ib MRZ-0113 no mostró diferencias en la difusión de uno y otro preparados por los músculos adyacentes.

La incidencia de acontecimientos adversos graves fue baja en todos los estudios, observándose una frecuencia similar en los dos grupos de tratamiento. No se comunicaron AAG relacionados con el fármaco, ni hubo abandonos por acontecimientos adversos.

Además de la lista de medidas de seguimiento debatida y solicitada por el CMDh, el CHMP ha pedido que se remitan a las autoridades nacionales competentes y se valoren bajo la coordinación del EMR las siguientes medidas de seguimiento:

- Realización de un estudio poscomercialización para confirmar la seguridad y la eficacia de Xeomin después de inyecciones repetidas (hasta 6 ciclos de inyecciones).
- Remisión de los resultados de un estudio farmacodinámico en el que se cuantifique la “diseminación” de la neurotoxina en comparación con otros dos preparados de Botox.
- Remisión de los resultados de todas las PHD programadas para el estudio en la espasticidad en el miembro superior (MRZ 0410) y el estudio en la distonía cervical (MRZ 0408) una vez que se desenmascaren éstos.
- Remisión de un plan de gestión de riesgos acorde con la directriz actual en el que se incluyan:
 - Estrategias detalladas para formar a los médicos que incluyan las técnicas correctas de inyección, la posología y la no intercambiabilidad entre productos, así como programas para mejorar la vigilancia continuada de las reacciones de diseminación en la clínica y en los ensayos clínicos.
 - Información sobre las pautas de uso y los tipos de prescriptores/usuarios de Xeomin, con el fin de detectar si se le da un uso cosmético no incluido en la ficha técnica, y en qué tipo de clínicas, sobre todo en la UE.
 - Pasos que hay que dar para garantizar que se informe correctamente a los pacientes sobre los problemas de seguridad que acompañan a estos productos: por ejemplo, etiquetado adecuado y folletos para el paciente. En concreto, esta información debería incluir la recomendación de buscar ayuda médica inmediata en caso de que aparezcan problemas al tragar, hablar o respirar.
 - Inclusión específica de los acontecimientos de diseminación de toxinas en la lista centinela de acontecimientos para su vigilancia activa.
 - Evaluación de las reacciones de diseminación, concretamente en el marco de estudios futuros.
 - Compromiso de alertar a las autoridades nacionales competentes si se produce algún cambio significativo en la tasa de notificaciones.

MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO

Considerando

- que el ámbito de la remisión era el riesgo potencial para salud pública derivado de la necesidad de disponer de datos sobre la administración repetida y sobre la inmunogenicidad de Xeomin
- la posología de Xeomin
- el perfil de seguridad de Xeomin en los dos ensayos clínicos en fase III

basándose en la documentación remitida por el Titular de la Autorización de Comercialización y en la discusión científica dentro del Comité,

el CHMP ha recomendado la concesión de la autorización de comercialización cuyo Resumen de características del producto, etiquetado y prospecto para Xeomin se incluyen en el Anexo III.

ANEXO III

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO
ETIQUETADO Y PROSPECTO**

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xeomin 100 unidades DL₅₀ polvo para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene 100 unidades DL₅₀* de neurotoxina de *Clostridium botulinum* de tipo A (150 kD), sin proteínas complejantes.

* Una unidad corresponde a la dosis letal media (DL₅₀) cuando el producto reconstituido se inyecta por vía intraperitoneal a ratones, en condiciones definidas.

Debido a las diferencias en el análisis de la DL₅₀, estas unidades son específicas de Xeomin y no son aplicables a otras preparaciones de la toxina botulínica.

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 del blefarospasmo y de la distonía cervical predominantemente rotacional (tortícolis espasmódica) en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Las dosis unitarias recomendadas para Xeomin no son intercambiables con las de otras preparaciones de toxina botulínica.

Xeomin sólo puede ser administrado por médicos con la formación adecuada y con experiencia demostrada en la aplicación de la toxina botulínica y en el uso del equipo necesario, por ejemplo, EMG (electromiografía).

Xeomin reconstituido está indicado para el uso intramuscular.

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

Ver instrucciones sobre la reconstitución o dilución de los viales en la sección 6.6. Después de la reconstitución, Xeomin deberá utilizarse para una sola inyección y para un único paciente.

Se puede disminuir o aumentar la dosis de Xeomin mediante la administración de un volumen de inyección menor o mayor. Cuanto más pequeño sea el volumen de inyección, menor sensación de presión y menor diseminación de la neurotoxina botulínica de tipo A en el músculo inyectado. Esto es beneficioso para reducir el efecto en los músculos cercanos cuando se inyectan pequeños grupos musculares.

Blefarospasmo

Después de la reconstitución, la solución de Xeomin se inyecta con una aguja estéril adecuada (por ejemplo, de calibre 27 a 30/0,30 a 0,40 mm). 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.

La dosis inicial recomendada es de 1,25 a 2,5 unidades (0,05 a 0,1 ml) en cada punto de inyección. La dosis inicial no deberá ser superior a 25 unidades en cada ojo. En el tratamiento del blefarospasmo, la dosificación total no deberá sobrepasar 100 unidades en 12 semanas.

Deberán evitarse las inyecciones cerca del músculo elevador del párpado superior para reducir la aparición de ptosis. Puede producirse diplopía a consecuencia de la difusión de la neurotoxina botulínica de tipo A en el músculo oblicuo inferior. Este efecto secundario puede reducirse si se evita la inyección en la parte interna del párpado inferior.

El efecto inicial se manifiesta con una media de cuatro días después de la inyección. El efecto de cada tratamiento dura aproximadamente de tres a cuatro meses; sin embargo, la duración puede ser significativamente más larga o más corta. Si es necesario, el tratamiento puede repetirse.

En sesiones repetidas de tratamiento, la dosis puede aumentarse hasta el doble, si la respuesta al tratamiento inicial se considera insuficiente (definido generalmente cuando el efecto no dura más de dos meses). Sin embargo, no parece obtenerse ningún beneficio adicional al inyectar una dosis superior a 5,0 unidades en cada punto de administración. Normalmente, el tratamiento con una frecuencia superior a cada tres meses no confiere ningún beneficio adicional.

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

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(s). Esta lista no es exhaustiva, ya que cualquiera de los músculos responsables del control de la posición de la cabeza puede estar afectado y, por lo tanto, requerir tratamiento. Si hay alguna dificultad para aislar algún músculo, la inyección deberá efectuarse con ayuda electromiográfica. La masa muscular y el grado de hipertrofia o atrofia son factores que deben tenerse en cuenta a la hora de seleccionar la dosis adecuada.

En la práctica, la dosis total máxima no supera generalmente las 200 unidades. Pueden administrarse dosis de hasta 300 unidades. No deberán administrarse más de 50 unidades en un solo punto de inyección.

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.

El efecto inicial se manifiesta con una media de siete días después de la inyección. El efecto de cada tratamiento dura aproximadamente de tres a cuatro meses; sin embargo, la duración puede ser significativamente más larga o más corta. El período entre cada sesión de tratamiento deberá ser por lo menos de 10 semanas.

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.
- Analizar las causas 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.
- La revisión del tratamiento con la neurotoxina botulínica de tipo A como tratamiento adecuado.
- En ausencia de cualquier efecto indeseable durante el tratamiento inicial, puede realizarse un ciclo de tratamiento adicional en las siguientes condiciones: 1) ajuste de la dosis teniendo en cuenta el análisis del fracaso más reciente de la respuesta; 2) orientación electromiográfica; 3) no se sobrepasa el intervalo mínimo recomendado entre el tratamiento inicial y el siguiente.

En los casos de fracaso de la primera inyección, deberá considerarse que el paciente es un no respondedor primario. No se ha investigado si la ausencia de respuesta secundaria debida a la aparición de anticuerpos es menos frecuente con el tratamiento con Xeomin que con preparaciones convencionales que contienen el complejo de toxina botulínica de tipo A. En los casos de ausencia de respuesta, deberán plantearse otros tratamientos alternativos.

No se ha estudiado Xeomin en la población pediátrica y, por tanto, no se recomienda su utilización en este grupo de edad hasta que se disponga de datos adicionales.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la neurotoxina botulínica de tipo A o a alguno de los excipientes.

Trastornos generalizados de la actividad muscular (por ejemplo, miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton).

Presencia de infección en el lugar propuesto para la inyección.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han notificado reacciones adversas relacionadas con la diseminación de la toxina botulínica en puntos distantes del lugar de administración (ver sección 4.8), algunas veces se produce la muerte, que en algunos casos estaba asociada con disfagia, neumonía y/o debilidad significativa.

Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden experimentar debilidad muscular exagerada. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes incluyendo dificultades para tragar presentan un riesgo mayor de sufrir estas reacciones adversas. En estos pacientes, la utilización de la toxina botulínica debe realizarse bajo la supervisión de un especialista y sólo debe utilizarse si el beneficio del tratamiento supera al posible riesgo. Los pacientes con un historial de disfagia y aspiración deben tratarse con una precaución extrema.

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

Puede producirse una reacción anafiláctica, en casos muy poco frecuentes, después de inyectar la neurotoxina botulínica de tipo A (ver el apartado 4.8). Deberá tenerse a mano adrenalina y otras medidas para el tratamiento de la anafilaxis.

Antes de administrar Xeomin, el médico debe conocer las características anatómicas del paciente y cualquier alteración de las mismas causada por intervenciones quirúrgicas anteriores. Deberá tenerse un cuidado especial en caso de que el punto de inyección esté cercano a estructuras sensibles como la arteria carótida y los ápices pulmonares.

Hay experiencia limitada en pacientes "de novo" y en el tratamiento a largo plazo.

Xeomin deberá emplearse con precaución en los siguientes casos:

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

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

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

La administración demasiado frecuente de toxina botulínica puede dar lugar a la formación de anticuerpos que pueden conducir a una resistencia al tratamiento (ver sección 4.2).

Deberá advertirse a los pacientes previamente acinéticos o sedentarios que reanuden gradualmente la actividad después de la inyección de Xeomin.

Xeomin contiene albúmina, un derivado de la sangre humana. Entre las medidas habituales para prevenir infecciones producidas por el uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano se aplican controles estrictos en la selección de los donantes, en las pruebas de detección de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y en mezclas de plasma y la inclusión de procedimientos eficaces de inactivación o eliminación de virus en las etapas de producción. A pesar de estas medidas, al administrar medicamentos preparados con sangre o plasma humano no se puede excluir completamente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también es cierto en el caso de cualquier virus desconocido o emergente, o de otros agentes patógenos. No existe ninguna notificación de transmisión de virus con albúmina fabricada según las especificaciones de la Farmacopea Europea, mediante los procesos establecidos.

Blefarospasmo

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

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

Una disminución del parpadeo tras la inyección de Xeomin en el músculo orbicular puede causar exposición de la córnea, defectos epiteliales persistentes y ulceración corneal, especialmente en

los pacientes con trastornos de los nervios craneales (nervio facial). En los pacientes con antecedentes quirúrgicos oculares debe examinarse cuidadosamente la sensibilidad corneal.

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

Tortícolis espasmódica

Deberá informarse a los pacientes de que las inyecciones de Xeomin para el tratamiento de la tortícolis espasmódica pueden causar disfagia en grado leve a intenso, con el riesgo de aspiración y de disnea. Puede ser necesaria la intervención médica (por ejemplo, en forma de una sonda de alimentación gástrica) (ver también la sección 4.8). La disfagia puede durar de dos a tres semanas después de la inyección, pero se ha descrito un caso en el que duró hasta cinco meses. 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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

Las 4-aminoquinolinas pueden reducir el efecto de Xeomin.

4.6 Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de la neurotoxina botulínica de tipo A en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (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.

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Xeomin tiene un efecto menor o moderado en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Debido a la naturaleza de las enfermedades a tratar, la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas puede estar disminuida. Debido a la latencia del inicio, algunos de los efectos terapéuticos y/o de los efectos secundarios de Xeomin también pueden interferir con la capacidad para conducir y utilizar máquinas. En consecuencia, las personas afectadas deberán evitar estas tareas hasta recuperar sus facultades completamente.

4.8 Reacciones adversas

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

Frecuencia correspondiente a las diferentes indicaciones

Basándose en la experiencia clínica, a continuación se presenta información sobre la frecuencia de las reacciones adversas para las indicaciones individuales. Las categorías de las frecuencias se definen a continuación: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Blefarospasmo

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con Xeomin:

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: parestesia, cefalea

Trastornos oculares

Frecuentes: ptosis, ojos secos

Poco frecuentes: conjuntivitis

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: sequedad de boca

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: debilidad muscular

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Poco frecuentes: lesión infligida

Además, en los ensayos clínicos con Xeomin, el comparador que contiene el complejo convencional de toxina botulínica de tipo A presentó reacciones adversas. Estas reacciones adversas se describen con sus respectivas frecuencias a continuación. Es posible que estas reacciones adversas también se produzcan con Xeomin.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: vértigo, parálisis facial

Trastornos oculares

Frecuentes: queratitis punctata superficial, lagofthalmos, irritación ocular, fotofobia, lagrimeo.

Poco frecuentes: queratitis, ectropión, diplopía, entropión, trastornos de la visión, visión borrosa

Raros: exudación de párpado

Muy raros: glaucoma de ángulo cerrado, ulceración corneal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: dermatitis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: debilidad de los músculos faciales

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: cansancio

Tortícolis espasmódica

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con Xeomin:

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: cefalea, temblor

Trastornos oculares

Poco frecuentes: dolor ocular

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: disfonía

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: disfagia

Poco frecuentes: diarrea, sequedad de boca, vómitos, colitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: erupción cutánea, eritema, prurito, aumento de la sudoración

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: debilidad muscular, dolor de espalda

Poco frecuentes: dolor esquelético, mialgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: astenia, inflamación en el punto de administración, dolor a la palpación en el punto de administración

Además, en los ensayos clínicos con Xeomin, el comparador que contiene el complejo convencional de toxina botulínica de tipo A presentó reacciones adversas. Estas reacciones adversas se describen con sus respectivas frecuencias a continuación. Es posible que estas reacciones adversas también se produzcan con Xeomin.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: vértigo, entumecimiento, somnolencia

Trastornos oculares

Poco frecuentes: diplopía, ptosis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: rinitis, infección de las vías respiratorias altas

Poco frecuentes: disnea, alteración de la voz

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, sequedad oral

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: lesiones cutáneas

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: rigidez, hipertonía

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: dolor, debilidad local

Frecuentes: debilidad generalizada, síntomas de tipo gripal, malestar
Poco frecuentes: fiebre

El tratamiento de la tortícolis espasmódica puede causar disfagia con distintos grados de intensidad y la posibilidad de aspiración, que pueden requerir la intervención médica. La disfagia puede persistir de dos a tres semanas después de la inyección, pero en un caso se ha notificado que duró cinco meses. La disfagia parece depender de la dosis. En ensayos clínicos con el complejo de toxina botulínica de tipo A, se ha notificado que la disfagia se produce con menor frecuencia con dosis totales inferiores a 200 unidades por sesión de tratamiento.

Generales

La siguiente información adicional se basa en publicaciones sobre preparaciones convencionales que contienen el complejo de toxina botulínica de tipo A.

Se han notificado en muy raras ocasiones reacciones adversas relacionadas con la distribución de la toxina en lugares distantes del punto de administración (debilidad muscular exagerada, disfagia, neumonía por aspiración con desenlace fatal en algunos casos) (ver el apartado 4.4).

Se ha notificado disfagia tras la inyección en lugares distintos a la musculatura cervical.

Se han notificado casos raros de reacciones adversas relacionadas con alteraciones cardiovasculares, como arritmia e infarto de miocardio, algunos de ellos con un desenlace mortal. No está claro si estas muertes fueron inducidas por preparaciones convencionales que contenían el complejo de toxina botulínica de tipo A o si fueron causadas por una enfermedad cardiovascular preexistente.

Se ha notificado un caso de neuropatía periférica en un varón tras recibir cuatro sesiones de inyecciones de una preparación convencional que contenía el complejo de toxina botulínica de tipo A (para el espasmo del cuello y la espalda, y dolor intenso), durante once semanas.

Una paciente presentó plexopatía braquial dos días después de la inyección de una preparación convencional que contenía el complejo de toxina botulínica de tipo A para el tratamiento de distonía cervical, con recuperación después de cinco meses.

Se han notificado eritema multiforme, urticaria, erupción de tipo psoriático, prurito y reacciones alérgicas tras el empleo de preparaciones convencionales que contenían el complejo de toxina botulínica de tipo A, pero su relación causal no está clara.

Después de la inyección del complejo convencional de toxina botulínica de tipo A, el electromiograma mostró un aumento de la respuesta en algunos músculos distantes, que no se asoció a debilidad muscular ni a otros tipos de anomalías electrofisiológicas.

4.9 Sobredosis

Síntomas de sobredosis:

Las dosis aumentadas de neurotoxina botulínica de 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 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 al paciente durante varios días. Si aparecen signos de intoxicación, se requiere la hospitalización con medidas generales de apoyo. Si se produce una parálisis de los músculos respiratorios, la intubación y la ventilación asistida son necesarias hasta la mejoría.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: relajante muscular, agente de acción periférica, código ATC: M03AX01

La neurotoxina botulínica de 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.

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

- a) unión a las terminaciones nerviosas colinérgicas
- b) entrada o internalización en la terminación nerviosa e
- c) inhibición de la liberación de acetilcolina mediante la intoxicación intracelular dentro de la terminación nerviosa.

La cadena pesada de la neurotoxina botulínica de tipo A se une con selectividad y afinidad muy alta a los receptores que sólo se encuentran en las terminaciones colinérgicas. Después de la internalización de la neurotoxina, la cadena ligera escinde muy específicamente una proteína diana (SNAP 25) que es esencial para la liberación de acetilcolina.

Normalmente, la recuperación tras la inyección se produce después de tres a cuatro meses, a medida que las terminaciones nerviosas se desarrollan y vuelven a conectarse a la placa terminal.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

a) Características generales del principio activo:

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

La neurotoxina botulínica convencional es un complejo de alto peso molecular que, además de la neurotoxina (150 kD), contiene otras proteínas no tóxicas, como hemaglutininas y no hemaglutininas. A diferencia de las preparaciones convencionales que contienen el complejo de toxina botulínica de tipo A, Xeomin contiene neurotoxina pura (150 kD), ya que carece de proteínas complejantes.

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

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

b) Distribución del principio activo 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.

Los resultados derivados de estudios de toxicidad de dosis repetidas realizados con Xeomin estuvieron principalmente relacionados con su acción farmacodinámica.

No se han observado signos de intolerancia local. Los estudios de toxicidad reproductiva realizados con Xeomin en conejos no mostraron reacciones adversas sobre la fertilidad de machos o hembras, ni efectos directos sobre el desarrollo embrionario fetal. Sin embargo, la administración de Xeomin a dosis que presentan una toxicidad materna clara, a intervalos semanales o quincenales, aumentó el número de abortos en un estudio de toxicidad prenatal en conejos. No puede asumirse necesariamente una exposición sistémica continua de las madres durante la fase sensible (desconocida) de la organogénesis como un requisito para la inducción de efectos teratógenos.

No se han realizado estudios de genotoxicidad, carcinogenicidad o desarrollo pre y post-natal con Xeomin.

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 Período de validez

Vial sin abrir: tres 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 deberá emplearse inmediatamente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

Para las condiciones de conservación de la solución reconstituida, ver el apartado 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) en envases de 1 (envase de un único vial), 2, 3 o 6 viales (envases de múltiples viales). También se dispone de un envase clínico de 6 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Xeomin se reconstituye antes de usar con solución estéril inyectable sin conservantes 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, 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 disolvente (ver el cuadro de dilución). Antes de introducir la aguja, la porción expuesta del tapón de goma del vial se limpia con alcohol (al 70%). El disolvente debe inyectarse con cuidado en el vial. El vial debe desecharse si el vacío no aspira el disolvente hacia el interior del vial. Xeomin reconstituido es una solución transparente e incolora, que no contiene material en partículas.

No deberá usarse Xeomin si la solución reconstituida (según las instrucciones anteriores) tiene un aspecto turbio o si contiene material floculado o en partículas.

Las diluciones recomendadas se indican en el siguiente cuadro:

Disolvente añadido (cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9%) solución inyectable)	Dosis resultante en unidades por 0,1 ml
0,5 ml	20,0 U
1,0 ml	10,0 U
2,0 ml	5,0 U
4,0 ml	2,5 U
8,0 ml	1,25 U

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

Para una eliminación segura, los viales sin usar deberán reconstituirse con una pequeña cantidad de agua y posteriormente ser sometidos a un proceso de esterilización en autoclave. Todos los viales sin usar, jeringas y vertidos, etc. deberán someterse a un proceso de esterilización en autoclave y los residuos de Xeomin deberán inactivarse con solución de hidróxido de sodio diluida (NaOH 0,1 N).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
Alemania
Teléfono: +49-69/15 03-1
Fax: +49-69/15 03-200

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE PARA ENVASE DE UNA UNIDAD (1 VIAL)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xeomin 100 unidades DL₅₀ polvo para solución inyectable
Neurotoxina de *Clostridium botulinum* tipo A (150kD), sin proteínas complejantes

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 vial contiene 100 unidades DL₅₀ de neurotoxina de *Clostridium botulinum* tipo A (150kD), sin proteínas complejantes

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Albúmina humana, sacarosa

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución inyectable
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: MM/AAAA

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C

Después de la reconstitución: el producto podrá conservarse durante un máximo de 24 horas entre 2°C y 8°C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Para la eliminación segura del producto, los viales no usados deberán reconstituirse con una pequeña cantidad de agua y luego se deben esterilizar en autoclave. Los viales, jeringas y vertidos no usados deberán ser esterilizados en autoclave, y los residuos de Xeomin inactivados con solución diluida de hidróxido de sodio (NaOH 0,1 N).

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Uso hospitalario
Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Aceptada la justificación para no incluir Braille

INFORMACION QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE PARA 1 VIAL CUANDO ESTE FORME PARTE/SEA COMPONENTE DE UN ENVASE MULTIPLE CON 2, 3, 6 VIALES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xeomin 100 unidades DL₅₀ polvo para solución inyectable
Neurotoxina de *Clostridium botulinum* tipo A (150kD), sin proteínas complejantes

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 vial contiene 100 unidades DL₅₀ de neurotoxina de *Clostridium botulinum* tipo A (150kD), sin proteínas complejantes

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Albúmina humana, sacarosa

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución inyectable
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para uso por vía intramuscular
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: MM/AAAA

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACION

No conservar a temperatura superior a 25°C

Después de la reconstitución: el producto podrá conservarse durante un máximo de 24 horas entre 2°C y 8°C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Para la eliminación segura del producto, los viales no usados deberán reconstituirse con una pequeña cantidad de agua y luego se deben esterilizar en autoclave. Los viales, jeringas y vertidos no usados deberán ser esterilizados en autoclave, y los residuos de Xeomin inactivados con solución diluida de hidróxido de sodio (NaOH 0,1 N)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACION

Uso hospitalario
Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Aceptada la justificación para no incluir Braille

INFORMACION QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE PARA 1 VIAL CUANDO ÉSTE FORME PARTE/SEA COMPONENTE DE UN ENVASE CLINICO CON 6 VIALES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xeomin 100 unidades DL₅₀ polvo para solución inyectable
Neurotoxina de *Clostridium botulinum* tipo A (150kD), sin proteínas complejantes

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 vial contiene 100 unidades DL₅₀ de neurotoxina de *Clostridium botulinum* tipo A (150kD), sin proteínas complejantes

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Albúmina humana, sacarosa

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución inyectable
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: MM/AAAA

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACION

No conservar a temperatura superior a 25°C

Después de la reconstitución: el producto podrá conservarse durante un máximo de 24 horas entre 2°C y 8°C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Para la eliminación segura del producto, los viales no usados deberán reconstituirse con una pequeña cantidad de agua y luego se deben esterilizar en autoclave. Los viales, jeringas y vertidos no usados deberán ser esterilizados en autoclave, y los residuos de Xeomin inactivados con solución diluida de hidróxido de sodio (NaOH 0,1 N)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACION

Uso hospitalario
Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Aceptada la justificación para no incluir Braille

INFORMACION QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE PARA ENVASE MULTIPLE CON 2, 3, 6 VIALES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xeomin 100 unidades DL₅₀ polvo para solución inyectable
Neurotoxina de *Clostridium botulinum* tipo A (150kD), sin proteínas complejantes

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 vial contiene 100 unidades DL₅₀ de neurotoxina de *Clostridium botulinum* tipo A (150kD), sin proteínas complejantes

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Albúmina humana, sacarosa

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución inyectable
2 viales
3 viales
6 viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: MM/AAAA

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C

Después de la reconstitución: el producto podrá conservarse durante un máximo de 24 horas entre 2°C y 8°C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Para la eliminación segura del producto, los viales no usados deberán reconstituirse con una pequeña cantidad de agua y luego se deben esterilizar en autoclave. Los viales, jeringas y vertidos no usados deberán ser esterilizados en autoclave, y los residuos de Xeomin inactivados con solución diluida de hidróxido de sodio (NaOH 0,1 N)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACION

Uso hospitalario
Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Aceptada la justificación para no incluir Braille

INFORMACION QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE PARA ENVASE CLÍNICO CON 6 VIALES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xeomin 100 unidades DL₅₀ polvo para solución inyectable
Neurotoxina de *Clostridium botulinum* tipo A (150kD), sin proteínas complejantes

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 vial contiene 100 unidades DL₅₀ de neurotoxina de *Clostridium botulinum* tipo A (150kD), sin proteínas complejantes

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Albúmina humana, sacarosa

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución inyectable
6 viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Envase clínico, prohibida su venta al detalle

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: MM/AAAA

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C

Después de la reconstitución: el producto podrá conservarse durante un máximo de 24 horas entre 2°C y 8°C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Para la eliminación segura del producto, los viales no usados deberán reconstituirse con una pequeña cantidad de agua y luego se deben esterilizar en autoclave. Los viales, jeringas y vertidos no usados deberán ser esterilizados en autoclave, y los residuos de Xeomin inactivados con solución diluida de hidróxido de sodio (NaOH 0,1 N)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACION

Uso hospitalario
Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Acceptada la justificación para no incluir Braille

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Xeomin 100 unidades DL₅₀ polvo para solución inyectable
Neurotoxina de *Clostridium botulinum* tipo A (150kD), sin proteínas complejantes

Vía intramuscular

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: MM/AAAA

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

100 unidades DL₅₀

6. OTROS

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Xeomin 100 unidades DI₅₀ polvo para solución inyectable

Neurotoxina de *Clostridium botulinum* tipo A (150 kD), sin proteínas complejantes

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Xeomin y para qué se utiliza
2. Antes de usar Xeomin
3. Cómo usar Xeomin
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Xeomin
6. Información adicional

1. QUÉ ES XEOMIN Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Xeomin pertenece al grupo de medicamentos denominados relajantes musculares.

Xeomin está indicado en el tratamiento de los siguientes trastornos en adultos:

- espasmo de los párpados (blefarospasmo)
- torsión del cuello (tortícolis espasmódica).

2. ANTES DE USAR XEOMIN

No use XEOMIN

- Si es alérgico (hipersensible) a la neurotoxina botulínica de tipo A o a cualquier otro de los componentes de Xeomin (ver la sección 6 "Información adicional")
- Si padece algún trastorno generalizado de la actividad muscular (por ejemplo, miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton)
- Si existe infección en el lugar propuesto para la inyección.

Tenga especial cuidado con Xeomin

Dígale a su médico:

- Si padece algún trastorno hemorrágico de cualquier tipo
- Si recibe sustancias que impiden la coagulación de la sangre (tratamiento anticoagulante)
- Si los músculos que van a recibir la inyección muestran una debilidad pronunciada (disminución del volumen muscular)
- Si padece una enfermedad llamada esclerosis lateral amiotrófica. Esta enfermedad conduce a una pérdida del tejido muscular
- Si padece cualquier enfermedad que altere la interacción entre nervios y músculos esqueléticos (trastorno neuromuscular periférico)

- Si tiene o ha tenido dificultades para tragar

En caso de inyecciones repetidas con Xeomin, el efecto terapéutico del producto puede variar. Las posibles razones son:

- diferentes técnicas de preparación del producto por su médico
- diferentes intervalos de tratamiento
- inyecciones en otro músculo
- variación marginal de la eficacia del principio activo de Xeomin
- ausencia de respuesta/fracaso de la terapia durante el tratamiento.

Si ha llevado una vida inactiva durante un largo periodo de tiempo, deberá reanudar gradualmente la actividad después de la inyección de Xeomin.

Si presenta dificultades para tragar, hablar o respirar, póngase en contacto con un servicio de urgencias médicas o pida a sus familiares que lo hagan (ver la sección 4).

El uso de Xeomin en niños y adolescentes no se ha investigado y, por tanto, no se recomienda.

Espasmo de los párpados (blefarospasmo)

Informe a su médico antes de cualquier tratamiento si:

- ha sido sometido previamente a cirugía ocular. Su médico tomará las debidas precauciones.
- presenta riesgo de desarrollar una enfermedad llamada glaucoma de ángulo cerrado. Esta enfermedad puede causar una elevación de la presión interna del ojo y puede conducir a una lesión en el nervio óptico. Su médico sabrá si está en riesgo.

Durante el tratamiento pueden producirse pequeñas manchas hemorrágicas en los tejidos blandos del párpado. Su médico puede limitar este riesgo mediante la aplicación inmediata de una compresión suave en el punto de inyección.

Después de recibir una inyección de Xeomin en el músculo del ojo se puede producir una disminución del parpadeo, que puede llevar a una exposición prolongada de la parte delantera transparente del ojo (córnea). Esta exposición puede producir una lesión de la superficie y una inflamación (ulceración de la córnea). Esto puede ocurrir con más frecuencia si sufre trastornos de los nervios faciales.

Torsión del cuello (tortícolis espasmódica)

Después de la inyección puede desarrollar dificultades para tragar de grado leve a intenso, lo que puede llevar a problemas con la respiración y puede presentar un riesgo mayor de inhalar líquidos o sustancias extrañas. Las sustancias extrañas en sus pulmones pueden producir una inflamación o infección (neumonía). Su médico le dará un tratamiento especial si lo necesita (por ejemplo, nutrición artificial).

La dificultad para tragar puede durar de dos a tres semanas después de la inyección, pero se ha descrito un caso en el que duró hasta cinco meses.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

En teoría, el efecto de Xeomin puede potenciarse por:

- los antibióticos aminoglucósidos
- medicamentos que interfieren con la transferencia del impulso de un nervio a un músculo, por ejemplo, los relajantes musculares de tipo tubocurarina que debilitan los músculos.

Por lo tanto, el uso concomitante de Xeomin con aminoglucósidos o espectinomina requiere especial precaución. Esto también se aplica a los medicamentos que debilitan los músculos. Su médico podrá

reducir la dosis inicial del relajante, o emplear una sustancia de acción intermedia en lugar de relajantes con efectos más prolongados.

En teoría, el efecto de Xeomin puede reducirse por:

- el uso de determinados medicamentos antimaláricos / antirreumáticos (4-aminoquinolinas).

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Si está embarazada, no debe utilizar Xeomin, a no ser que exista una necesidad clara y que el posible beneficio justifique el riesgo.

Se desconoce si el principio activo de Xeomin se excreta por la leche materna. Por lo tanto, no se recomienda el empleo de Xeomin en mujeres lactantes.

Conducción y uso de máquinas

Debido a la naturaleza de su enfermedad a tratar, la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas puede estar disminuida. Algunos de los efectos terapéuticos y/o de los efectos secundarios de Xeomin pueden interferir también con la capacidad para conducir y utilizar máquinas. En consecuencia, Ud. deberá evitar conducir y utilizar máquinas hasta que se recuperen completamente sus facultades.

3. CÓMO USAR XEOMIN

Xeomin sólo puede ser administrado por profesionales sanitarios con experiencia en la aplicación de la toxina botulínica.

Xeomin disuelto está indicado para ser inyectado en el músculo.

Su médico elegirá la mejor dosificación para usted y el número óptimo de puntos de inyección en el músculo tratado. El resultado del tratamiento inicial con Xeomin deberá ser evaluado, pudiendo dar lugar a un ajuste de la dosis hasta alcanzarse el efecto terapéutico deseado.

Si usted tiene la impresión de que el efecto de Xeomin es demasiado intenso o demasiado débil, dígaselo a su médico. En los casos en que no se observe efecto terapéutico, deberán plantearse otros tratamientos alternativos.

Su organismo puede desarrollar anticuerpos después de haber recibido toxina botulínica tipo A. Los anticuerpos pueden reducir la efectividad terapéutica del producto.

Espasmo de los párpados (blefarospasmo)

Generalmente, el efecto inicial suele manifestarse a los cuatro días de de la inyección. El efecto de cada tratamiento dura aproximadamente de tres a cuatro meses; sin embargo, la duración puede ser significativamente más larga o más corta. Si es necesario, el tratamiento puede repetirse.

Normalmente, el tratamiento usado con una frecuencia superior a cada tres meses no confiere ningún efecto beneficioso adicional.

Torsión del cuello (tortícolis espasmódica)

El efecto inicial suele manifestarse a los siete días de la inyección. El efecto de cada tratamiento dura aproximadamente de tres a cuatro meses; sin embargo, la duración puede ser significativamente más larga o más corta. El período entre cada sesión de tratamiento deberá ser por lo menos de 10 semanas.

Si usa más Xeomin del que debiera

Síntomas de sobredosis

Los síntomas de sobredosis no se observan inmediatamente después de la inyección y pueden consistir en debilidad general, caída del párpado, visión doble, dificultades para tragar o para hablar, y neumonía.

Medidas a seguir en casos de sobredosis

En el caso de que presente síntomas de sobredosis, busque atención médica de urgencia inmediatamente o pida a sus familiares que lo hagan, y procure que lo ingresen en el hospital. Pueden ser necesarias la supervisión médica durante varios días y el uso de ventilación asistida.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Xeomin puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos pueden producirse por inyecciones mal colocadas de Xeomin, que paralizan temporalmente grupos musculares cercanos. Las dosis altas pueden causar parálisis en los músculos distantes al punto de inyección. Por lo general, los efectos adversos se observan en la primera semana después del tratamiento y son transitorios. Pueden restringirse a la zona circundante al punto de inyección (por ejemplo, dolor local, dolor a la palpación en el punto de inyección y hemorragia en el punto de inyección).

Si presenta dificultad para tragar, hablar o respirar, contacte inmediatamente con los servicios de urgencias médicas o pida a sus familiares que lo hagan.

Al igual que con los demás medicamentos, puede producirse una reacción alérgica con Xeomin. Una reacción alérgica puede causar los siguientes síntomas:

- dificultad para respirar
- hinchazón de manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta.

Si sufre alguno de estos síntomas, dígaselo a su médico inmediatamente o diríjase al servicio de urgencias del hospital más próximo.

Para la clasificación de los efectos adversos se emplean las siguientes probabilidades y frecuencias asignadas:

<i>Muy frecuentes ($\geq 1/10$)</i>	Al menos 1 de cada 10 pacientes.
<i>Frecuentes ($> 1/100, < 1/10$)</i>	Al menos 1 de cada 100 pacientes.
<i>Poco frecuentes ($\geq 1/1000, < 1/100$)</i>	Al menos 1 de cada 1000 pacientes.
<i>Raras ($\geq 1/10000, < 1/1000$)</i>	Al menos 1 de cada 10000 pacientes.
<i>Muy raras ($< 1/10000$)</i>	Menos de 1 de cada 10000 pacientes.

Espasmo de los párpados (blefarospasmo)

Se han notificado los siguientes efectos adversos con Xeomin:

Frecuentes: caída del párpado (ptosis), ojos secos

Poco frecuentes: debilidad muscular, pinchazos y hormigueos (parestesia), dolor de cabeza, inflamación de la conjuntiva (conjuntivitis), sequedad de boca, erupción cutánea, lesión infligida

Además, se conocen los siguientes efectos adversos producidos por el comparador que contiene el complejo convencional de toxina botulínica de tipo A utilizado en los ensayos clínicos con Xeomin. Es posible que estas reacciones adversas también se produzcan con Xeomin.

Frecuentes: forma especial de inflamación de la córnea (queratitis puntata superficial), incapacidad para cerrar el ojo (lagofthalmos), irritación ocular, temor a la luz (fotofobia), lagrimeo.

Poco frecuentes: parálisis facial, debilidad de los músculos faciales, inflamación de la córnea (queratitis), eversión del borde del párpado (ectropión), visión doble (diplopía), inversión del borde del párpado (entropion), trastorno de la visión, visión borrosa, vértigo, reacción inflamatoria de la piel (dermatitis), cansancio.

Raras: hinchazón del párpado

Muy raras: enfermedad del nervio óptico que suele estar asociada a un aumento de la presión interna del ojo (glaucoma de ángulo cerrado), ulceración de la córnea.

Torsión del cuello (tortícolis espasmódica)

Se han comunicado los siguientes efectos adversos con Xeomin:

Frecuentes: dificultad para tragar (disfagia), debilidad muscular, dolor de espalda

Poco frecuentes: trastornos del habla (disfonía), debilidad (astenia), dolor muscular (mialgia), dolor de cabeza, temblor, dolor ocular, diarrea, sequedad de boca, vómitos, inflamación del colon (colitis), erupción cutánea, enrojecimiento de la piel (eritema), picor (prurito), aumento de la sudoración, dolor esquelético, inflamación en el punto de inyección, dolor a la palpación del punto de inyección

Además, se conocen los siguientes efectos adversos producidos por el comparador que contiene el complejo convencional de toxina botulínica de tipo A usado en los ensayos clínicos con Xeomin. Es posible que estos efectos adversos también se produzcan con Xeomin:

Muy frecuentes: dolor, debilidad local

Frecuentes: debilidad generalizada, síntomas de tipo gripal, malestar, vértigo, somnolencia, entumecimiento, inflamación nasal (rinitis), infección de las vías respiratorias altas, náuseas, sequedad de boca, llagas, rigidez, aumento del tono muscular (hipertonía)

Poco frecuentes: dificultad para respirar (disnea), visión doble (diplopía), caída del párpado (ptosis), alteración de la voz, fiebre.

El tratamiento de la torsión del cuello puede causar dificultad para tragar, con distintos grados de intensidad. Esto puede llevar a la inhalación de materiales extraños, que pueden requerir la intervención médica. La dificultad para tragar puede persistir de dos a tres semanas después de la inyección, pero en un caso se ha notificado que duró cinco meses. La dificultad para tragar parece depender de la dosis. En ensayos clínicos con el complejo de toxina botulínica de tipo A se ha comunicado que la dificultad para tragar se produce con menor frecuencia con dosis bajas.

Generales

La siguiente información adicional se basa en publicaciones sobre preparaciones convencionales que contienen el complejo de toxina botulínica de tipo A.

Se han comunicado muy raramente efectos adversos relacionados con la diseminación de la toxina a puntos distantes del lugar de administración (debilidad muscular excesiva, dificultad para tragar, infección pulmonar o inflamación debida a la inhalación de sustancias extrañas (neumonía por aspiración) con desenlace mortal en algunos casos).

Se han comunicado casos raros de efectos adversos relacionados con el sistema cardiovascular, como latidos cardíacos irregulares (arritmia) e infarto de miocardio, algunos de ellos con un desenlace mortal. No está claro si estas muertes fueron inducidas por preparaciones convencionales que contenían el complejo de toxina botulínica de tipo A o si fueron causadas por una enfermedad cardiovascular preexistente.

Se han recibido notificaciones raras de reacciones alérgicas graves (anafilácticas) después de la inyección de una preparación convencional que contenía el complejo de toxina botulínica de tipo A.

Se ha comunicado un caso de neuropatía periférica en un varón tras recibir cuatro sesiones de inyecciones de una preparación convencional que contenía el complejo de toxina botulínica de tipo A (para espasmo del cuello y la espalda, y dolor intenso), durante once semanas.

Una paciente presentó lesión del nervio del brazo (plexopatía braquial) dos días después de la inyección de una preparación convencional que contenía el complejo de toxina botulínica de tipo A para el tratamiento de la torsión del cuello, con recuperación después de cinco meses.

Se han descrito diversas formas de erupciones cutáneas (eritema multiforme, urticaria, erupción de tipo psoriático), picor y reacciones alérgicas tras el empleo de preparaciones convencionales que contenían el complejo de toxina botulínica de tipo A, pero su relación causal no está clara.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE XEOMIN

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

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

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

Solución reconstituida: conservar en frigorífico (2 a 8 °C).

Su médico reconstituirá el medicamento con solución salina fisiológica antes de usar. Esta solución reconstituida puede almacenarse hasta 24 horas de 2 a 8 °C. No obstante, el producto debe utilizarse inmediatamente.

Su médico no debe utilizar Xeomin si el vial reconstituido según las instrucciones tiene un aspecto turbio o si contiene material floculado o en partículas.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Xeomin

- El principio activo es neurotoxina de *Clostridium botulinum* de tipo A (150 kD), sin proteínas que formen complejos.

Un vial contiene 100 unidades de DL₅₀ de neurotoxina de *Clostridium botulinum* de tipo A (150 kD), sin proteínas que formen complejos. Una unidad de DL₅₀ corresponde a la dosis letal media (DL₅₀) cuando el producto reconstituido se inyecta por vía intraperitoneal a ratones en condiciones definidas. Debido a las diferencias en el análisis de la DL₅₀, estas unidades son específicas de Xeomin y no son aplicables a otras preparaciones de la toxina botulínica.

- Los demás componentes son: albúmina humana, sacarosa.

Aspecto del producto y contenido del envase

Xeomin se presenta en forma de polvo para solución inyectable. El polvo es blanco. Cuando está disuelto, Xeomin es una solución transparente e incolora, que no contiene material en partículas.

Envase de 1 (envase de vial único), 2, 3 o 6 viales (envases múltiples).
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
Alemania
Teléfono: +49-69/15 03-1
Fax: +49-69/15 03-200

Fabricante

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
Alemania
Teléfono: +49-69/15 03-1
Fax: +49-69/15 03-200

Este prospecto ha sido aprobado en

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

Se puede disminuir o aumentar la dosis de Xeomin mediante la administración de un volumen de inyección menor o mayor. Cuanto más pequeño sea el volumen de inyección, menor sensación de presión y menor distribución de la neurotoxina botulínica de tipo A en el músculo inyectado. Esto es beneficioso para reducir el efecto en los músculos cercanos cuando se inyectan pequeños grupos musculares.

Xeomin se reconstituye antes de usar con solución estéril inyectable sin conservantes de cloruro de sodio, a una concentración de 9 mg/ml (0,9%).

Se recomienda llevar a cabo la reconstitución del vial y la preparación de la jeringa sobre toallas de papel con recubrimiento plástico, para recoger cualquier posible material vertido. Con una jeringa, se extrae una cantidad adecuada de disolvente (ver el cuadro de dilución). Antes de introducir la aguja, la porción expuesta del tapón de goma del vial se limpia con alcohol (al 70%). El disolvente debe inyectarse con cuidado en el vial. El vial debe desecharse si el vacío no aspira el disolvente hacia el interior del vial. Xeomin reconstituido es una solución transparente e incolora, que no contiene material en partículas.

Las diluciones recomendadas se indican en el siguiente cuadro:

Disolvente añadido (cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución inyectable)	Dosis resultante en unidades por 0,1 ml
0,5 ml	20,0 U
1,0 ml	10,0 U
2,0 ml	5,0 U
4,0 ml	2,5 U

8,0 ml	1,25 U
--------	--------

Precauciones especiales de conservación

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

Para una eliminación segura, su médico disolverá los viales sin usar con una pequeña cantidad de agua y posteriormente los esterilizará a alta presión (autoclave). Todos los viales sin usar, jeringas y derrames, etc. deberán esterilizarse a alta presión y los residuos de Xeomin deberán inactivarse con solución de hidróxido de sodio diluida (NaOH 0,1 N).