República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-3340-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 12 de Abril de 2019

Referencia: 1-47-1110-1143-17-2

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-1143-17-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERZ ARGENTINA S.A. solicita la autorización de nueva presentación, rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada XEOMIN / INCOBOTULINUMTOXIN A NEUROTOXINA DE CLOSTRIDIUM BOTULINUM (150 Kd) LIBRE DE COMPLEJO PROTEICO, Forma farmacéutica: POLVO PARA PREPARACION DE SOLUCION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 53.566.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, el Decreto N° 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 658 a 659 obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízanse a la firma MERZ ARGENTINA S.A. la nueva presentación, rótulos, prospecto e información para el paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada XEOMIN / INCOBOTULINUMTOXIN A NEUROTOXINA DE CLOSTRIDIUM BOTULINUM (150 Kd) LIBRE DE COMPLEJO PROTEICO, Forma farmacéutica: POLVO PARA PREPARACION DE SOLUCION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 53.566.

ARTÍCULO 2°.- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones que figura como documento IF-2019-17837962-APN-DECBR#ANMAT; el que deberá ser anexado al certificado de autorización correspondiente.

ARTÍCULO 3°.- Acéptese el texto de rótulo que consta en el Anexo IF-2019-16853580-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- Acéptese el texto de prospectos que consta en el Anexo IF-2019-16852401-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5°.- Acéptese el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2019-16852001-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 6°- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-1110-1143-17-2

mdg

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.04.12 18:35:37 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.04.12 18:35:40 -03:00

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autoriza a la firma MERZ ARGENTINA S.A. la modificación de los datos característicos correspondientes al Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.566 de acuerdo con los datos que figuran en tabla al pie, del producto:

Nombre comercial/Genérico/s: XEOMIN / INCOBOTULINUMTOXIN A NEUROTOXINA DE CLOSTRIDIUM BOTULINUM (150 Kd) LIBRE DE COMPLEJO PROTEICO

Forma farmacéutica: POLVO PARA PREPARACION DE SOLUCION INYECTABLE

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Presentación	Envases con 1, 2, 3 y 6 frascos ampolla conteniendo Xeomin 100 UI.	Envases con 1, 2, 3 y 6 frascos ampolla conteniendo Xeomin 100 UI. Envases con 1, 2, 3 y 6 frascos ampolla conteniendo Xeomin 50 UI.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al Certificado de Autorización antes mencionado.

Expediente N° 1-47-1110-1143-17-2

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-17837962-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 25 de Marzo de 2019

Referencia: 1110-1143-17-2 ANEXO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.25 08:57:07 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.25 08:57:07 -03'00'

ORIGINAL

MERZ

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS FOLIO N° 606

XEOMIN, 50 UNIDADES
Neurotoxina de Clostridium
Botulinum Tipo A (150 kD),
libre de complejo proteico

Polvo para preparación de solución inyectable
USO PROFESIONAL EXCLUSIVO
Venta bajo receta archivada
Industria Alemana

Contenido: 1 frasco con polvo para preparación de solución inyectable.
Fórmula: Cada frasco contiene: 50 Unidades de Neurotoxina de Clostridium Botulinum Tipo A (150kD) libre de complejo proteico.
Excipientes: Albúmina sérica humana 1,0 mg, sacarosa 4,7m g.
Esp. med. aut. por A.N.M.A.T. – Certificado N° 53.566
® Marca registrada

Mantener este y todos los medicamentos alejados del alcance de los niños.
Conservar a temperatura ambiente hasta 25° C. La solución inyectable reconstituida puede conservarse en heladera entre +2° C y +8° C por un lapso máximo de 24 hs.

Importante:
Los frascos no utilizados deben reconstituirse con una pequeña cantidad de agua y finalmente esterilizarse mediante autoclave. Los frascos y jeringas utilizados, como también el material derramado, deben esterilizarse mediante autoclave. El producto restante debe inactivarse con solución de hidróxido de
sodio (0,1 N NaOH) diluida.

Ver prospecto interno.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA **RECETA MEDICA**

Distribuido bajo licencia de Merz Pharmaceuticals GmbH – Frankfurt/Main, Alemania.
Importado por Merz Argentina, S.A.
Dirección Técnica: Farm. Gustavo García
El Caldén S/N Zona Franca General Pico, Pcía. de La Pampa, Argentina

Elaborado en:
IDT Biologika GmbH Am Pharmapark 06861 Dessau-Rosslau Alemania

Gustavo M. García
Director Técnico
M.N. 12485
Merz Argentina S.A.

LUIS EIRAS
Presidente
Merz Argentina S.A

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-16853580-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 20 de Marzo de 2019

Referencia: Rotulo XEOMIN

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.20 10:44:34 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.20 10:44:35 -03'00'

ORIGINAL

MERZ

INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS FOLIO 592 A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

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

Industria Alemana

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

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Relajante muscular, agente activo periférico.

Código ATC: M03AX01

INDICACIONES
Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento del blefarospasmo en adultos
- Espasticidad de miembro superior en adultos, secundaria a accidente cerebrovascular (ACV).
- Tratamiento de la distonía cervical, predominantemente rotacional (tortícolis espasmódica) en adultos.

Indicación cosmética no terapéutica

- Mejoría temporal en la apariencia de las líneas verticales (líneas glabelares) de intensidad moderada a grave asociadas con la actividad muscular del corrugador y/o procerus en adultos.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
La neurotoxina Botulínica tipo A bloquea la transmisión colinérgica en la unión neuromuscular por inhibición de la liberación de acetilcolina. Los terminales nerviosos de la unión neuromuscular ya no responden a los impulsos nerviosos y la secreción de los neurotransmisores es impedida (denervación química). La recuperación del impulso de

LUIS EIRAS
Presidente
Merz Argentina S.A

Gustavo M. Garda
Director Técnico
M.N. 12485
Merz Argentina S.A.

IF-2019-16852401-APN-DECBR#ANMAT

Página 1 de 20

MERZ
INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS
FOLIO 593
A.N.M.A.T.

transmisión es restablecida por la formación de nuevos terminales nerviosos y la reconexión con las placas terminales motoras.
El mecanismo de acción por el cual la neurotoxina Botulínica tipo A es efectiva sobre los terminales nerviosos colinérgicos puede ser descripto como un proceso secuencial en tres etapas que incluyen los siguientes pasos:

a) Ligadura a los terminales nerviosos colinérgicos.
b) Entrada o internalización en el nervio terminal.
c) Inhibición de la liberación de acetilcolina por envenenamiento intracelular en el interior del nervio terminal.

La cadena pesada de la neurotoxina Botulínica tipo A se une con una alta selectividad y afinidad a los receptores que se hallan sólo en los terminales colinérgicos. Luego de la internalización de la neurotoxina, la cadena liviana penetra específicamente la zona de la proteína (SNAP-25) que es esencial para la liberación de acetilcolina.
Normalmente, la recuperación completa de la función de la placa terminal/transmisión del impulso tras la inyección intramuscular se produce en un período de tres a cuatro meses, a medida que las terminaciones nerviosas se desarrollan y vuelven a conectarse a la placa terminal motora.

Resultados de estudios clínicos

Estudios clínicos en pacientes con líneas glabelares del entrecejo

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

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

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

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

IF-2019-16852401-APN-DECBR#ANMAT

LUIS EIRAS
Presidente
Merz Argentina S.A

Gustavo M. García
Director Técnico
M.N. 12485
Merz Argentina S.A.

ORIGINAL

MERZ

INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS FOLIO 594 A.N.M.A.T.

Los estudios clínicos en pacientes con líneas laterales periorbitales

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

Estudios clínicos en pacientes con líneas faciales superiores

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

Estudios clínicos en pacientes con distonía cervical

El estudio clínico de fase III, doble ciego y controlado con placebo, incluyó un total de 233 pacientes con distonía cervical. Los pacientes tenían un diagnóstico clínico de distonía cervical predominantemente rotacional, con una puntuación total de la escala de clasificación tortícolis espasmódica de Toronto occidental (TWSTRS) ≥ 20. El 39% de los pacientes no recibieron tratamiento previo. Recibieron una sola administración de 240 unidades de XEOMIN (n = 81), 120 unidades de XEOMIN (n = 78) o placebo. El cambio en la puntuación TWSTRS-Total de la línea de base fue significativamente mayor en los grupos XEOMIN en comparación con el cambio en el grupo placebo. Los pacientes podrían continuar con el período de extensión si se necesitaba una nueva inyección. Durante el Período de Extensión recibieron hasta cinco inyecciones adicionales de 240 unidades de XEOMIN (n = 111) o 120 unidades de XEOMIN (n = 103) con un intervalo mínimo entre dos inyecciones de al menos seis semanas. La duración total del estudio fue de 68-89 semanas. En todo el estudio, el intervalo medio de inyección en los pacientes tratados con XEOMIN osciló entre 10.00 y 13-14 semanas.

Estudios clínicos en pacientes con blefarospasmo

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

IF-2019-16852401-APN-DECBR#ANMAT

LUIS EIRAS
Presidente
Merz Argentina S.A

Gustavo M. García
Director Técnico
M.N. 12485
Merz Argentina S.A.

Página 3 de 20

MERZ
INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS
FOLIO 595
A.N.M.A.T.

seis semanas y una dosis máxima de 50 unidades por ojo. La duración total del estudio fue de 68-89 semanas. En todo el estudio, el intervalo medio de inyección en los pacientes tratados con XEOMIN osciló entre 10,14 y 12,00 semanas.

Estudios clínicos en pacientes con distonía cervical y blefarospasmo

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

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

Estudios clínicos en pacientes con espasticidad en el miembro superior

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

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

Gustavo M. Garcia
Director Técnico
M.N. 12485
Merz Argentina S.A.

LUIS EIRAS
Presidente

Página 4 de 20

MERZ
INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO 596
A.N.M.A.T.

con una dosis total de hasta 400 unidades. La diferencia entre el grupo XEOMIN y el grupo placebo en el cambio de la escala de Ashworth fue estadísticamente significativa. 145 pacientes continuaron en un período de Extensión Abierta (OLEX) de este estudio con dosificación flexible (hasta 400 unidades por sesión de inyección) y hasta 5 ciclos de inyección. La duración máxima del estudio fue de 89 semanas.

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

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

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

FARMACOCINÉTICA

Propiedades farmacocinéticas

a) Características generales de la sustancia activa

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

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

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

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

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

IF-2019-16852401-APN-DECBR#ANMAT

LUIS EIRAS
Presidente
Merz Argentina S.A.

Gustavo M. García
Director Técnico
M.N. 12485
Merz Argentina S.A.

ORIGINAL

MERZ

FOLIO 592

Usando un complejo de toxina Botulínica tipo A producido en forma convencional, en estudios con animales se demostró una difusión de hasta 5 cm en los tejidos circundantes. Esto permite suponer que la difusión de la neurotoxina es dependiente tanto de la dosis como del lugar de la inyección.
El receptor ligado a la neurotoxina Botulínica tipo A es endocitado dentro de la terminación nerviosa antes de alcanzar el objetivo (SNAP-25) y eventualmente se degradará intracelularmente. Las moléculas de neurotoxina Botulínica tipo A de circulación libre que no alcanzan los receptores terminales pueden ser fagocitadas o pinocitadas y degradadas en forma semejante a otras proteínas libremente circulantes.
b) Distribución de la sustancia farmacéuticamente activa en pacientes:
No se han realizado estudios farmacocinéticos en humanos con XEOMIN® por las razones antes detalladas. Se supone que las dosis terapéuticas de XEOMIN® se distribuyen sistémicamente sólo en un área menor.

Datos preclínicos de seguridad

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

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

No se observó evidencia de intolerabilidad local.

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

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

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

XEOMIN® reconstituido se aplica en forma de inyección intramuscular.
XEOMIN® sólo puede ser utilizado por los médicos con calificaciones apropiadas, experiencia probada en la aplicación de la toxina Botulínica y en la utilización del equipo necesario, por ejemplo: EMG (electromiograma).
El médico deberá indicar para cada paciente la dosis óptima y la cantidad de sitios de aplicación en el músculo tratado, realizando también la titulación de dosis.
Es posible lograr una disminución o incremento de la dosis de XEOMIN® al administrar un volumen de inyección menor o mayor. Cuanto más pequeño sea el volumen, menor será la sensación de opresión, como así también menor será la propagación de la neurotoxina Botulínica tipo A en el músculo inyectado. Esto lleva a la disminución de los efectos sobre los

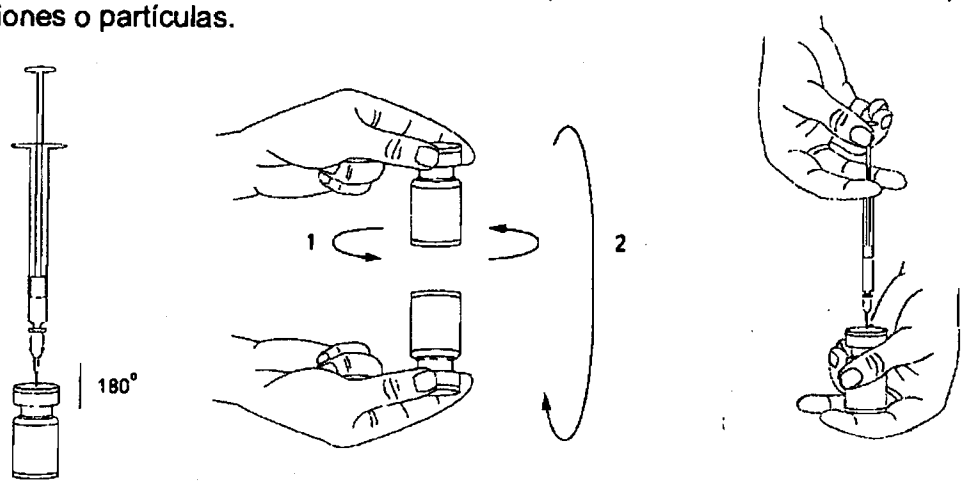
IF-2019-16852401-APN-DECBR#ANMAT
LUIS EIRAS
Presidente
Merz Argentina S.A

Gustavo M. García
Director Técnico
M.N. 12485
Merz Argentina S.A.

Página 6 de 20

MERZ
INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS
FOLIO
598
A.N.M.A.T.

músculos cercanos siendo beneficioso para el caso de inyección en grupos de músculos pequeños.
XEOMIN® se reconstituye antes de su utilización con solución salina normal estéril sin conservadores (solución de cloruro de sodio 0,9% para inyección). La reconstitución del contenido del frasco y la preparación de la jeringa se debe realizar sobre toallas de papel plastificado para recoger cualquier salpicadura. Se prepara una cantidad apropiada de diluyente (ver tabla de dilución) en la jeringa. La parte plástica expuesta de la tapa de goma del frasco se limpia con alcohol (70%) antes de insertar la aguja. El diluyente debe inyectarse cuidadosamente en el frasco que debe desecharse si el vacío no lo empuja dentro del frasco. XEOMIN® reconstituido es una solución clara, incolora y libre de partículas. No utilizar XEOMIN® si se observa que la solución ya reconstituida en el frasco de acuerdo a las instrucciones arriba mencionadas tiene una apariencia turbia o contiene por ejemplo, floculaciones o partículas.



Las diluciones recomendadas se indican en la siguiente tabla:

Cantidad de diluyente a agregar (0,9% cloruro de sodio para inyección)		Dosis resultante (en unidades por 0,1 ml)
Vial con 50 unidades	**Vial con 100 unidades**	
0.25 ml	0,5 ml	20,0 unidades
0.50 ml	1,0 ml	10,0 unidades
0.625 ml	1,25 ml	8,0 unidades
1,0 ml	2,0 ml	5,0 unidades
1.25 ml	2,5 ml	4,0 unidades
2,0 ml	4,0 ml	2,5 unidades
2.5 ml	5 ml	2,0 unidades
4,0 ml	No procede	1,25 unidades

Las dosis recomendadas para XEOMIN® no son transferibles a otros preparados de toxina Botulínica.
Deberá desecharse cualquier solución inyectable que se haya conservado más de 24 horas y cualquier solución inyectable sin usar.

IF-2019-16852401-APN-DECBR#ANMAT
LUIS EIRAS
Presidente
Merz Argentina S.A
Gustavo M. García
Director Técnico
M.N. 12485
Merz Argentina S.A.

ORIGINAL

MERZ

INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS FOLIO 599 A.N.M.A.T.

Blefarospasmo
Después de la reconstitución, la solución de XEOMIN® se inyecta utilizando una aguja estéril apropiada (por ejemplo 27-30 G / 0,40 – 0,30 mm). No se necesita seguimiento a través de EMG.
XEOMIN® se inyecta en los músculos orbiculares medios y laterales del párpado superior y en los músculos orbiculares del párpado inferior. Se pueden realizar otras aplicaciones en la zona de la ceja, en los músculos laterales orbiculares y en la zona superior de la cara si los espasmos interfieren con la visión normal.
La dosis inicial recomendada es de 1,25 – 2,5 U (0,05 – 0,1 ml de solución) en cada sitio y no debe exceder las 25 U por ojo. Durante el tratamiento de blefarospasmo, la dosis total no debe exceder las 100 U cada 12 semanas.
Deben evitarse las inyecciones en la cercanía del músculo elevador del párpado para disminuir el riesgo de ptosis. Puede presentarse una diplopía debido a la difusión de la neurotoxina Botulínica tipo A en los músculos oculares oblicuos inferiores. Asimismo, puede disminuirse el riesgo de este efecto adverso evitando la inyección en el orbicular medio en el párpado inferior. En promedio, la aparición del efecto del tratamiento se advierte dentro de los 4 días posteriores a la aplicación. En general el efecto de cada tratamiento dura aproximadamente entre 3 a 4 meses; sin embargo, puede permanecer por más o menos tiempo. De ser necesario, puede repetirse el tratamiento. Al repetirse el tratamiento, la dosis puede aumentarse hasta el doble si se considera que la respuesta inicial fue insuficiente, es decir, un efecto que no permanece por más de 2 meses. Sin embargo, no parece existir algún beneficio adicional al inyectar más de 5,0 U por sitio de aplicación. Un tratamiento con una frecuencia mayor a tres meses no confiere un beneficio adicional. El efecto es rara vez permanente después de una única inyección.

Espasticidad asociada con:
Accidente Cerebrovascular (ACV)
La posología exacta y el número de puntos de inyección se deben ajustar en cada caso de forma individual, según el tamaño, número y localización de los músculos afectados, la gravedad de la espasticidad y la presencia de debilidad muscular local.

Dosis iniciales recomendadas:

Patrón clínico ***Músculo***	***Unidades***
Muñeca flexionada	
Flexor radial del carpo	50
Flexor cubital del carpo	40
Puño cerrado	
Flexor superficial de los dedos	40
Flexor profundo de los dedos	40
Codo flexionado	
Supinador largo	60
Biceps	80
Braquial anterior	50
Antebrazo en pronación	
Pronador cuadrado	25
Pronador redondo	40

IF-2019-16852401-APN-DECBR#ANMAT
LUIS EIRAS
Presidente
Merz Argentina S.A.
Gustavo M. García
Director Técnico
M.N. 12485
Merz Argentina S.A.
Página 8 de 20

ORIGINAL

MERZ
INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS
FOLIO 600
A.N.M.A.T.

Pulgar pegado a la palma	
Flexor largo del pulgar	20
Abductor del pulgar	10
Flexor corto del pulgar/ Oponente del pulgar	10

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

Dosis recomendada para tratamientos repetidos:

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

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

Los pacientes informaron del inicio del efecto a los 4 días del comienzo del tratamiento. El efecto máximo de mejora del tono muscular se produjo a las 4 semanas. En general, el efecto del tratamiento dura 12 semanas. No se deben repetir las inyecciones en intervalos de menos de 12 semanas.

Forma de administración:

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

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

IF-2019-16852401-APN-DECBR#ANMAT

LUIS EIRAS
Presidente
Merz Argentina S.A.

Gustavo M. García
Director Técnico
M.N. 12485
Merz Argentina S.A.

Página 9 de 20

Tortícolis espasmódica

En el tratamiento de la tortícolis espasmódica con XEOMIN®, debe determinarse la dosificación para cada paciente en forma individual, basándose en la posición de la cabeza y el cuello, la localización del dolor, la hipertrofia muscular, el peso corporal del paciente como así también la respuesta a la inyección. Se utiliza una aguja estéril adecuada (por ejemplo: 25 – 30 G / 0,50 – 0,30 mm) para la inyección en músculos superficiales. En músculos profundos se puede utilizar, por ejemplo, agujas 22 G / 0,70 mm.

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

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

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

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

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

Líneas glabelares

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

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

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

Todas las indicaciones

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

- Verificación clínica del efecto de la neurotoxina en el músculo inyectado, por ejemplo: un estudio electromiográfico.
- Analizar las razones de la falta de efecto, por ejemplo: un mal aislamiento de los músculos que se desean inyectar, dosis demasiado bajas, técnica inadecuada de

LUIS EIRAS
Presidente
Merz Argentina SA

Gustavo M. García
Director Técnico
M.N. 12485
Merz Argentina S.A.

inyección, contractura fija, un antagonista demasiado débil, posible desarrollo de anticuerpos.
- Revisar el tratamiento con neurotoxina Botulínica como terapia adecuada.
- Si no ha ocurrido ninguna reacción adversa durante el tratamiento inicial, puede realizarse un tratamiento adicional bajo las siguientes condiciones: 1) ajustar la dosis en relación con análisis de la respuesta insuficiente en la última aplicación, 2) controlado por EMG, 3) controlar que no se haya excedido el intervalo mínimo entre el tratamiento inicial y el siguiente.

En caso de falta de respuesta en la primera aplicación, los pacientes podrían ser considerados como no respondedores primarios.
No hay evidencia si los pacientes no respondedores secundarios debido al desarrollo de anticuerpos, son menos frecuentes bajo tratamiento con XEOMIN® en comparación con las preparaciones tradicionales que contienen toxina Botulínica tipo A.
En casos de pacientes no respondedores sean primarios o secundarios se deberían tomar en consideración terapias alternativas.

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

CONTRAINDICACIONES
XEOMIN® está contraindicado en personas con hipersensibilidad conocida a la neurotoxina Botulínica tipo A o a cualquiera de sus excipientes y en personas con desórdenes generalizados de la actividad muscular (por ejemplo: miastenia gravis, síndrome de Lambert-Eaton).
También se encuentra contraindicado en caso de infección en el sitio de inyección así como en trastornos de la coagulación, en terapia con anticoagulantes o en toda situación en la que exista algún motivo para evitar la aplicación de inyecciones musculares.
No debe administrarse en aquellos pacientes en los que se está utilizando o se piensa indicar aminoglucósidos o espectinomicina.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS
Se han notificado reacciones adversas debidas a la diseminación a distancia de la toxina botulínica, que en algún caso ha producido la muerte del paciente, y que en algunos casos se han asociado con disfagia, neumonía y/o debilidad significativa.
Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden experimentar debilidad muscular exagerada.
Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes, entre los que se incluyen dificultades para la deglución, presentan un riesgo mayor de sufrir estas reacciones adversas. El medicamento que contiene toxina botulínica se debe utilizar bajo supervisión de un especialista en estos pacientes y sólo se debe utilizar si se considera que el beneficio del tratamiento supera el riesgo. En los pacientes con antecedentes de disfagia y aspiración se deberán extremar las precauciones para dicho tratamiento. En caso de utilizarse para la indicación estética, no se recomienda su administración en pacientes con estos antecedentes.
Se debe advertir a los pacientes o a sus cuidadores que busquen asistencia médica inmediata en el caso de que presenten problemas para la deglución, al hablar o respirar.

LUIS EIRAS
Presidente
Merz Argentina S.A.

Gustavo M. García
Director Técnico
M.N. 12485
Merz Argentina S.A.

MERZ
INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO 603
A.N.M.A.T.

General
Antes de administrar XEOMIN®, el médico debe familiarizarse con la anatomía del paciente y con cualquier posible alteración de la misma debida a procedimientos quirúrgicos previos. Se debe tener precaución para asegurar que XEOMIN® no se inyecta en un vaso sanguíneo. Para el tratamiento de la distonía cervical y de la espasticidad post-ictus, debe administrarse XEOMIN® cuidadosamente cuando se inyecta en lugares próximos a estructuras sensibles, tales como los ápices pulmonares de la arteria carótida y el esófago.

Se debe utilizar XEOMIN® con precaución:
- en caso de trastornos hemorrágicos de cualquier tipo
- en pacientes que reciben terapia anticoagulante o están tomando sustancias que puedan tener un efecto anticoagulante.

No se deben exceder las dosis únicas recomendadas de XEOMIN®.

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

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

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

Se han notificado efectos indeseables que podrían estar relacionados con la diseminación de la toxina botulínica a lugares distantes del lugar de inyección. Algunos de ellos pueden resultar amenazantes para la vida y se han producido casos de muerte, que en algunos casos estaban asociados a disfagia, neumonía y/o debilidad significativa. También se ha notificado disfagia luego de la inyección en puntos diferentes a la musculatura cervical.

Trastornos neuromusculares preexistentes
Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden experimentar debilidad muscular exagerada. Los pacientes con trastornos neuromusculares pueden presentar un riesgo mayor de sufrir debilidad muscular exagerada. En estos pacientes, la utilización de la toxina botulínica debe realizarse bajo la supervisión de un especialista y sólo debe utilizarse si el beneficio del tratamiento supera al posible riesgo. Los pacientes con un historial de disfagia y aspiración deben tratarse con una precaución extrema.

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

XEOMIN® deberá emplearse con precaución en los siguientes casos:
- en pacientes que padecen esclerosis lateral amiotrófica
- en pacientes con otras enfermedades que produzcan disfunción neuromuscular periférica

IF-2019-16852401-APN-DECBR#ANMAT

LUIS EIRAS
Presidente
Merz Argentina S.A.

Gustavo M. García
Director Técnico
M.N. 12485
Merz Argentina S.A.

Página 12 de 20

- si los músculos que son objeto de la acción del medicamento muestran una debilidad o atrofia pronunciada

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

Formación de anticuerpos
Las dosis demasiado frecuentes pueden incrementar el riesgo de formación de anticuerpos, que puede resultar en un fracaso del tratamiento.
El potencial para la formación de anticuerpos puede minimizarse inyectando la dosis efectiva más baja al intervalo entre inyecciones más largo indicado clínicamente.

Específicas por indicaciones

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

A causa del efecto anticolinérgico de la neurotoxina botulínica de tipo A, XEOMIN® deberá emplearse con precaución en los pacientes con riesgo de presentar glaucoma de ángulo estrecho.
Para prevenir el ectropión, deberán evitarse las inyecciones en la región del párpado inferior y, si es necesario, debe aplicarse un tratamiento adecuado de cualquier defecto epitelial. Este puede requerir la administración de gotas protectoras, ungüentos, lentes de contacto con vendaje blando, o el cierre del ojo mediante parches u otros medios similares.

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

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

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

LUIS EIRAS
Presidente
Merz Argentina S.A.

Gustavo M. García
Director Técnico
M.N. 12485
Merz Argentina S.A.

Página 13 de 20

MERZ
INSTITUTO NAC. DE ME
FOLIO
605
A.N.M.A.T

farmacológico de XEOMIN®, como consecuencia de la distribución del efecto de la neurotoxina a los músculos del esófago.

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

Efectos sobre la habilidad para conducir y usar maquinarias
XEOMIN® tiene una influencia menor o moderada sobre la capacidad para conducir y usar máquinas.
Se debe aconsejar a los pacientes que en el caso de padecer astenia, debilidad muscular, trastornos de la visión, mareos o párpados caídos, deben evitar conducir o participar en otras actividades potencialmente peligrosas.

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

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

Fertilidad
No existen datos clínicos sobre la utilización de la neurotoxina botulínica tipo A. No se detectaron reacciones adversas en la fertilidad masculina o femenina en conejos.

Interacciones medicamentosas
No se han realizado estudios de interacciones.
Teóricamente, el efecto de la neurotoxina Botulínica puede potenciarse por antibióticos aminoglucósidos u otros productos medicinales que interfieren con la transmisión neuromuscular, por ejemplo: relajantes musculares tipo tubocurarina.
El uso concomitante de XEOMIN® con aminoglucósidos o espectinomicina está contraindicado
polimixinas, tetraciclinas y lincomicina deben ser utilizadas con precaución en los pacientes tratados con XEOMIN®.
Las 4-aminoquinolinas pueden reducir el efecto de XEOMIN®.
Los relajantes musculares periféricos deberán utilizarse con cuidado, si es necesario reduciendo la dosis inicial del relajante o usando una sustancia de acción intermedia como es el vecuronio o atracurio, antes que sustancias con efecto duradero.
Debe tenerse especial cuidado cuando XEOMIN® es utilizado en el tratamiento de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica o en patologías que producen disfunción neuromuscular periférica.

REACCIONES ADVERSAS

IF-2019-16852401-APN-DECDR#ANMAT
LUIS EIRAS
Presidente
Merz Argentina S.A.
Gustavo M. García
Director Técnico
M.N. 12485
Merz Argentina S.A.
Página 14 de 20

MERZ
INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS
FOLIO 606
A.N.M.A.T.

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

Reacciones adversas independientes de la indicación

Reacciones adversas relacionadas con la aplicación
Dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, inflamación, edema, eritema, prurito, infección localizada, hematoma, hemorragia y/o moretones que pueden estar asociados con la inyección.
La ansiedad y/o el dolor relacionados con la aguja pueden dar lugar a respuestas vasovagales, incluyendo hipotensión, náusea, tinitus y síncope.

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

Diseminación de la toxina
Se han notificado muy raramente efectos indeseables relacionados con la diseminación de la toxina a puntos distantes del lugar de administración (debilidad muscular exagerada, disfagia, y neumonía por aspiración con desenlace fatal en algunos casos).

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

Reacciones adversas dependientes de la indicación

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

Frecuencia para las diferentes indicaciones
Se describe a continuación la frecuencia de los efectos adversos para las indicaciones individuales, basadas en la información de la experiencia clínica. Las categorías de frecuencias se definieron de la siguiente forma:
Muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100, <1/10), infrecuentes (≥ 1/1.000, < 1/100), raros (≥ 1/10.000 < 1/1.000), muy raros (< 1/10.000).

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

IF-2019-16852401-APN-DECIDI#ANMAT

LUIS EIRAS
Presidente
Merz Argentina S.A.

Gustavo M. García
Director Técnico
M.N. 12485
Merz Argentina S.A.

Página 15 de 20

MERZ
INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS
FOLIO 607
A.N.M.A.T.

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

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

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

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

LUIS EIRAS
Presidente
Merz Argentina S.A

Gustavo M. García
Director Técnico
M.N. 12485
Merz Argentina S.A.

Página 16 de 20

INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS
FOLIO
608
A.N.M.A.T.

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

Tortícolis espasmódica
Se informaron los siguientes efectos indeseados con XEOMIN®

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

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

IF-2019-16852401-APN-DECBR#ANMAT

LUIS EIRAS
Presidente
Merz Argentina S.A

Gustavo M. García
Director Técnico
M.N. 12485
Merz Argentina S.A.

Página 17 de 20

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

El tratamiento de tortícolis espasmódica puede causar disfagia con grado variado de severidad con potencial aspiración que puede requerir intervención médica. La disfagia puede persistir por 2 ó 3 semanas después de la inyección, pero se ha informado un caso en que duró hasta 5 meses. La disfagia parece ser dosis-dependiente. En estudios clínicos con complejo de toxina Botulínica tipo A se ha informado que la disfagia aparece menos frecuentemente cuando la dosis total está por debajo de 200 U por sesión de tratamiento.
Espasticidad asociada con accidente cerebro vascular:
Generalmente los eventos adversos reportados en estudios clínicos han sido de severidad leve a moderada.
Los eventos adversos reportados con mayor frecuencia, sin considerar la causalidad, fueron: función pulmonar disminuida (VEF_1 y/o CVF), dolor en el brazo, edema periférico, infección vías aéreas superiores, hipertensión y náuseas.

Espasticidad del miembro superior (secundaria a un ACV)
Se han notificado las siguientes reacciones adversas:

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

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

Experiencia después de la comercialización
Se han comunicado casos de síntomas similares a los de la gripe y reacciones de hipersensibilidad como hinchazón, edema (también, lejos del lugar de la inyección), eritema, prurito, sarpullido (local y generalizado) y dificultad para respirar.

LUIS EIRAS
Presidente
Merz Argentina S.A

Gustavo M. García
Director Técnico
M.N. 12485
Merz Argentina S.A.

Página 18 de 20

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

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

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez - Tel. (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas - Tel. (011) 4654-6648 / 4658-7777
Centro de Asistencia Toxicológica La Plata - Tel. (0221) 451-5555

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

Precauciones especiales de eliminación:
Los frascos no utilizados deben reconstituirse con una pequeña cantidad de agua y finalmente esterilizarse mediante autoclave. Los frascos y jeringas utilizados, como también el material derramado, deben esterilizarse mediante autoclave. El producto restante debe inactivarse con solución de hidróxido de sodio (0,1 N NaOH) diluida.

Recomendaciones durante el manejo de toxina botulínica de tipo A
• Los derrames del producto deben limpiarse: ya sea con material absorbente impregnado con cualquiera de las soluciones antes mencionadas en el caso del polvo, o con material absorbente seco en caso de producto reconstituido.
• Las superficies contaminadas deben limpiarse con material absorbente impregnado con cualquiera de las soluciones mencionadas anteriormente, y luego secarse.
• Si se rompe un vial, proceda como se mencionó anteriormente recolectando cuidadosamente los trozos de vidrio roto y limpiando el producto, evitando cortes en la piel.
• Si el producto entra en contacto con la piel, enjuague abundantemente el área afectada con agua.
• Si el producto entra en contacto con los ojos, enjuáguelos con abundante agua o con una solución oftálmica de lavado de los ojos.
• Si el producto entra en contacto con una herida, piel cortada o heridas abiertas en la piel, enjuáguela con abundante agua y tome las medidas médicas apropiadas según la dosis inyectada.

PRESENTACIONES

LUIS EIRAS
Presidente
Merz Argentina S.A

Gustavo M. García
Director Técnico
M.N. 12485
Merz Argentina S.A.

Página 19 de 20

ORIGINAL

MERZ

INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS FOLIO 611 A.N.M.A.T.

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

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

Precauciones especiales de conservación:
CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C.

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

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

"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA"

Especialidad medicinal autorizada por A.N.M.A.T.
Certificado Nº 53.566

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

Distribuido bajo licencia de:
Merz Pharmaceuticals GmbH - Frankfurt/Main, Alemania.
Importado por:
Merz Argentina S.A.

Dirección técnica: Farm. Gustavo García.

El Caldén S/N Zona Franca General Pico, Pcia. de La Pampa.
Fecha de última revisión:

IF-2019-16852401-APN-DECBR#ANMAT

LUIS EIRAS
Presidente
Merz Argentina S.A.

Gustavo M. García
Director Técnico
M.N. 12485
Merz Argentina S.A.

Página 20 de 20

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-16852401-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 20 de Marzo de 2019

Referencia: Prospecto XEOMIN

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.20 10:42:32 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.20 10:42:32 -03'00'

ORIGINAL

MERZ

INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS FOLIO 868 A.N.M.A.T.

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Lea con cuidado esta información antes de usar el medicamento

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

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

¿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)
- espasticidad del miembro superior secundaria a un ACV
- torsión del cuello (tortícolis espasmódica)

También se utiliza para la mejoría temporal de las líneas faciales superiores en adultos menores de 65 años de edad, cuando la intensidad de estas líneas tiene un impacto psicológico importante para el paciente:
líneas verticales del entrecejo moderadas a graves, producidas en fruncimiento máximo
líneas laterales periorbitales moderadas a graves, producidas en máxima sonrisa
líneas frontales horizontales moderadas a graves, producidas en máxima contracción

¿Qué necesita saber antes de empezar a usar XEOMIN®?
No use XEOMIN®
Si es alérgico a la neurotoxina botulínica de tipo A o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
Si padece un trastorno generalizado de la actividad muscular (por ejemplo, miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton).
Si presenta infección o inflamación en el lugar propuesto para la inyección, así como en trastornos de la coagulación, en terapia con anticoagulantes o en toda situación en la que exista algún motivo para evitar la aplicación de inyecciones musculares.
No debe administrarse en aquellos pacientes en los que se está utilizando o se piensa indicar aminoglucósidos o espectinomicina (ambos son antibióticos).

Advertencias y precauciones
Los efectos adversos pueden ocurrir por inyecciones mal colocadas de neurotoxina botulínica de tipo A que paralizan temporalmente grupos de músculos próximos. Se han producido informes muy raros de efectos adversos que pueden estar relacionados con la diseminación de la toxina botulínica lejos del lugar de inyección (por ejemplo, debilidad muscular excesiva, dificultades para tragar o ingesta accidental de alimento o bebida en las

vías respiratorias). Los pacientes que reciben las dosis recomendadas pueden experimentar debilidad muscular excesiva.
Si la dosis es demasiado alta o las inyecciones demasiado frecuentes, puede incrementarse el riesgo de formación de anticuerpos. La formación de anticuerpos puede hacer que fracase el
tratamiento con la toxina botulínica de tipo A, independientemente de la indicación para la cual se la esté utilizando.

Dígale a su médico antes de utilizar XEOMIN®:

- si padece algún tipo de trastorno hemorrágico
- si recibe sustancias que impiden la coagulación de la sangre (por ejemplo, cumarina, heparina, ácido acetil salicílico, clopidogrel)
- si los músculos que van a recibir la inyección muestran una debilidad pronunciada (disminución del volumen muscular)
- si padece esclerosis lateral amiotrófica (ELA), que puede conducir 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
- si ha tenido problemas con inyecciones de toxina botulínica de tipo A en el pasado
- si va a realizarse alguna intervención quirúrgica programada
- Si sufre o ha sufrido de convulsiones.

Inyecciones repetidas con XEOMIN®
Si recibe inyecciones repetidas con XEOMIN®, el efecto puede aumentar o disminuir. Las posibles razones son: su médico puede seguir un procedimiento diferente cuando prepare la solución para inyección, diferentes intervalos de tratamiento, inyecciones en otro músculo, variación 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 luego de la inyección de XEOMIN®.

En caso de que experimente alguno de los siguientes síntomas, **póngase en contacto con su médico y busque atención médica inmediata**:

- dificultad para respirar, tragar o hablar
- urticaria, hinchazón incluyendo hinchazón de la cara o la garganta, respiración sibilante, sensación de desmayo y dificultad para respirar (posibles síntomas de reacciones alérgicas graves)

Espasmo de los párpados (blefarospasmo)
Dígale a su médico antes de utilizar XEOMIN® si:

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

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.

Luego 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 padece trastornos de los nervios faciales.

Incremento de la tensión muscular y/o rigidez muscular incontrolable en brazos o manos tras sufrir un accidente cerebrovascular (espasticidad del miembro superior secundaria a un ACV).

XEOMIN® puede utilizarse para tratar la tensión muscular y la rigidez en diferentes partes del miembro superior, por ejemplo, codo, antebrazo o mano. XEOMIN® es efectivo en combinación con los métodos de tratamiento habituales. XEOMIN® debería utilizarse junto con estos otros métodos.
No es probable que este medicamento pueda aumentar el arco de movimiento de las articulaciones donde el músculo que lo rodea ha perdido su capacidad de estiramiento.

Torsión del cuello (tortícolis espasmódica)
Luego de la inyección puede desarrollar dificultad 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.
La dificultad para tragar puede durar de dos a tres semanas luego de la inyección, pero se ha descripto un caso en el que duró hasta cinco meses.

Niños y adolescentes
No administre este medicamento a niños entre 0 y 17 años porque no se ha investigado todavía el uso de XEOMIN® en niños y adolescentes y, por lo tanto, no se recomienda.

Pacientes de edad avanzada
Existe información limitada sobre el tratamiento de pacientes mayores de 65 años. Por lo tanto,
XEOMIN® no debe utilizarse en pacientes mayores de 65 años.

Otros medicamentos y XEOMIN®
Comunique a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

En teoría, el efecto de XEOMIN® puede potenciarse por: medicamentos utilizados para tratar ciertas enfermedades infecciosas (espectinomicina o antibióticos aminoglucósidos [p.e. neomicina, kanamicina, tobramicina]), otros medicamentos que relajan los músculos (por ejemplo, los relajantes musculares de tipo tubocurarina); estos medicamentos se utilizan, por ejemplo, para anestesia general. Antes de someterse a una operación, comente a su anestesista si ha recibido XEOMIN®. En estos casos, XEOMIN® debe utilizarse cuidadosamente.

El efecto de XEOMIN® puede verse reducido por el uso de determinados medicamentos para la malaria y el reuma (conocidos como 4-aminoquinolinas).

Embarazo, lactancia y fertilidad

LUIS EIRAS
Presidente
Merz Argentina S.A

Gustavo M. García
Director Técnico
M.N. 12485
Merz Argentina S.A.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de que le administren este medicamento.

No debe utilizar XEOMIN® durante el embarazo, a no ser que su médico decida que la necesidad y que el potencial beneficio justifican el posible riesgo en el feto.

No se recomienda XEOMIN® en periodo de lactancia.

Conducción y uso de máquinas
No debe conducir ni realizar otras actividades potencialmente peligrosas si presenta caída de párpados, debilidad (astenia), debilidad muscular, mareo o trastorno de la visión.
Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

¿Cómo usar XEOMIN®?
XEOMIN® sólo puede ser administrado por profesionales sanitarios con experiencia en la aplicación de la toxina botulínica.

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.

XEOMIN® disuelto está indicado para ser inyectado en el músculo.

Espasmo de los párpados (blefarospasmo)
Generalmente, el efecto inicial suele manifestarse a los cuatro días de la inyección. El efecto de cada tratamiento dura aproximadamente de 3 a 4 meses; sin embargo, la duración puede ser significativamente más larga o más corta. Si es necesario, el tratamiento puede repetirse. La dosis inicial recomendada es de hasta 25 unidades por ojo, y la dosis total recomendada en las siguientes sesiones de tratamiento es de hasta 100 unidades por sesión.
Normalmente, el tratamiento usado con una frecuencia superior a cada tres meses no confiere ningún efecto beneficioso adicional.

Incremento de la tensión muscular y/o rigidez muscular incontrolable en brazos o manos tras sufrir un accidente cerebrovascular (espasticidad del miembro superior secundaria a un ACV)
El efecto inicial suele manifestarse a los 4 días del comienzo del tratamiento. Se observó una mejoría del tono muscular a las 4 semanas. La mejora máxima del tono muscular se alcanzó a las 4 semanas. En general, el efecto del tratamiento duró 12 semanas. La dosis recomendada no debe exceder las 400 unidades por sesión de tratamiento. El periodo entre cada sesión de tratamiento debe ser de al menos 12 semanas.

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 3 a 4 meses; sin embargo, la duración puede ser significativamente más larga o más corta. El periodo entre cada sesión de tratamiento deberá ser por lo menos de 10 semanas. La dosis recomendada por cada lugar de inyección

es de hasta 50 unidades y la dosis máxima para la primera sesión de tratamiento es de 200 unidades. Su médico le puede administrar dosis de hasta 300 unidades en las siguientes sesiones dependiendo de la respuesta.

Líneas Verticales del Entrecejo producidas en máximo fruncimiento (Líneas Glabelares)
La dosis total habitual para el tratamiento de las líneas verticales del entrecejo producidas en máximo fruncimiento (líneas glabelares) es de 20 unidades. Su médico inyectará el volumen recomendado de XEOMIN de 0,1 ml (4 unidades) en cada uno de los 5 puntos de inyección. El médico puede aumentar la dosis total hasta 30 unidades si lo requieren las necesidades individuales del paciente, con al menos 3 meses de intervalo entre tratamientos.

La mejoría en las líneas verticales del entrecejo producidas en máximo fruncimiento se observa generalmente a los 2 ó 3 días, observándose el efecto máximo en el día 30. El efecto dura hasta 4 meses después de la inyección.

Líneas Laterales Periorbitales producidas en máxima sonrisa (Patas de Gallo)
Para el tratamiento de las líneas laterales periorbitales (patas de gallo) su médico inyectará una dosis estándar de 24 unidades (12 unidades por ojo). El volumen recomendado de 0,1 ml con 4 unidades será aplicado bilateralmente en 3 sitios de inyección, resultando un volumen de inyección total de 0,3 ml por ojo.

La mejoría en las líneas laterales periorbitales producidas en máxima sonrisa se produce generalmente a los 6 días, observándose el efecto máximo en el día 14. El efecto dura hasta 3 meses después de la inyección.

Líneas Frontales Horizontales producidas en máxima contracción
Cuando se traten las líneas frontales horizontales producidas en máxima contracción, su médico utilizará una dosis dentro de un rango de 10 a 20 unidades de acuerdo con las necesidades individuales del paciente. El volumen de inyección recomendado de 0,25 ml (10 unidades) a 0,5 ml (20 unidades) será inyectado en los cinco puntos de inyección alineados horizontalmente (0,05 ml = 2 U, 0,075 ml = 3U ó 0,1 ml = 4U por punto de inyección respectivamente).

Una reducción en las líneas frontales horizontales producidas en máxima contracción se suele producir en un plazo de 7 días con el máximo efecto observado hacia el día 30. El efecto dura hasta 4 meses después de la inyección.

Si le inyectan más XEOMIN® del que necesita
Los síntomas de sobredosis no se observan inmediatamente luego de la inyección y pueden consistir en debilidad general, caída del párpado, visión doble, dificultades para respirar o para hablar, y parálisis de los músculos respiratorios o dificultades para tragar que podrían causar neumonía.

Medidas a seguir en casos de sobredosis
En el caso de que presente síntomas de sobredosis, busque atención médica inmediata y procure que lo ingresen en el hospital. Puede ser necesaria la supervisión médica durante varios días, incluso el uso de ventilación asistida. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

Posibles efectos adversos

LUIS EIRAS
Presidente
Merz Argentina S.A

Gustavo M. García
Director Técnico
M.N. 12485
Merz Argentina S.A.

Al igual que todos los medicamentos, XEOMIN® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los padezcan.

Los efectos adversos tales como debilidad muscular excesiva o dificultades para tragar están causados por la relajación de los músculos distantes al punto de inyección de XEOMIN®. Las dificultades para tragar pueden causar la inhalación de cuerpos extraños que dan lugar a inflamación pulmonar y en algunos casos, a la muerte.

Se puede producir una reacción alérgica con XEOMIN®. Se han notificado raramente reacciones alérgicas inmediatas graves (anafilaxia) o reacciones alérgicas al suero del producto (enfermedad del suero), que causan, por ejemplo, dificultad para respirar (disnea), urticaria o inflamación del tejido blando (edema). Algunas de estas reacciones se han observado después del uso de toxina botulínica de tipo A; y se produjeron cuando la toxina fue administrada sola o en combinación con otros productos que se sabe que causan reacciones similares. Una reacción alérgica puede causar cualquiera de los síntomas siguientes: dificultad para respirar, tragar o hablar debido a la inflamación de la cara, labios, boca o garganta inflamación de las manos, pies o tobillos.

Por lo general, los efectos adversos se observan en la primera semana luego del inicio del tratamiento y son transitorios. Estos efectos pueden estar relacionados con el medicamento,
técnica de inyección o ambos. Los efectos adversos pueden restringirse a la zona circundante al punto de inyección (por ejemplo, debilidad muscular localizada, dolor local, inflamación, parestesia, sensación reducida al tacto (hipoestesia), dolor a la palpación, inflamación
(general), inflamación del tejido blando (edema), enrojecimiento en la piel (eritema), picazón, infección localizada, hematoma, hemorragia y/o moretones).

La inyección de la aguja puede causar dolor. Este dolor o la ansiedad producida por las agujas pueden dar lugar a desmayos o a una disminución de la presión arterial transitoria.

Espasmo de los párpados (blefarospasmo)
Se han notificado los siguientes efectos adversos:
Muy Frecuentes:
Caída del párpado (ptosis), ojos secos.
Frecuentes:
Visión borrosa, dificultad de visión, visión doble (diplopía), aumento de lágrimas, sequedad de boca, dificultad para tragar (disfagia), dolor de cabeza, dolor en el lugar de la inyección, fatiga, debilidad muscular, debilidad del músculo facial (parálisis facial), urticaria, erupción en la piel.
Poco frecuentes:
Parestesia, dolor de cabeza, parálisis facial. Erupción.

Incremento de la tensión muscular y/o rigidez muscular incontrolable en brazos o manos tras sufrir un accidente cerebrovascular (espasticidad del miembro superior secundaria a un ACV)
Se han notificado los siguientes efectos adversos:
Frecuentes:
Dolor de cabeza, disminución de sensibilidad o sensación anormal de la piel incluyendo pérdida parcial de sensibilidad o sensación de calor (disestesia, hipoestesia), debilidad muscular, sensación de calor, dolor en el lugar de inyección, dolor en extremidades, dificultad para tragar (disfagia). Boca seca.
Poco frecuentes:

INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS FOLIO 574 A.N.M.A.T.

Debilidad (astenia), mialgia. Dificultades en la deglución (disfagia), náuseas, dolor en las extremidades, dolor muscular (mialgia), dolor de cabeza, reducción del sentido del tacto (hipoestesia).

Algunos de estos efectos secundarios pueden estar relacionados con la enfermedad.

Torsión del cuello (tortícolis espasmódica)
Se han comunicado los siguientes efectos adversos:
Muy Frecuentes:
Dificultad para tragar (disfagia).
Frecuentes:
Dolor de cuello, dolor de espalda, debilidad muscular, dolor musculoesquelético (mialgia), rigidez musculoesquelética, espasmo muscular, dolor de cabeza, mareo, dolor y/o inflamación en el lugar de inyección, debilidad (astenia), sequedad de boca, náuseas, aumento de sudoración (hiperhidrosis), infección del tracto respiratorio superior, sensación de desmayo (presíncope), temblor, enrojecimiento, prurito.
Poco frecuentes:
Trastornos del habla (disfonía), dificultad para respirar (disnea), urticaria, dolor ocular, diarrea, vómitos, colitis, dolores óseos.

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 luego de la inyección, pero en un caso se ha notificado que duró cinco meses. La dificultad para tragar parece depender de la dosis.

Líneas Verticales del Entrecejo producidas en máximo fruncimiento (Líneas Glabelares)
Frecuentes:
Dolor de cabeza. Trastornos de la actividad muscular (elevación de las cejas)
Poco frecuentes:
Nasofaringitis, bronquitis, síntomas gripales, debilidad muscular localizada en la cara (caída de cejas, ptosis ceja), caída de párpados (ptosis palpebral), acumulación de líquido en los párpados (edema palpebral), visión borrosa, espasmos musculares, sensación de pesadez en la parte superior de la cara, sensación de opresión en el punto de inyección, cansancio, sensación de opresión en el punto de inyección, dolor o cardenales en el lugar de inyección, nódulos en la piel, depresión e insomnio, hemorragia, hematomas, sensibilidad, fatiga, inflamación de la nariz y garganta (nasofaringitis), asimetría facial (asimetría de la frente).

Líneas Laterales Periorbitales producidas en máxima sonrisa (Patas de Gallo)
Frecuentes:
Inflamación del párpado, sequedad del ojo y hematoma en el lugar de inyección.

Líneas Faciales Superiores.
Muy frecuentes:
Dolores de cabeza
Frecuentes:
Insensibilidad, moretones en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección, caída del párpado, ojo seco, asimetría facial, sensación de pesadez, náuseas, sensación de reducción del tacto (hipoestesia) y sensación intensa de área frontal.

Experiencia pos-comercialización

ORIGINAL

MERZ

INSTITUTO NAC. DE MEDICAMENTOS FOLIO 575 A.N.M.A.T.

Se han comunicado casos de síntomas similares a los de la gripe y reacciones de hipersensibilidad como hinchazón, inflamación de los tejidos blandos (edema), enrojecimiento, picazón, sarpullido (local y generalizado) y dificultad para respirar.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros Toxicológicos:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez - Tel. (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas - Tel. (011) 4654-6648 / 4658-7777
Centro de Asistencia Toxicológica La Plata - Tel. (0221) 451-5555

PRESENTACIONES
XEOMIN®: Envases con 1-2-3 y 6 frascos conteniendo:
-100 unidades de Neurotoxina de Clostridium botulinum tipo A (150kD) libre de complejo proteico.
-50 unidades de Neurotoxina de Clostridium botulinum tipo A (150 kD), libre de complejo proteico.

Aspecto de XEOMIN y contenido del envase
XEOMIN se presenta como un polvo para solución inyectable. El polvo es blanco. Cuando se disuelve XEOMIN es una solución clara, incolora, libre de partículas.

Precauciones especiales de conservación:
CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25ºC.

No use este medicamento luego de la fecha de vencimiento indicada en la etiqueta del envase y del vial. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.

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

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

"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA"

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 53.566.
Distribuido bajo licencia de
Merz Pharmaceuticals GmbH - Frankfurt/Main, Alemania

Merz Argentina S.A.
Dirección técnica: Farm. Gustavo García.
El Caldén S/N Zona Franca General Pico, Pcia. de La Pampa.

J. E. Uriburu 153 – C1027AAC – CABA – Argentina.
Tel.: (00 54 11) 4953-7215

Fecha de la última revisión:

IF-2019-16852001-APN-DECDR#ANMAT

LUIS EIRAS
Presidente
Merz Argentina S.A

Gustavo M. García
Director Técnico
M.N. 12485
Merz Argentina S.A.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-16852001-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 20 de Marzo de 2019

Referencia: Info Paciente XEOMIN

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.20 10:41:51 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.20 10:41:51 -03'00'