

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ LÉČIVÉHO(LÉČIVÝCH)PŘÍPRAVKU(Ů), LÉKOVÁ(É) FORMA(Y),
KONCENTRACE, ZPŮSOB(Y) PODÁNÍ, ŽADATEL(É), DRŽITEL(É) ROZHODNUTÍ O
REGISTRACI V ČLENSKÝCH STÁTECH**

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>	<u>Obsah (koncentrace)</u>
Dánsko	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Německo		Xeomin	100 LD ₅₀ jednotek	prášek pro přípravu injekčního roztoku	intramuskulární podání	
Německo	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Německo		Xeomin	100 LD ₅₀ jednotek	prášek pro přípravu injekčního roztoku	intramuskulární podání	
Švédsko	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Německo		Xeomin	100 LD ₅₀ jednotek	prášek pro přípravu injekčního roztoku	pro intramuskulární použití	
Finsko		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Německo	Xeomin	100 LD ₅₀ jednotek	prášek pro přípravu injekčního roztoku	intramuskulární podání	
Francie		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Německo	Xeomin	100 LD ₅₀ jednotek	prášek pro přípravu injekčního roztoku	pro intramuskulární použití	
Itálie		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Německo	Xeomin	100 LD ₅₀ jednotek	prášek pro přípravu injekčního roztoku	pro intramuskulární použití	
Lucembursko		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Německo	Xeomin	100 LD ₅₀ jednotek	prášek pro přípravu injekčního roztoku	pro intramuskulární použití	
Norsko		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Německo	Xeomin	100 LD ₅₀ jednotek	prášek pro přípravu injekčního roztoku	pro intramuskulární použití	

Polsko	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Německo	Xeomin	100 LD ₅₀ jednotek	prášek pro přípravu injekčního roztoku	pro intramuskulární použití
Portugalsko	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Německo	Xeomin	100 LD ₅₀ jednotek	prášek pro přípravu injekčního roztoku	pro intramuskulární použití
Rakousko	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Německo	Xeomin	100 LD ₅₀ jednotek	prášek pro přípravu injekčního roztoku	intramuskulární podání
Španělsko	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Německo	Xeomin	100 LD ₅₀ jednotek	prášek pro přípravu injekčního roztoku	intramuskulární podání
Velká Británie	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Německo	Xeomin	100 LD ₅₀ jednotek	prášek pro přípravu injekčního roztoku	pro intramuskulární použití

PŘÍLOHA II

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNECH ÚDAJŮ O
PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH
PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU
PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRnutí VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU XEOMIN <(viz příloha I)>

- Otázky kvality

Z hlediska kvality je přípravek Xeomin vysoce purifikovaný a odlišuje se od léčivé látky přípravků Botox® a Dysport® tím, že neobsahuje komplexotvorné proteiny (hemaglutininy).

V průběhu postupu vzájemného uznávání nebyly otázky kvality předmětem sporu.

- Otázky účinnosti

Program klinického rozvoje sestával z 5 studií uvedených v následující tabulce:

Tabulka 1: Seznam klinických studií

Studie Země	Fáze, populace a design studie	Léčba použitá ve studii	Primární koncový bod
UKONČENÉ STUDIE			
BTC-9901 Německo	Fáze 1 14 zdravých dobrovolníků mužského pohlaví Otevřená studie, srovnání během léčby	4 U přípravku Xeomin a Botox intramuskulárně	Změna maximální amplitudy CMAP
MRZ-0113 Německo	Fáze 1b 32 zdravých dobrovolníků mužského pohlaví Dvojitě zaslepená studie, srovnání během léčby, hodnocení vztahu mezi dávkou a odpovědí, měření systémové difúze a trvání účinku	2, 4, 16 nebo 32 U přípravku Xeomin a Botox intramuskulárně	Snížení CMAP ve 4. týdnu Sledování po dobu 52 týdnů
BTC-9801 Německo	Fáze 2, sledování účinnosti různých dávek 53 pacientů s torzní cervikální dystonií Otevřená randomizovaná studie, srovnání s účinným přípravkem	Xeomin: 10/20 U, 20/40 U, 30/60 U Botox: 30/60 U intramuskulárně	Změna maximální amplitudy CMAP po dvou týdnech
MRZ-0013 Evropa a Izrael	Fáze 3 460 pacientů s cervikální dystonií Dvojitě zaslepená randomizovaná paralelní studie, srovnání s účinným přípravkem (Botox)	70-300 U přípravku Xeomin nebo Botox intramuskulárně	Změna skóre TWSTRS – míra postižení po 4 týdnech
MRZ-0003 Evropa a Izrael	Fáze 3 304 pacientů s blefarospasmem Dvojitě zaslepená randomizovaná paralelní studie, srovnání s účinným přípravkem (Botox)	Maximálně 70 U přípravku Xeomin nebo Botox intramuskulárně	Změna JRS – celkové skóre po 3 týdnech

TWSTRS: Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale, Torontská západní stupnice pro spastickou tortikolis

JRS: Jankovic Rating Scale, Jankovicova stupnice

CMAP: Compound Muscle Action Potential, sumační svalový akční potenciál

U: units, jednotky

Předložený program klinických zkoušek sestával ze:

- Dvou studií fáze I: MRZ/BTC-9901 a MRZ/BTC-0113, z nichž druhá studie byla provedena po ukončení studií fáze III
- Jedné studie fáze II (MRZ/BTC-9801)
- Dvou studií fáze III (z nichž každá je zaměřena na jednu ze dvou navrhovaných indikací, na spastickou tortikolis (MRZ/BTC-0013) a blefarospasmus (MRZ/BTC-0003))

V současné době navíc pokračují tři klinické studie s přípravkem Xeomin:

- V rámci studie zaměřené na spasticitu horní končetiny (MRZ 0410) zahájilo 144 pacientů druhý cyklus injekcí, v němž je přípravek Xeomin podáván v dávkách do 400 jednotek.
- V rámci studie zaměřené na cervikální dystonii (MRZ 0408), v níž jsou podávány dávky přípravku Xeomin do 240 jednotek, zahájilo 31 pacientů druhý cyklus injekcí.
- V rámci studie zaměřené na blefarospasmus (MRZ 0433) jeden pacient zahájil druhý cyklus injekcí.

Dávkování

Žadatel předložil tři neklinické studie, dvě studie fáze I, jednu studii fáze II a jednu studii fáze III s cílem prokázat, že u přípravku Xeomin bylo stanoveno bezpečné dávkování.

- **Neklinická data**

V rámci neklinických studií byl farmakologický účinek přípravku Xeomin (tj. stupeň paralytické aktivity, účinek na hybnost, ovlivnění paralýzy v čase a trvání účinku) srovnáván s přípravkem Botox:

- Paralytická aktivita přípravků Xeomin a Botox byla hodnocena testem regionální paralýzy u myší, a to po 3 opakovaných intramuskulárních injekcích podávaných v intervalech 6 a 13 týdnů až do dávky 0,64 LDU (Lethal Dose Unit, 50% letální dávka přípravků Xeomin a Botox u myší) na zvíře (přibližně 32 LDU/kg).

- Vliv přípravků Xeomin a Botox na hybnost (statické a aktivní pohyby) byl hodnocen v rámci studie akutní intravenózní toxicity u myší až do dávky 68 LDU/kg.

- Paralytická účinnost přípravků Xeomin a Botox byla analyzována elektromyograficky (EMG) in vivo u opičích samců po aplikaci jediné intramuskulární injekce v dávce 16 LDU/kg do levého středního hýžděového svalu.

Neklinická data jasně prokázala, že jedna jednotka přípravku Xeomin odpovídá jedné jednotce přípravku Botox a u obou živočišných druhů byla prokázána jasná závislost mezi dávkou a odpovědí (reakcí). Na základě těchto výsledků lze shrnout, že farmakologický účinek přípravků Xeomin a Botox je u zvířat téměř srovnatelný.

- **Klinická data**

Obě studie fáze I prokázaly, že podle EMG měření je přípravek Xeomin v identických dávkách stejně účinný jako přípravek Botox; bylo jasně prokázáno, že paralytické účinky přípravků Xeomin a Botox se zvyšovaly se stoupající dávkou, přičemž podobný trend byl pozorován ve studii fáze II.

V rámci studie fáze II zaměřené na stanovení dávky byla účinnost přípravku Xeomin podávaného pacientům s torzní cervikální dystonií ve třech dávkách (10, 20 a 30 jednotek) srovnávána s optimální dávkou přípravku Botox (30 U).

Primární proměnnou účinnosti bylo snížení nejzávažnější počáteční hodnoty povrchové elektromyografie (tj. nejvyšší amplitudy) dystonického zdvihače hlavy během maximální záměrné aktivace tohoto svalu 14 dní po injekci přípravku. Studie selhala, pokud jde o stanovení optimální terapeutické dávky přípravku Xeomin při léčbě spastické tortikolis, jelikož nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly v léčbě (celkové ani párové), byla však prokázána podobná účinnost přípravků Xeomin a Botox při EMG měření. Nicméně průměrná změna hodnot povrchové elektromyografie zdvihače hlavy, která je považována za objektivní parametr, prokázala jasnou závislost účinku přípravku Xeomin na dávce.

Po zohlednění dat z neklinických studií, z prvotní studie fáze I a jejích závěrů a ze studie fáze II, ačkoli je z ní možné vyvodit jen omezené závěry, vycházelo dávkování přípravku Xeomin v obou studiích fáze III ze zavedené dávky přípravku Botox. Tento postup je považován za přijatelný. Při poskytování vědeckého poradenství v roce 2000 Evropská agentura pro léčivé přípravky nevyžadovala ani nedoporučovala, aby před zahájením studií fáze III byly provedeny další studie fáze II.

Žadatel předložil data studie fáze III týkající se účinnosti přípravku u spastické tortikolis. Tato studie prokázala, že přípravek Xeomin (70-300 jednotek) není méně účinný než přípravek Botox (70-300 jednotek). V rámci studie fáze III zaměřené na spastickou tortikolis byl po podání jedné injekce prokázán podobný vztah mezi dávkou a odpovědí u přípravku Xeomin i Botox.

Celkově vzato jsou data z programu neklinického a klinického rozvoje, který byl navržen za přispění vědeckého poradenství, dostatečným důkazem toho, že u přípravků Xeomin a Botox je možné s ohledem na účinnost a bezpečnost potvrdit poměr dávek 1:1 a že převzetí dávkování, které bylo zavedeno u přípravku Botox, je dostatečně odůvodněno. Vzhledem k těmto informacím by další rozsáhlý program zaměřený na rozsah dávkování nebyl z etického hlediska dostatečně odůvodněn.

- **Data týkající se bezpečnosti**

Počty nežádoucích příhod zaznamenaných v rámci studie fáze II a studie fáze III zaměřené na dystonii jsou uvedeny v následující tabulce:

Tabulka 2: Souhrn nežádoucích příhod zaznamenaných v rámci studie fáze II (BTC 9801) a studie fáze III zaměřené na cervikální dystonii (MRZ 0013)

	Studie fáze II zaměřená na cervikální dystonii (BTC-9801)					Studie fáze III zaměřená na cervikální dystonii (MRZ 0013)	
	Xeomin 10/20 U	Xeomin 20/40 U	Xeomin 30/60 U	Botox 30/60 U	Xeomin celkem	Botox	Xeomin
Celkový počet jedinců	14	13	14	12	41	232	231
Jedinci, u nichž se vyskytly nežádoucí příhody	5 (35,7 %)	5 (38,5 %)	2 (14,3 %)	6 (50,0 %)	12 (29,3 %)	57 (24,6 %)	65 (28,1 %)

Vzhledem k velmi nízkému počtu jedinců v jednotlivých skupinách se závěry této studie fáze II nepovažují z hlediska bezpečnosti za užitečné. Je třeba poznamenat, že některé nežádoucí příhody byly hlášeny pouze u pacientů, kterým byl podáván přípravek Xeomin, jako například dysfagie (která byla hlášena u jednoho pacienta v každé skupině, které byl podáván přípravek Xeomin, zatímco ve skupině, které byl podáván přípravek Botox, se neobjevila). Navíc dvě nežádoucí příhody byly vyhodnoceny jako příhody související s medikací používanou ve studii, zatímco ve skupině, které byl podáván přípravek Botox, se tyto příhody nevyskytly. Dvě vzájemně související nežádoucí příhody byly hlášeny u téhož pacienta, kterému bylo podáno 30/60 jednotek přípravku Xeomin (první byla bolest v místě injekce a druhá dysfagie).

Skutečnost, že studie fáze III byly provedeny u pacientů, kteří byli předlčeni přípravkem Botox, je náležitě uvedena rovněž v souhrnu údajů o přípravku, který obsahuje poznámku: „u pacientů bez předchozí terapie jsou zkušenosti s přípravkem omezené“.

Nedostatek dat týkajících se opakovaného podání a potřeba dat týkajících se imunogenicity

- Neklinická data

Dvě neklinické studie, LPT10929 a LPT12444, v nichž byly opakovaně podávány vysoké dávky přípravku Xeomin (25 LDU/zvíře v LPT10929 a 16-40LDU/zvíře v LPT12444) ve velice krátkých intervalech mezi injekcemi, byly provedeny na králících:

- V rámci LPT10929 byly ve dvanáctém týdnu studie, tj. dva týdny po posledním podání přípravku, zjištěny neutralizační protilátky proti botulinovému neurotoxinu typu A u 4 z 8 přežívajících králíků, kterým byl podáván přípravek Botox, avšak tyto protilátky nebyly zjištěny u žádného z 10 přežívajících králíků, kterým byl podáván přípravek Xeomin.

- V rámci LPT12444 byla ve 36. týdnu studie, tj. tři týdny po poslední injekci přípravku, ELISA testem (kterým se zjišťuje přítomnost protilátek proti botulinovému neurotoxinu typu A, BoNT/A) potvrzena u sedmi z 20 králíků, kterým byl podáván přípravek Botox, pozitivní odpověď a u čtyř z těchto králíků byla zkouškou s použitím polopropustné membrány zjištěna neutralizační aktivita proti BoNT/A (touto zkouškou se zjišťuje, zda jsou protilátky neutralizační či nikoli). Na druhé straně jedno zvíře, kterému byl podáván přípravek Xeomin, mělo pozitivní ELISA test, zkouškou s použitím polopropustné membrány však nebyla zjištěna žádná neutralizační aktivita.

V neklinické studii nebyla imunogenita přípravku Xeomin vyšší ani nižší než u přípravku Botox, dokonce ani v dávkách, které zřetelně přesahovaly doporučené dávky u lidí.

- Klinická data

Pokud jde o obsah klostridiového proteinu, Botox a Xeomin jsou odlišné léčivé látky, ačkoli oba obsahují stejný neurotoxin o molekulové váze 150 kDa, který je účinnou látkou. Přípravek Botox obsahuje 5 ng proteinů/100 jednotek, tj. neurotoxin o molekulové váze 150 kDa a neúčinné komplexotvorné proteiny, a po podání rychle disociuje na neurotoxin a komplexotvorné proteiny. Přípravek Xeomin obsahuje pouze 0,6 ng proteinů/100 jednotek, jelikož sestává pouze z neurotoxinu o molekulové váze 150 kDa a neobsahuje žádné komplexotvorné proteiny. Z těchto důvodů je nepravděpodobně, že by injekce přípravku Xeomin měla častěji za následek terapeutické selhání než je tomu u přípravku Botox.

Přípravek Xeomin byl vyvinut s cílem snížit riziko tvorby neutralizačních protilátek, což může vést k sekundárnímu selhání léčby. Byly zmíněny publikace týkající se klinických studií (Jankovic et al,

2003¹, 2006², Barnes et al, 2005³), které podporují hypotézu, že množství protilátek koreluje s množstvím klostridiového proteinu, a tudíž pacienti léčení přípravkem Xeomin mohou být v nižším riziku, že sekundárně přestanou reagovat na léčbu.

V roce 2003 Jankovic porovnal 130 pacientů léčených pro cervikální dystonii původním přípravkem Botox (před rokem 1998 s obsahem proteinu 25 ng/100 jednotek), z nichž 42 byl podáván pouze původní přípravek Botox a 119 pacientů bylo léčeno současným přípravkem Botox (od roku 1998 s obsahem proteinu 5 ng/100 U). Blokující protilátky byly zjištěny u 4 z 42 (9,5 %) pacientů léčených pouze původním přípravkem Botox a ani u jednoho pacienta léčeného pouze současným přípravkem Botox, přestože současný přípravek Botox byl podáván ve vyšší průměrné dávce než původní přípravek Botox. Tato zjištění je nutno interpretovat opatrně, jelikož všichni pacienti nebyli systematicky testováni na přítomnost protilátek proti botulinovému toxinu.

Studie fáze III MRZ-0013, provedená u pacientů s cervikální dystonií, byla specificky zaměřena na imunologické reakce proti přípravku Xeomin. Byla předložena data týkající se změn stupnice TWSTRS, jejíž skóre hodnotí míru postižení u pacientů ze skupiny, která měla pozitivní zkoušku s použitím polopropustné membrány v období mezi kontrolní návštěvou (tři týdny po aplikaci jedné injekce) a poslední návštěvou (12 týdnů po aplikaci jedné injekce). Tato data byla rozdělena do tří podskupin: pacienti s negativní zkouškou s použitím polopropustné membrány, pacienti s pozitivními protilátkami v titru < 5 mU/ml a pacienti s pozitivními protilátkami v koncentraci > 5 mU/ml.

Z pacientů, kterým byl podáván přípravek Xeomin, a kteří měli při zahájení studie negativní zkoušku s použitím polopropustné membrány, což značí nepřítomnost neutralizačních protilátek, měli dva jedinci při poslední návštěvě pozitivní test na přítomnost protilátek (<5 mU/ml). Z pacientů, kterým byl podáván přípravek Botox, byli 4 jedinci, kteří měli při zahájení studie negativní test na protilátky, při poslední návštěvě pozitivní na přítomnost protilátek (<5 mU/ml u 3 pacientů, >5 mU/ml u 1 pacienta). U dvou pacientů z každé léčené skupiny se navíc titer protilátek zjištěný zkouškou s použitím polopropustné membrány zvýšil z <5 mU/ml na >5 mU/ml. V obou léčených skupinách byli 4 pacienti, kteří měli při zahájení studie pozitivní test na protilátky, při poslední návštěvě negativní na přítomnost protilátek.

Ve studii fáze III MRZ-0003 provedené u pacientů s blefarospasmem neměl žádný z pacientů v obou léčených skupinách titer protilátek zjištěný zkouškou s použitím polopropustné membrány vyšší než 1 mU/l, a to při zahájení studie, ani při poslední návštěvě.

Informační hodnota studií fáze III týkající se imunogenicity je omezená, jelikož pacienti byli předlčení přípravkem Botox a přípravek Xeomin byl podán pouze jednou. Proto není možné z výsledných dat vyvodit žádné platné závěry ohledně imunogenicity přípravku Xeomin ve srovnání s přípravkem Botox. Nic však nenavádí tomu, že by přípravek Xeomin měl vyšší antigenní potenciál než přípravek Botox.

V současné době probíhají tři klinické studie zaměřené na přípravek Xeomin (všechny tři jsou rozděleny na hlavní fázi, během níž se aplikuje jediná injekce kontrolovaná placebem, po které následují pokračovací fáze, během nichž je podáván pouze přípravek Xeomin). U všech probíhajících studií jsou data dosud zaslepená, zatím však nebyly hlášeny žádné případy selhání léčby z důvodu tvorby protilátek.

Ve studii zaměřené na spasticitu horní končetiny (MRZ 0410) zahájilo 144 pacientů druhý cyklus

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. (Srovnání účinnosti a imunogenicity původního a současného botulinového toxinu u cervikální dystonie).

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. (Klinické imunologické aspekty léčby cervikální dystonie pomocí botulinového toxinu typu B).

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. (Použití botulinového toxinu typu B při léčbě pacientů, kteří přestali reagovat na botulinový toxin typu A – počáteční zkušenosti).

injekcí, v rámci něhož je přípravek Xeomin podáván v dávkách do 400 U. Celkem 110 pacientů nyní absolvuje třetí cyklus a 13 pacientů čtvrtý cyklus injekcí. Testy na přítomnost protilátek s použitím polopropustné membrány jsou prováděny při zahájení studie a opakovaně během studie. Některé z výsledků, které jsou k dispozici u 107 pacientů, kteří absolvovali druhý cyklus injekcí a u 73 pacientů, kteří jsou 4 týdny po podání třetí injekce, neprokazují přítomnost neutralizačních protilátek.

Ve studii zaměřené na cervikální dystonii (MRZ 0408), ve které je přípravek Xeomin podáván v dávkách do 240 U, dostalo 63 pacientů druhou injekci, 27 pacientů dostalo třetí injekci a 6 pacientů čtvrtou injekci. Screeningový test FIA (Fluorescence Immuno Assay, fluorescenční imunoanalýza) zatím neodhalil tvorbu protilátek po injekční aplikaci přípravku Xeomin. V době, kdy odpověď žadatele kolovala mezi zúčastněnými, byly testy dostupných vzorků detekující přítomnost protilátek s použitím polopropustné membrány ještě analyzovány. Mezitím však byly jejich výsledky dány k dispozici a vyplývá z nich, že při zahájení studie a před podáním třetí injekce byl zjištěn jeden pozitivní test a čtyři týdny po podání první injekce a před podáním druhé injekce byly zjištěny dva pozitivní výsledky. Jelikož však jeden ze dvou pozitivních výsledků čtyři týdny po podání první injekce a před podáním druhé injekce byl zjištěn u pacienta předléčeného přípravkem Botox a studie je stále zaslepená, z těchto výsledků není možné vyvozovat žádné závěry ohledně imunogenicity přípravku Xeomin.

Žadatel byl požádán o předložení výsledků všech plánovaných testů s použitím polopropustné membrány provedených v rámci studie zaměřené na spasticitu horní končetiny (MRZ 0410) a studie zaměřené na cervikální dystonii (MRZ 0408) poté, co bude zrušeno jejich zaslepení.

V rámci studie zaměřené na blefarospasmus (MRZ 0433) byla 6 pacientům podána druhá injekce.

Doposud nebylo možné získat informace o žádném případě sekundárního selhání terapie v průběhu pokračujících studií, v rámci nichž byl přípravek Xeomin (nebo placebo) opakovaně používán celkem u 213 pacientů, přestože dávky přípravku Xeomin jsou částečně velmi vysoké (což bývá obvykle rizikovým faktorem tvorby protilátek).

Žadatel se zavázal provést sledování přípravku po jeho uvedení na trh, v rámci něhož bude dále zkoumána imunogenita přípravku Xeomin po opakovaném podání (až 6 injekčních aplikací). Tato navrhovaná studie je otevřenou studií s jedním ramenem a podle plánu se do ní má zapojit 74 pacientů s cervikální dystonií (bez předchozí léčby i předléčených).

Konečně navrhovaný souhrn údajů o přípravku Xeomin neuvádí u tohoto přípravku potenciálně nižší riziko tvorby protilátek: „Nebylo zjištěno, zda sekundární ztráta odpovědi způsobená tvorbou protilátek je v případě léčby přípravkem Xeomin méně častá než v případě léčby konvenčními preparáty obsahujícími komplex botulinového neurotoxinu typu A. V případech, kdy pacienti nereagují na léčbu, je třeba zvážit alternativní terapii“.

Bezpečnostní profil

- Celkové srovnání nežádoucích příhod hlášených v průběhu studií fáze I-III

Data týkající se bezpečnosti a účinnosti přípravku Xeomin pocházejí celkem z pěti klinických studií (BTC-9901, MRZ-0113, BTC-9801, MRZ-0013, MRZ-0003). Do těchto studií byla celkem zařazena data 908 pacientů, přičemž 466 jedinců bylo léčených přípravkem Xeomin a 442 jedinců přípravkem Botox.

Z celkového počtu 908 účastníků studií se u 239 vyskytly nežádoucí příhody. V obou léčených skupinách byly nežádoucí příhody hlášeny u téměř stejného procenta pacientů (u 26,6 % pacientů ve skupině léčené přípravkem Xeomin a u 26,0 % pacientů ve skupině léčené přípravkem Botox). Mezi nejčastější nežádoucí příhody (tj. příhody s incidencí ≥ 1 %) patřily dysfagie, ptóza, bolesti zad a skeletu a svalová slabost. Většina z nich byla hodnocena jako nežádoucí příhody mírné či střední intenzity. Jediný závažný případ dysfagie se vyskytl ve skupině léčené přípravkem Botox.

Žadatel doložil celkový počet nežádoucích příhod, které nebyly rozděleny na nežádoucí příhody související a nesouvisející s léčbou. Mezi přípravky Xeomin a Botox nebyl statisticky významný rozdíl v celkovém počtu nežádoucích příhod souvisejících či nesouvisejících s léčbou.

- Studie fáze III zaměřená na cervikální dystonii (MRZ 0013)

V této studii bylo u 65 z 231 pacientů (tj. u 28,1 %) léčených přípravkem Xeomin hlášeno celkem 110 nežádoucích příhod. Ve skupině léčené přípravkem Botox bylo u 57 z 232 pacientů (tj. u 24,6 %) hlášeno celkem 90 nežádoucích příhod. V obou skupinách se většinou jednalo o nežádoucí příhody mírné či střední intenzity. Nejčastěji hlášenou nežádoucí příhodou byla dysfagie (ve skupině léčené přípravkem Xeomin u 10,8 % pacientů; ve skupině léčené přípravkem Botox u 8,2 % pacientů; $p=0,29$). Jeden případ závažné dysfagie byl hlášen ve skupině léčené přípravkem Botox.

- Studie fáze III zaměřená na blefarospasmus

V této studii bylo u 40 ze 148 pacientů (tj. u 27,0 %) léčených přípravkem Xeomin hlášeno celkem 57 nežádoucích příhod. Ve skupině léčené přípravkem Botox bylo u 45 ze 152 pacientů (tj. u 29,6 %) hlášeno celkem 62 nežádoucích příhod. Všechny nežádoucí příhody byly mírné či střední intenzity, až na jeden případ ptózy související s léčbou ve skupině léčené přípravkem Xeomin a jeden případ infarktu myokardu nesouvisející s léčbou ve skupině léčené přípravkem Botox. Nejčastěji hlášenou nežádoucí příhodou byla ptóza (ve skupině léčené přípravkem Xeomin u 6,1 % pacientů; ve skupině léčené přípravkem Botox u 4,6 % pacientů).

Avšak v klinických studiích byly **nežádoucí příhody související s léčbou** čtenější ve skupině léčené přípravkem Xeomin než ve skupině léčené přípravkem Botox.

	Studie fáze III zaměřená na cervikální dystonii (MRZ 60201-0013)		Studie fáze III zaměřená na blefarospasmus (MRZ 60201- 0003)	
	XEOMIN (n=231)	BOTOX (n=232)	XEOMIN (n=148)	BOTOX (n=155)
Pacienti s nežádoucími příhodami souvisejícími s léčbou	38 (16,5 %)	27 (11,6 %)	18 (12,1 %)	13 (8,38 %)
95% interval spolehlivosti rozdílů mezi počty nežádoucích příhod souvisejících s léčbou (Xeomin versus Botox)	(-1,5 % ; +11,3 %)		(-3,2 % ; +11 %)	

Nežádoucí příhody související s léčbou tak byly čtenější ve skupině léčené přípravkem Xeomin než ve skupině léčené přípravkem Botox.

Podíl závažných nežádoucích příhod ve všech studiích byl 2,1 % ve skupině léčené přípravkem Xeomin a 2,7 % ve skupině léčené přípravkem Botox. Všechny závažné nežádoucí příhody byly vyhodnoceny jako nesouvisející s léčbou.

V průběhu studie fáze II zaměřené na cervikální dystonii bylo hlášeno jedno úmrtí (na karcinom tlustého střeva), které bylo vyhodnoceno jako nesouvisející s léčbou (ve skupině léčené přípravkem Botox).

Tři pacienti předčasně ukončili léčbu v rámci studie z důvodu nežádoucích příhod, které byly vyhodnoceny jako nesouvisející se zkoumanou léčivou látkou.

Zkušenosti s přípravkem po jeho uvedení na trh nepřinesly v souvislosti s přípravkem Xeomin odlišné ani nové údaje týkající se bezpečnosti ve srovnání s dalšími léčivými přípravky obsahujícími botulinový toxin.

Doporučení

Žadatel se zavázal provést sledování přípravku po jeho uvedení na trh, v rámci něhož bude dále zkoumána imunogenicita přípravku Xeomin po opakovaném podání (až 6 injekčních aplikací).

Žadatel byl požádán o předložení výsledků všech plánovaných testů s použitím polopropustné membrány provedených v rámci studie zaměřené na spasticitu horní končetiny (MRZ 0410) a studie zaměřené cervikální dystonii (MRZ 0408) poté, co bude zrušeno jejich zaslepení.

Celkově data týkající se bezpečnosti ukazují, že prevalence nežádoucích příhod byla ve skupině léčené

přípravkem Xeomin (26,6 %) a přípravkem Botox (26 %) téměř shodná.

Nejčastější nežádoucí příhodou, přinejmenším v možné souvislosti s léčbou, byla **dysfagie** (5,2 % ve skupině léčené přípravkem Xeomin oproti 3,4 % ve skupině léčené přípravkem Botox ve hromadném vzorku a 10 % ve skupině léčené přípravkem Xeomin oproti 8,2 % ve skupině léčené přípravkem Botox ve studii fáze III zaměřené na cervikální dystonii). Mezi oběma léčenými skupinami nebyly zjištěny statistické rozdíly. Je třeba zmínit, že jediný závažný případ dysfagie se vyskytl u pacienta léčeného přípravkem Botox.

Druhou nejčastější nežádoucí příhodou (přinejmenším v možné souvislosti s léčbou) byla **ptóza**, která se vyskytovala v obou skupinách srovnatelně často (u 1,9 % pacientů léčených přípravkem Xeomin oproti 1,8 % pacientů léčených přípravkem Botox ve hromadném vzorku a u 6,1 % pacientů léčených přípravkem Xeomin oproti 4,6 % pacientů léčených přípravkem Botox ve studii fáze III zaměřené na blefarospasmus). Tato nežádoucí příhoda se vyskytovala pouze u pacientů s blefarospasmem. Svalová slabost související s léčbou byla pozorována u 1,1 % ze všech randomizovaných pacientů léčených přípravkem Xeomin oproti 0,2 % ze všech pacientů léčených přípravkem Botox, zatímco studie fáze Ib MRZ-0113 neprokázala rozdíly v difúzi obou preparátů do přilehlých svalů.

Incidence závažných nežádoucích příhod byla ve všech studiích nízká a jejich frekvence byla v obou léčených skupinách podobná. Nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí příhody související s medikací a nevyskytl se žádný případ přerušení léčby z důvodu nežádoucích příhod.

Kromě seznamu doplňujících sledování, které byly projednány a vyžádány koordinační skupinou pro proceduru vzájemného uznávání a decentralizovanou proceduru (Co-Ordination Group for Mutual Recognition And Decentralised Procedures, CMDh), výbor CHMP požádal, aby byla národním kompetentním úřadům předložena následující doplňující sledování, která budou posuzována v součinnosti s referenčním členským státem:

- Provést sledování přípravku po jeho uvedení na trh, které by potvrdilo bezpečnost a účinnost přípravku Xeomin při opakovaném injekčním podání (až 6 injekčních aplikací).
- Předložit výsledky farmakodynamické studie, která by kvantifikovala množství „rozšířeného” neurotoxinu ve srovnání se dvěma dalšími přípravky Botox.
- Předložit výsledky všech plánovaných testů s použitím polopropustné membrány provedených v rámci studie zaměřené na spasticitu horní končetiny (MRZ 0410) a studie zaměřené na cervikální dystonii (MRZ 0408) poté, co bude zrušeno jejich zaslepení.
- Předložit v souladu s aktuálním pokynem plán řízení rizik, který bude obsahovat:
 - Podrobné strategie vzdělávání lékařů včetně informací o odpovídajících injekčních technikách, dávkování a o tom, že tyto přípravky nelze volně zaměňovat, jakož i programy pro kontinuální a zlepšený monitoring rozšířených reakcí při klinickém používání a v klinických studiích.
 - Informace o způsobech používání a charakteristiky lékařů předepisujících přípravek Xeomin a uživatelů tohoto přípravku, aby bylo možné určit, zda se kosmetické přípravky používají jinak, než jak je uvedeno ve schváleném souhrnu informací o přípravku, a pokud ano, na jakém typu klinik, zejména v Evropské unii.
 - Kroky, které je třeba podniknout k zajištění adekvátní informovanosti pacientů o otázkách bezpečnosti souvisejících s těmito přípravky, například prostřednictvím odpovídajícího označení na obalu a brožurek pro pacienty. Tyto informace by měly výslovně obsahovat upozornění, aby pacienti neodkladně vyhledali lékařskou pomoc v případě výskytu obtíží s polykáním, mluvením či dýcháním.
 - Do seznamu příznaků výslovně zařadit příhody spojené s rozšířením toxinu z důvodu jejich aktivního sledování.
 - Hodnocení rozšířených reakcí, zejména v rámci příštích studií.

- Závazek varovat národní kompetentní úřady, pokud by došlo k významné změně v počtu hlášených případů.

ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH

Vzhledem k

- tomu, že předmětem postupu předložení přípravku k posouzení bylo potenciální ohrožení zdraví veřejnosti s ohledem na potřebu dat týkajících se opakovaného podání a imunogenicity přípravku Xeomin;
- dávkování přípravku Xeomin;
- bezpečnostnímu profilu přípravku Xeomin v rámci klinických studií fáze III;

na základě dokumentace předložené držitelem rozhodnutí o registraci a vědecké diskuse v rámci výboru,

výbor CHMP doporučil vydat rozhodnutí o registraci přípravku Xeomin, k němuž se vztahuje souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace uvedené v příloze III.

PŘÍLOHA III

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU,
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xeomin 100 LD₅₀ jednotek, prášek pro přípravu injekčního roztoku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 injekční lahvička obsahující 100 LD₅₀ jednotek Clostridium botulini neurotoxinum typus A (150 kD), bez komplex vytvářejících proteinů.

* Jedna jednotka odpovídá střední letální dávce (LD₅₀), pokud je rekonstituovaný přípravek injikován intraperitoneálně myším za definovaných podmínek.

Kvůli rozdílům v analýze LD₅₀ jsou tyto jednotky specifické pro Xeomin a nejsou zaměnitelné s jinými přípravky obsahujícími botulotoxin.

Pomocná látka(y):

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekčního roztoku

Bílý prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Xeomin je indikován k symptomatické léčbě blefarospasmu a cervikální dystonie převážně rotační formy (spastická torticollis) u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování jednotek doporučené Xeominu není použitelné pro jiné přípravky obsahující botulotoxin.

Xeomin smí používat pouze lékaři s vhodnou kvalifikací a prokázanou zkušeností s aplikací botulotoxinu a používáním nezbytného vybavení, např. EMG (elektromyografie).

Rekonstituovaný Xeomin je určen pro intramuskulární injekci.

Optimální dávka a počet míst vpichu v léčeném svalu by měl lékař individuálně určit pro každého pacienta. Je nutné provést titraci dávky.

Pokyny pro rekonstituci/naředění injekčních lahviček viz bod 6.6. Po rekonstituci je nutné používat Xeomin pouze pro jedno sezení a pouze pro jednoho pacienta.

Zvýšení či snížení dávky Xeominu je možné podáním menšího či většího injekčního objemu. Čím je menší injekční objem, tím je menší pocit tlaku a menší rozšíření botulinového toxinu typu A ve svalu, kam se injekce podává. Pokud se injekce podávají do malých svalových skupin, je to výhodné pro snížení účinnů na blízké svaly.

Blefarospasmus

Pro rekonstituci je roztok Xeomin injikován vhodnou sterilní jehlou (např. 27-30 gauge/0,30-0,40 mm). Elektromyografické zavádění není nezbytné. Doporučuje se objem injekce přibližně 0,05 až 0,1 ml.

Xeomin je injikován do mediálního a laterálního m. orbicularis oculi horního víčka a laterálního m. orbicularis oculi dolního víčka. Další míst v oblasti obočí, laterálního m. orbicularis a horní oblast obličeje, lze rovněž použít jako místa vpichu, jestliže spasmy narušují vidění.

Výchozí doporučená dávka je 1,25 až 2,5 jednotek (objem 0,05-0,1 ml) pro každé místo. Výchozí dávka by neměla překročit 25 jednotek na oko. Při léčbě blefarospasmu by celková dávka neměla překročit 100 jednotek každých 12 týdnů.

Injekcím v blízkosti m. levator palpebrae superioris je nutné zabránit, aby se snížil výskyt ptosy. V důsledku difúze botulinového neurotoxinu typu A do m. obliquus inferior se může vyvinout diplopie. Vyhybání se aplikaci injekce mediálně do dolního víčka může snížit tento nežádoucí účinek.

Střední hodnota prvního nástupu účinku je pozorována během čtyř dnů po injekci. Účinek každé léčby trvá obecně 3 až 4 měsíce, ovšem může trvat významně delší nebo kratší dobu. Léčbu lze v případě potřeby opakovat.

Při opakovaných léčebných sezeních lze dávku zvyšovat až dvojnásobně, pokud odezva na počáteční léčbu bude považována za nedostatečnou - obvykle je definována jako účinek, který netrvá déle než dva měsíce. Přesto se zdá, že z injikování více než 5,0 jednotek do jednoho místa vpichu nepřináší další výhody. Obvykle se nedosahuje žádného dalšího prospěchu tím, že se léčba provádí častěji než každé tři měsíce.

Spastická torticollis

Při léčbě spastické torticollis musí být dávkování přípravku Xeomin přizpůsobené pro konkrétního pacienta na základě polohy hlavy a krku pacienta, místa možné bolesti, svalové hypertrofie, tělesné hmotnosti pacienta a odezvy na injekci. Vhodná sterilní jehla (např. 25-30 gauge (0,30-0,50 mm) se používá pro injekce do povrchových svalů a např. jehla 22 gauge/0,70 mm může být použita pro injekce do hlubší svaloviny. Doporučuje se objem injekce přibližně 0,1 až 0,5 ml.

Při léčbě spastické torticollis je Xeomin obvykle injikován do m. sternocleidomastoideus, m. levator scapulae, m. scalenus, m. splenius capitis a/nebo m. trapezius. Tento seznam není vyčerpávající, protože jakýkoliv sval odpovídající za kontrolu pozice hlavy může být postižen a tím i vyžadovat léčbu. Jestliže vzniknou obtíže při izolaci jednotlivých svalů, injekce je zapotřebí provádět za pomoci elektromyografického vyšetření. Svalová hmota a stupeň hypertrofie či atrofie jsou faktory, které je nutno vzít v úvahu při volbě vhodné dávky.

V praxi je celková maximální dávka obvykle nejvýše 200 jednotek. Lze podávat dávky až do 300 jednotek. Do jakéhokoli jednotlivého místa vpichu injekce by se nemělo podávat více než 50 jednotek.

Více míst vpichu umožňuje přípravku Xeomin rovnoměrnější působení v inervovaných oblastech dystonického svalu a jsou zvláště užitečná u větších svalů. Optimální počet míst vpichu závisí na velikosti svalu, který má být chemicky denervován.

Injekce by se neměla podávat bilaterálně do m. sternocleidomastoideus, protože pokud se do tohoto svalu podají injekce bilaterálně nebo dávky celkově překračující 100 jednotek, hrozí zvýšené riziko nežádoucích účinků (zejména dysfagie)..

Střední hodnota prvního nástupu účinku je pozorována během sedmi dnů po injekci. Účinek každé léčby trvá obecně 3 až 4 měsíce, ovšem může trvat významně delší nebo kratší dobu. Interval mezi léčebnými sezeními by měl být nejméně 10 týdnů.

Všechny indikace

Jestliže se neobjeví žádný léčebný účinek během jednoho měsíce po první injekci, je nutné přijmout následující opatření:

- klinické ověření účinku neurotoxinu na injikovaný sval: např. elektromyografické vyšetření specifické funkce;
- analýza důvodů nepřítomnosti odezvy, např. špatná izolace svalů určených k injekci, příliš nízká dávka, špatná injekční technika, fixovaná kontraktura, příliš slabý antagonist, možný vznik protilátek;
- přehodnocení léčby botulinovým neurotoxinem typu A jako odpovídající terapie;
- jestliže během počáteční léčby nenastaly žádné nežádoucí reakce, lze provést další léčebnou kúru za následujících podmínek: 1) úprava dávky s ohledem na analýzu posledního selhání léčby, 2) EMG navádění, 3) doporučený minimální interval mezi počáteční a opakovanou léčbou není překročen;

Pacient by měl být považován za pacienta primárně bez odezvy v případě selhání první injekce. Nebylo zkoumáno, zda-li sekundární neexistence odezvy kvůli vytvoření protilátek je méně častá při léčbě Xeominem než při léčbě konvenčními přípravky obsahujícími komplex botulotoxinu typu A. V případech nepřítomnosti odezvy je třeba zvážit alternativní terapii.

Studie s Xeominem u pediatrické populace nebyly prováděny, a proto se jeho používání nedoporučuje ve skupině pacientů pediatrického věku, dokud nebudou známy další údaje.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku botulinový neurotoxin typu A nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

Generalizované poruchy svalové aktivity (např. myastenia gravis, Lambertův-Eatonův syndrom).

Přítomnost infekce v navrhovaném místě vpichu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Byly hlášeny nežádoucí účinky spojené se šířením botulinového toxinu od místa podání (viz bod 4.8), které měly někdy za následek úmrtí, což bylo v některých případech spojeno s dysfagií, pneumonií a/nebo závažnou svalovou slabostí.

Pacienti léčení terapeutickými dávkami mohou trpět zvýšenou svalovou slabostí. U pacientů se základními neurologickými poruchami, včetně polykacích obtíží, je zvýšené riziko těchto nežádoucích účinků. Přípravek s botulinovým toxinem je nutno používat u těchto pacientů za dohledu specialisty a měl by se používat pouze v případě, že prospěch z léčby převáží nad riziky. Pacienti s dysfagií či aspirací v anamnéze se musí léčit s mimořádnou opatrností.

Pacienty a pečovatele je nutno poučit o tom, že je nutné okamžitě vyhledat lékařskou pomoc v případě vzniku poruch řeči či dýchání.

Vzácně se po podání injekce botulinového toxinu typu A může vyskytnout anafylaktická reakce (viz bod 4.8). Měl by být k dispozici adrenalin a další prostředky pro zvládnutí anafylaktického šoku.

Před podáním přípravku Xeomin se musí lékař nejprve seznámit s anomií pacienta a jakýmkoliv změnami anatomie vyvolanými předchozími chirurgickými výkony. Zvláštní opatrnosti je zapotřebí, když jsou místa vpichu v blízkosti citlivých struktur, například karotid a plicních vrcholů.

S léčbou dosud neléčených pacientů a s dlouhodobou léčbou jsou omezené zkušenosti.

Xeomin by se měl užívat s opatrností:

- jestliže se objeví poruchy krvácení jakéhokoliv typu;
- jestliže pacienti dostávají léčbu antikoagulancii;
- u pacientů trpících amyotrofickou laterální sklerózou nebo jinými onemocněními, která mají za následek periferní neuromuskulární dysfunkci;
- v cílových svazech, které vykazují značnou slabost nebo atrofii.

Doporučené jednotlivé dávky Xeominu by se neměly překračovat a intervaly mezi injekcemi by neměly být zkracovány.

Klinické účinky botulinového neurotoxinu typu A lze zvyšovat či snižovat opakovanými injekcemi. Možnými důvody jsou různé postupy rekonstituce, zvolené intervaly injekcí, injikované svaly a okrajové odchylky v aktivitě toxinu, které vyplývají z použitého postupu biologického testování nebo nepřítomnosti sekundární odpovědi.

Příliš časté podávání botulinového toxinu může vést k tvorbě protilátek, které mohou způsobit rezistenci vůči léčbě (viz bod 4.2).

Dříve nepohyblivým nebo pouze sedícím pacientům je nutno připomenout, aby aktivity po injekci přípravku Xeomin obnovovali postupně.

Xeomin obsahuje albumin, derivát lidské krve. Standardní opatření k zabránění infekce způsobené používáním léčivých přípravků připravených z lidské krve či plazmy spočívají v pečlivé volbě dárců, screeningu jednotlivých dárcovských odběrů a shromážděné plazmy s ohledem na konkrétní markery infekce a začlenění efektivních výrobních kroků pro inaktivaci/odstranění virů. Navzdory tomu, když se podávají léčivé přípravky připravené z lidské krve či plazmy, nelze zcela vyloučit možnost přenosu infekčních agens. To se vztahuje i na dosud neznámé nebo objevené viry a jiné patogeny. Virové přenosy u albuminu vyrobeného podle parametrů Evropského lékopisu v zavedených procesech nebyly hlášeny.

Blefarospasmus

Kvůli anticholinergnímu účinku botulinového neurotoxinu typu A by se měl přípravek Xeomin používat s opatrností u pacientů ohrožených vznikem glaukomu uzavřeného úhlu.

Aby se zabránilo ektropii, je nutné se vyhnout injekcím do dolní části víčka a je nezbytná intenzivní léčba jakéhokoliv epiteliálního defektu. Ta si může vyžádat ochranné kapky, masti, měkké kontaktní čočky nebo zakrytí oka náplastí či podobnými prostředky.

Snížené mrkání po injekci přípravku Xeomin do m. orbicularis může vést k obnažení rohovky, přetrvávajícím epiteliálním defektům a ulceraci rohovky, zvláště u pacientů s poruchami hlavového nervu (n. facialis). U pacientů s předchozí oční operací je nutné pečlivě testovat citlivost rohovky.

Na měkkých tkáních očního víčka se snadno vytvoří ekchymóza. Toto riziko lze omezit bezprostředním jemným tlakem na místo vpichu.

Spastická torticollis

Je zapotřebí informovat pacienty o tom, že injekce přípravku Xeomin při léčbě spastické torticollis mohou způsobit mírnou až středně závažnou dysfagii s rizikem aspirace a dyspnoe. Může být nezbytný lékařský zákrok (např. ve formě gastrické sondy) (viz rovněž bod 4.8). Dysfagie může trvat až dva či tři týdny po injekci, ale v jednom případě bylo hlášeno trvání až po dobu 5 měsíců. Omezení dávky injikované do m. sternocleidomastoideus na méně než 100 jednotek může výskyt dysfagie snížit. Pacienti s menší svalovou hmotou na krku nebo pacienti vyžadující bilaterální injekce do m. sternocleidomastoideus jsou více ohroženi. Výskyt dysfagie se připisuje rozšířenému farmakologickému účinku přípravku Xeominu v důsledku rozšíření neurotoxinu do ezofageální svaloviny.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek botulinového neurotoxinu může být teoreticky potencován aminoglykosidovými antibiotiky nebo jinými přípravky, které interferují s neuromuskulárním přenosem (např. tubokurarinová svalová relaxancia).

Proto při souběžném použití přípravku Xeominu s aminoglykosidy nebo spektinomycinem je nutná zvláštní opatrnost. Periferní svalová relaxancia je nutné používat opatrně, v případě potřeby snížit výchozí dávku relaxancia nebo používat látku působící zprostředkovaně, například vekuronium nebo atrakurium, spíše než látky s dlouhotrvajícími účinky.

Účinek Xeominu mohou snižovat 4-aminochinoliny.

4.6 Těhotenství a kojení

Adekvátní údaje o podávání botulinového neurotoxinu typu A těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Proto by neměl být podáván Xeomin v těhotenství, pokud to není nezbytně nutné, a pokud potenciální prospěch neospravedlňuje riziko.

Není známo, zda-li je botulinový neurotoxin typu A vylučován do mateřského mléka. Proto nelze používání Xeominu během kojení doporučit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Xeomin má mírný až středně silný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Kvůli povaze léčeného onemocnění může dojít ke snížení schopnosti řídit a obsluhovat stroje. Kvůli latenci nástupu některých terapeutických a/nebo nežádoucích účinků může Xeomin rovněž narušovat schopnost řídit a obsluhovat stroje. Ovlivněné osoby se proto musí vyhnout těmto úkolům, dokud se jejich schopnosti plně neobnoví.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky mohou nastat u chybně umístěných injekcí botulinového neurotoxinu typu A s dočasnou paralýzou okolních skupin svalů. Velké dávky mohou způsobit paralýzu svalů vzdálených od místa vpichu. Obvykle jsou nežádoucí účinky pozorovány během prvního týdne po léčbě a mají přechodnou povahu. Mohou se omezit na oblast okolo místa vpichu (např. lokální bolest, napětí v místě vpichu, krvácení v místě vpichu).

Frekvence výskytu podle různých indikací

Na základě informací z klinické zkušenosti je frekvence výskytu nežádoucích reakcí pro jednotlivé indikace uvedena dále. Frekvence výskytu je definována následujícím způsobem: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Blefarospasmus

U Xeominu byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Poruchy nervového systému

Méně časté: parestézie, bolesti hlavy

Oční poruchy

Časté: ptóza, suché oči

Méně časté: konjunktivitida

Gastrointestinální poruchy

Méně časté: sucho v ústech

Poruchy kůže a podkoží

Méně časté: kožní vyrážka

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně

Méně časté: svalová slabost

Zranění, otravy a komplikace léčebného postupu

Méně časté: způsobené poranění

Dále jsou známy a uváděny následující nežádoucí účinky podle frekvence výskytu pro komparativní sloučeninu obsahující konvenční botulotoxinový komplex typu A používaný v klinických studiích s Xeominem. Je možné, že se tyto nežádoucí účinky mohou vyskytnout i u Xeominu.

Poruchy nervového systému

Méně časté: závrať, faciální paralýza

Oční poruchy

Časté: superficiální tečkovitá keratitida, lagoftalmus, podráždění očí, fotofobie, slzení

Méně časté: keratitida, ektropie, diplopie, entropie, porucha zraku, zastřené vidění

Vzácné: otok víček

Velmi vzácné: glaukom uzavřeného úhlu, ulcerace rohovky

Poruchy kůže a podkoží

Méně časté: dermatitida

Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Méně časté: únava

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně

Méně časté: slabost obličejových svalů

Spastická torticollis

U Xeominu byly hlášeny následující nežádoucí reakce:

Poruchy nervového systému

Méně časté: bolesti hlavy, tremor

Oční poruchy

Méně časté: bolest očí

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: dysfonie

Gastrointestinální poruchy

Časté: dysfagie

Méně časté: průjem, sucho v ústech, zvracení, kolitida

Poruchy kůže a podkoží

Méně časté: vyrážka kůže, erytém, pruritus, zvýšené pocení

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně

Časté: svalová slabost, bolest v zádech

Méně časté: Bolesti kostí, myalgie

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Méně časté: astenie, zánět v místě vpichu, napětí v místě vpichu

Dále jsou známy a uváděny následující nežádoucí účinky podle frekvence výskytu pro komparativní sloučeninu obsahující konvenční botulotoxinový komplex typu A používaný v klinických studiích s Xeominem. Je možné, že se tyto nežádoucí účinky mohou vyskytnout i u Xeominu.

Poruchy nervového systému

Časté: závratě, zácpa, porucha citlivosti, letargie,

Oční poruchy

Méně časté: diplopie, ptóza

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: rhinitis, infekce horních cest dýchacích

Méně časté: dyspnoe, změna hlasu

Gastrointestinální poruchy

Časté: nauzea, sucho v ústech

Poruchy kůže a podkoží

Časté: kožní vředy

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně

Časté: ztuhlost, hypertonie

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Velmi časté: bolest, lokální slabost

Časté: generalizovaná slabost, symptomy podobné chřipce, únava

Méně časté: horečka

Léčba spastické torticollis může způsobit dysfagii s různými stupni závažnosti s potenciální aspirací, která si může vyžádat lékařský zásah. Dysfagie může přetrvávat až dva či tři týdny po injekci, ale v jednom případě bylo hlášeno trvání až po dobu 5 měsíců. Zdá se, že je dysfagie závislá na dávce. V klinických hodnocení s botulotoxinovým komplexem typu A bylo hlášeno, že se dysfagie vyskytuje méně často při celkových dávkách nižších než 200 jednotek na léčebné sezení.

Obecné

Následující další informace jsou založeny na publikacích o konvenčních přípravcích obsahující botulotoxinový komplex typu A.

Velmi vzácně byly hlášeny nežádoucí účinky spojené se šířením toxinu z místa podání (zvýšená svalová slabost, dysfagie, aspirační pneumonie se smrtelnými následky v některých případech) (viz bod 4.4).

Dysfagie byla hlášena po injekci do jiných míst než cervikální svaloviny.

Vzácně byly hlášeny nežádoucí účinky týkající se kardiovaskulárního systému, například arytmie a infarkt myokardu, některé měly za následek úmrtí. Není stále zřejmé, zda-li tato

úmrtí byla vyvolána konvenčními přípravky obsahujícími botulotoxinový přípravek typu A nebo byla způsobena již dříve existujícím kardiovaskulárním onemocněním.

U jednoho muže byl hlášen případ periferní neuropatie po podání čtyř sad injekcí konvenčního přípravku obsahujícího botulotoxinový komplex typu A (pro spasmy na krku a zádech a silnou bolest) po dobu 11 týdnů.

U jedné pacientky došlo k brachiální plexopatii za dva dny po injekci konvenčního přípravku obsahujícího botulotoxinový komplex typu A při léčbě cervikální dystonie, která se upravila po 5 měsících.

Erythema multiforme, urtikarie, vyrážka podobná psoriáze, pruritus a alergické reakce byly popsány při použití konvenčních přípravků obsahujících botulotoxinový komplex typu A, ale jejich kauzální vztah zůstává nejasný.

Po injekci konvenčního botulotoxinového komplexu typu A EMG ukázalo zvýšený jitter v některých vzdálených svaích, které nesouvisely se svalovou slabostí nebo jinými typy elektrofyziologických abnormalit.

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování:

Zvýšené dávky botulinového neurotoxinu typu A mohou mít za následek význačnou nervosvalovou paralýzu vzdálenou od místa vpichu. Příznaky předávkování nejsou po injekci bezprostředně patrné a mohou zahrnovat celkovou slabost, ptózu, diplopii, obtíže s polykáním a řečí nebo paralýzu respiračních svalů s následnou aspirační pneumonií.

Opatření při předávkování:

V případě předávkování musí být pacient několik dnů pod lékařským dohledem. Jestliže se objeví známky intoxikace, je nezbytná hospitalizace s obecnými podpůrnými opatřeními. Jestliže nastane paralýza dýchacích svalů, bude nezbytné provést intubaci a asistovanou ventilaci, dokud nedojde ke zlepšení.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Myorelaxans, periferně účinná látka, ATC kód: M03AX01

Botulinový neurotoxin typu A blokuje cholinergní přenos v nervosvalovém spojení tím, že inhibuje uvolňování acetylcholinu. Nervová zakončení nervosvalového spojení již dále nereagují na nervové impulzy a je znemožněna sekrece neurotransmiteru (chemická denervace). Obnovení přenosu impulsů se dosáhne vytvořením nových nervových zakončení a koncových motorických plotének.

Mechanismus působení, jímž botulinový neurotoxin typu A vyvolává své účinky na cholinergní nervová zakončení, lze popsat jako třístupňový sekvenční proces zahrnující následující kroky:

- a) navázání na cholinergní nervová zakončení
- b) vstup nebo internalizace do nervového zakončení a
- c) inhibice uvolňování acetylcholinu intracelulární otravou uvnitř nervového zakončení.

Těžký řetězec botulinového neurotoxinu typu A se váže s výjimečně vysokou selektivitou a afinitou na receptory, které se nachází pouze na cholinergních zakončeních. Po internalizaci

neurotoxinu lehký řetězec rozštěpí velmi specificky cílový protein (SNAP 25), který je pro uvolňování acetylcholinu zásadní.

Zotavení po injekci normálně nastává během 3-4 měsíců, když nervová zakončení vyrostou a znovu se spojí s koncovou ploténkou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

a) Obecná charakteristika léčivé látky:

Klasické kinetické a distribuční studie nelze s botulinovým neurotoxinem typu A provádět, protože se léčivá látka aplikuje v tak malých množstvích (pikogramy na injekci) a protože se váže tak rychle a ireversibilně na cholinergní nervová zakončení.

Nativní botulotoxin je komplex o vysoké molekulové hmotnosti, který kromě neurotoxinu (150 kD) obsahuje další netoxické proteiny jako hemaglutininy a non-hemaglutininy. Na rozdíl od konvenčních přípravků obsahujících botulotoxinový komplex typu A obsahuje Xeomin čistý (150 kD) neurotoxin, protože je bez proteinů vytvářejících komplex.

Podobně jako u jiných proteinů této velikosti se i u botulinového neurotoxinu typu A ukázalo, že podléhá po intramuskulární injekci retrográdnímu axonálnímu transportu. Retrográdní transsynaptický průchod aktivního botulotoxinu typu A do centrálního nervového systému však zjištěn nebyl.

Receptorově vázaný botulinový neurotoxin typu A endocytuje do nervového zakončení před dosažením svého cíle (SNAP 25) a nakonec bude intracelulárně degradován. Volně cirkulující molekuly botulinového neurotoxinu typu A, které nebyly vázány na presynaptické cholinergní nervové terminální receptory fagocytují nebo pinocytují a jsou degradovány podobně jako jiné volně cirkulující proteiny.

b) Distribuce léčivé látky v organismu pacienta:

Humánní farmakokinetické studie s Xeominem nebyly provedeny ze shora uvedených důvodů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií farmakologie kardiovaskulární bezpečnosti neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Zjištění získaná ve studiích toxicity s opakovanou dávkou prováděných s Xeominem se převážně týkala jeho farmakodynamického působení.

Nebyl zaznamenán žádný důkaz o lokální nesnášenlivosti. Studie reprodukční toxicity s Xeominem prováděné na králících neprokázaly nežádoucí účinky na samčí nebo samičí plodnost, ani přímé účinky a vývoj embrya a plodu. Nicméně podávání Xeominu v dávkových úrovních vykazujících jasnou toxicitu pro matku v týdenních či dvoutýdenních intervalech zvýšilo počet potratů ve studii prenatalní toxicity prováděné na králících. Není nezbytné předpokládat trvalou systémovou expozici samic během (neznámé) senzitivní fáze organogeneze jakožto nezbytný předpoklad k indukci teratogenních účinků.

S Xeominem nebyly prováděny žádné studie genotoxicity, karcinogenity a prenatalního a postnatalního vývoje.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Lidský albumin
Sacharóza

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými jinými léčivými přípravky vyjma těch, které jsou uvedeny v bodu 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička: 3 roky.

Rekonstituovaný roztok: Chemická a fyzikální stabilita před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neotevřená injekční lahvička: Uchovávejte při teplotě do 25 °C

(Podmínky pro uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.)

6.5 Druh obalu a velikost balení

Injekční lahvička (sklo typu 1) s pryžovou zátkou (brombutylový kaučuk) a těsněním chránícím proti manipulaci (hliník) v baleních po 1 (jednotkové balení), 2, 3 nebo 6 injekčních lahvičkách (balení s více lahvičkami). Klinické balení je rovněž k dispozici se 6 injekčními lahvičkami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Xeomin se rekonstruuje před použitím 9 mg/ml (0,9 %) injekčního roztoku sterilního chloridu sodného bez konzervačních látek. Rekonstituci a ředění je nutné provádět při dodržení správné praxe, zejména s ohledem na aseptickou přípravu.

Správná praxe při rekonstituci injekční lahvičky a přípravy injekční stříkačky spočívá v jejich provádění nad papírovými ručníky s plastickou vložkou, aby se zachytil jakýkoliv únik. Do injekční stříkačky se natáhne vhodné množství ředidla (viz tabulka ředění). Obnažená část pryžové zátky injekční lahvičky se před zavedením jehly očistí alkoholem (70 %). Rozpouštědlo se musí do injekční lahvičky injikovat jemně. Injekční lahvička se musí zlikvidovat, pokud vakuum nevytáhne rozpouštědlo do injekční lahvičky. Rekonstituovaný Xeomin je čirý, bezbarvý roztok neobsahující částice.

Xeomin se nesmí používat, pokud je rekonstituovaný roztok (připravený jak uvedeno výše) zakalený nebo obsahuje vločky či částice.

Doporučená naředění jsou uvedena v následující tabulce:

Přidané rozpouštědlo (chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %) injekční roztok)	Výsledná dávka v jednotkách na 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

Jakýkoliv injekční roztok, který je uchováván více než 24 hodin a dále jakýkoliv nespotřebovaný injekční roztok je nutné zlikvidovat.

Pro bezpečnou likvidaci je nutné nepoužité injekční lahvičky rekonstituovat malým množstvím vody a poté autoklávovat. Jakékoliv použité injekční lahvičky, injekční stříkačky a rozlité množství atd. je nutné autoklávovat a jakýkoliv zbytkový Xeomin deaktivovat pomocí naředěného roztoku hydroxidu sodného (0,1 N NaOH).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[doplň se národní údaje]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

[doplň se národní údaje]

10. DATUM REVIZE TEXTU

[doplň se národní údaje]

OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**BALENÍ KRABÍČKY K JEDNORÁZOVÉMU POUŽITÍ (1 INJEKČNÍ LAHVIČKA)****1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Xeomin 100 LD₅₀ jednotek, prášek pro přípravu injekčního roztoku
Clostridium botulini neurotoxinum typus A (150 kD), bez komplex vytvářejících proteinů

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička obsahující 100 LD₅₀ jednotek Clostridium botulini neurotoxinum typus A (150 kD), bez komplex vytvářejících proteinů.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Lidský albumin, sacharóza

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek pro přípravu injekčního roztoku
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOBY A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do: MM/RRRR

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Po rozpuštění: přípravek lze uchovávat maximálně 24 hodin při 2 °C až 8 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Pro bezpečnou likvidaci je nutné nepoužité injekční lahvičky rekonstituovat malým množstvím vody a poté sterilizovat za vysokého tlaku. Jakékoliv použité injekční lahvičky, injekční stříkačky a rozlité množství atd. je nutné autoklávovat a jakýkoliv zbytkový Xeomin deaktivovat pomocí naředěného roztoku hydroxidu sodného (0,1 N NaOH).

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz příloha I – doplní se národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[doplní se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[doplní se národní údaje]

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO 1 INJEKČNÍ LAHVIČKU, KDYŽ JE SOUČÁSTÍ/KOMONENTOU VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ S 2, 3, 6 INJEKČNÍMI LAHVIČKAMI

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xeomin 100 LD₅₀ jednotek, prášek pro přípravu injekčního roztoku
Clostridium botulini neurotoxinum typus A (150 kD), bez komplex vytvářejících proteinů

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička obsahující 100 LD₅₀ jednotek Clostridium botulini neurotoxinum typus A (150 kD), bez komplex vytvářejících proteinů.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Lidský albumin, sacharóza

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek pro přípravu injekčního roztoku,
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOBY A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do: MM/RRRR

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Po rozpuštění: přípravek lze uchovávat maximálně 24 hodin při 2 °C až 8 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Pro bezpečnou likvidaci je nutné nepoužité injekční lahvičky rekonstituovat malým množstvím vody a poté sterilizovat za vysokého tlaku. Jakékoliv použité injekční lahvičky, injekční stříkačky a rozlité množství, atd. je nutné autoklávovat a jakýkoliv zbytkový Xeomin deaktivovat pomocí naředěného roztoku hydroxidu sodného (0,1 N NaOH).

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz příloha I – doplní se národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[doplní se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[doplní se národní údaje]

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**KRABÍČKA PRO 1 INJEKČNÍ LAHVIČKU, KDYŽ JE SOUČÁSTÍ/KOMONENTOU
KLINICKÉHO BALENÍ S 6 INJEKČNÍMI LAHVIČKAMI**

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xeomin 100 LD₅₀ jednotek, prášek pro přípravu injekčního roztoku
Clostridium botulini neurotoxinum typus A (150 kD), bez komplex vytvářejících proteinů

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička obsahující 100 LD₅₀ jednotek neurotoxinu Clostridium botulini neurotoxinum typus A (150 kD), bez komplex vytvářejících proteinů.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Lidský albumin, sacharóza

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek pro přípravu injekčního roztoku
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOBY A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do: MM/RRRR

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Po rozpuštění: přípravek lze uchovávat maximálně 24 hodin při 2 °C až 8 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Pro bezpečnou likvidaci je nutné nepoužité injekční lahvičky rekonstituovat malým množstvím vody a poté sterilizovat za vysokého tlaku. Jakékoliv použité injekční lahvičky, injekční stříkačky a rozlité množství, atd. je nutné autoklávovat a jakýkoliv zbytkový Xeomin deaktivovat pomocí naředěného roztoku hydroxidu sodného (0,1 N NaOH).

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz příloha I – doplní se národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[doplní se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[doplní se národní údaje]

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO VÍCENÁSOBNÉ BALENÍ 2,3,6 INJEKČNÍCH LAHVIČEK

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xeomin 100 LD₅₀ jednotek, prášek pro přípravu injekčního roztoku

Clostridium botulini neurotoxinum typus A (150 kD), bez komplex vytvářejících proteinů

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička obsahující 100 LD₅₀ jednotek neurotoxinu Clostridium botulini neurotoxinum typus A (150 kD), bez komplex vytvářejících proteinů.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Lidský albumin, sacharóza

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek pro přípravu injekčního roztoku

2 injekční lahvičky

3 injekční lahvičky

6 injekčních lahviček

5. ZPŮSOBY A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do: MM/RRRR

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Po rozpuštění: přípravek lze uchovávat maximálně 24 hodin při 2 °C až 8 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Pro bezpečnou likvidaci je nutné nepoužité injekční lahvičky rekonstituovat malým množstvím vody a poté sterilizovat za vysokého tlaku. Jakékoliv použité injekční lahvičky, injekční stříkačky a rozlité množství, atd. je nutné autoklávovat a jakýkoliv zbytkový Xeomin deaktivovat pomocí naředěného roztoku hydroxidu sodného (0,1 N NaOH).

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz příloha I – doplní se národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[doplní se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[doplní se národní údaje]

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO KLINICKÉ BALENÍ 6 INJEKČNÍCH LAHVIČEK****1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Xeomin 100 LD₅₀ jednotek, prášek pro přípravu injekčního roztoku
Clostridium botulini neurotoxinum typus A (150 kD), bez komplex vytvářejících proteinů

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička obsahující 100 LD₅₀ jednotek neurotoxinu Clostridium botulini neurotoxinum typus A (150 kD), bez komplex vytvářejících proteinů.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Lidský albumin, sacharóza

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek pro přípravu injekčního roztoku
6 injekčních lahviček
Klinické balení. Pouze pro použití v nemocnici

5. ZPŮSOBY A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do: MM/RRRR

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Po rozpuštění: přípravek lze uchovávat maximálně 24 hodin při 2 °C až 8 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Pro bezpečnou likvidaci je nutné nepoužité injekční lahvičky rekonstituovat malým množstvím vody a poté sterilizovat za vysokého tlaku. Jakékoliv použité injekční lahvičky, injekční stříkačky a rozlité množství, atd. je nutné autoklávovat a jakýkoliv zbytkový Xeomin deaktivovat pomocí naředěného roztoku hydroxidu sodného (0,1 N NaOH).

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz příloha I – doplní se národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[doplní se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[doplní se národní údaje]

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**OZNAČENÍ NA INJEKČNÍ LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

Xeomin 100 LD₅₀ jednotek, prášek pro přípravu injekčního roztoku
Clostridium botulini neurotoxinum typus A (150 kD), bez komplex vytvářejících proteinů
Intramuskulární podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do: MM/RRRR

4. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

100 LD₅₀ jednotek

6. JINÉ

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Xeomin 100 LD₅₀ jednotek, prášek pro přípravu injekčního roztoku

Clostridium botulini neurotoxinum typus A (150 kD), bez komplex vytvářejících proteinů

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V této příbalové informaci naleznete:

1. Co je Xeomin a k čemu se používá.
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Xeomin používat
3. Jak se Xeomin používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Xeomin uchovávat
6. Další informace

1. CO JE XEOMIN A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Xeomin je léčivo, které uvolňuje svaly .

Xeomin se používá k léčbě následujících onemocnění u dospělých:

- Křeče očních víček (blefarospasmus)
- stočení hlavy k jedné straně krku (spastická torticollis).

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE XEOMIN POUŽÍVAT

Nepoužívejte Xeomin

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na botulinový toxin typu A nebo na kteroukoliv další složku přípravku Xeomin (viz bod 6 „Další informace“)
- jestliže trpíte generalizovanými poruchami (rozšířenými na celé tělo) svalové aktivity (např. myastenia gravis, Lambertův-Eatonův syndrom)
- jestliže je přítomna infekce v navrhovaných místech vpichu.

Zvláštní opatření při použití přípravku Xeomin je zapotřebí

Informujte svého lékaře:

- jestliže trpíte jakýmkoliv typem poruch krvácení
- jestliže užíváte látky, které brání srážení krve (antikoagulační léčba)
- jestliže trpíte význačnou slabostí nebo sníženým objemem svalové hmoty ve svalech, do nichž bude podávána injekce
- jestliže trpíte onemocněním nazývaným amyotrofická laterální skleróza. Toto onemocnění způsobuje ochabování svalové tkáně
- jestliže trpíte jakoukoliv jinou nemocí, která narušuje vzájemné působení mezi nervy a kosterním svalstvem (periferní neuromuskulární dysfunkce)
- jestliže máte nebo jste měli polykací obtíže;

V případě opakovaných injekcí Xeominu se může léčebný účinek přípravku měnit. Možnými příčinami tohoto zvýšení či snížení jsou:

- různé postupy při přípravě léčivého přípravku vaším lékařem
- různé intervaly léčby
- injekce do jiného svalu
- okrajové odchylky v účinnosti léčivé látky Xeominu
- nulová odezva/selhání terapie v průběhu léčby.

Jestliže jste dlouhou dobu nebyli aktivní, měli byste po injekci Xeominu začínat s jakoukoliv aktivitou postupně.

Jestliže se u vás objeví polykací obtíže, poruchy řeči či dechu, obraťte se na lékařskou pohotovost nebo o to požádejte své příbuzné (viz bod 4).

Použití Xeominu u dětí a dospívajících nebylo dosud zkoumáno, a proto se nedoporučuje.

Křeče očních víček (blefarospasmus)

Informujte, prosím, svého lékaře před jakoukoliv léčbou o tom, že:

- jste podstoupili oční chirurgický zákrok. Váš lékař poté přijme dodatečná opatření;
- je u vás riziko vzniku onemocnění nazývaného glaukom s uzavřeným úhlem. Toto onemocnění může způsobit nárůst nitroočního tlaku a vést k poškození optického nervu. Váš lékař bude vědět, zda-li jste ohroženi.

Během léčby přípravkem Xeomin se může v měkkých tkáních víček mohou objevit malá bodová krvácení. Mohou vést k nadměrně dlouhému obnažení průhledné přední části oka (rohovka). Toto obnažení může způsobit poškození povrchu a zánět (vředy na rohovce). Pokud trpíte poruchami obličejových nervů, může k tomu docházet častěji.

Stočení hlavy k jedné straně krku (spastická torticollis)

Po injekci se mohou objevit mírné až závažné polykací obtíže. Mohou způsobovat problémy s dýcháním a budete mít vyšší riziko vdechnutí cizího tělesa nebo tekutiny. Cizí látky v plicích mohou vyvolat zánět nebo infekci (pneumonie). Váš lékař Vám poskytne další léčbu, bude-li to nutné (např. ve formě umělé výživy).

Polykací obtíže mohou trvat až dva či tři týdny po injekci, u jednoho pacienta je známa doba trvání až po dobu 5 měsíců.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Teoreticky lze účinek Xeominu zvýšit:

- aminoglykosidovými antibiotiky;
- léčivými přípravky, které ovlivňují přenos vzruchu z nervu do svalu, např. svalová relaxancia tubokurarinového typu, která oslabují kosterní svalstvo.

Proto vyžaduje souběžné podávání Xeominu s aminoglykosidy nebo spektinomycinem zvláštní opatrnost. To rovněž platí i pro léčivé přípravky, které oslabují kosterní svalstvo. Váš lékař může snížit úvodní dávku relaxancia nebo použít raději látku se střednědlouhým působením než látky s dlouhotrvajícími účinky.

Teoreticky lze účinek Xeominu snížit:

- určitými antimalariky/antirevmatiky (4-aminochinoliny)

Těhotenství a kojení

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Jestliže jste těhotná, Xeomin by Vám neměl být podáván, pokud lékař nerozhodne, že to je nezbytně nutné, a že možný prospěch ospravedlňuje riziko.

Není známo, zda je léčivá látka Xeominu vylučována do mateřského mléka. Proto se používání Xeominu u kojících žen nedoporučuje.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Kvůli povaze vašeho onemocnění může dojít ke snížení schopnosti řídit a obsluhovat stroje. Některé léčebné a/nebo nežádoucí účinky Xeominu mohou rovněž narušovat schopnost řídit a obsluhovat stroje. Proto se musíte vyhnout řízení dopravních prostředků a obsluze strojů, dokud se vaše schopnosti plně neobnoví.

3. JAK SE XEOMIN POUŽÍVÁ

Xeomin mohou používat pouze zdravotničtí pracovníci se zkušenostmi s podáváním botulotoxinu.

Rozpuštěný Xeomin je určen pro injekci do svalu.

Optimální dávka a počet míst vpichu v léčeném svalu vám individuálně určí lékař. Pokud nebude dosaženo požadovaného léčebného účinku, výsledky počáteční léčby Xeominem je nutné vyhodnotit a to může vést k úpravě dávky,

Pokud máte pocit, že účinek Xeominu je příliš silný nebo naopak příliš slabý, informujte o tom svého lékaře. Jestliže nebude zřejmý žádný léčivý účinek, je třeba zvážit alternativní léčbu.

Vaše tělo si může vytvořit protilátky po užívání přípravků s botulinovým toxinem typu A. Protilátky mohou snižovat účinnost přípravku.

Křeče očních víček (blefarospasmus)

Obvykle je první nástup účinku pozorován během čtyř dnů po injekci. Účinek každé léčby trvá obecně 3 až 4 měsíce, ovšem může trvat významně delší nebo kratší dobu. Léčbu lze v případě potřeby opakovat.

Obvykle se nedosahuje žádného dalšího prospěchu tím, že se léčba provádí častěji než každé tři měsíce.

Stočení hlavy k jedné straně krku (spastická torticollis)

Obvykle je první nástup účinku pozorován během sedmi dnů po injekci. Účinek každé léčby trvá obecně 3 až 4 měsíce, ovšem může trvat významně delší nebo kratší dobu. Odstup mezi léčebnými sezeními by měl být nejméně 10 týdnů.

Pokud jste použili více Xeominu, než jste měli

Příznaky předávkování

Příznaky předávkování nejsou po injekci bezprostředně patrné a mohou zahrnovat celkovou slabost, pokleslé oční víčko, dvojité vidění, obtíže s polykáním a řečí a zápal plic.

Opatření při předávkování

V případě, že cítíte příznaky předávkování, vyhledejte okamžitě lékařskou pohotovost nebo o to požádejte své příbuzné a nechte se hospitalizovat. Lékařský dohled a řízené dýchání může být nutné i několik dnů.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Xeomin nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky mohou nastat u chybně umístěných injekcí Xeominu s dočasným ochrnutím okolních skupin svalů. Velké dávky mohou způsobit ochrnutí svalů vzdálených od místa vpichu. Obvykle jsou nežádoucí účinky pozorovány během prvního týdne po léčbě a jsou přechodné. Mohou se omezit na oblast okolo místa vpichu (např. místní bolest, napětí v místě vpichu, krvácení v místě vpichu).

Jestliže se u vás objeví polykací obtíže, poruchy řeči či dechu, kontaktujte lékařskou pohotovost nebo o to požádejte své příbuzné.

Podobně jako u každého léčivého přípravku, může se u Xeominu objevit alergická reakce. Alergická reakce může způsobit kterýkoliv z následujících příznaků:

- obtíže s dýcháním
- otok rukou, nohou, kotníků, obličeje, rtů, úst nebo hrdla.

Okamžitě se obraťte na svého lékaře nebo odejděte na oddělení pro akutní případy do nejbližší nemocnice, jestliže se objeví jakýkoliv z těchto příznaků.

Následující pravděpodobnosti výskytu nežádoucích účinků a přidělené frekvence slouží ke třídění nežádoucích účinků:

<i>velmi časté</i>	více než 1 z 10 léčených lidí
<i>časté</i>	méně než 1 z 10, ale více než 1 ze 100 léčených lidí
<i>méně časté</i>	méně než 1 ze 100, ale více než 1 z 1 000 léčených lidí
<i>vzácné</i>	méně než 1 z 1 000, ale více než 1 z 10 000 léčených lidí
<i>velmi vzácné</i>	méně než 1 z 10 000 léčených lidí včetně izolovaných případů

Křeče očních víček (blefarospasmus)

U Xeominu byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Časté: pokleslé oční víčko (ptóza), suché oči

Méně časté: svalová slabost, pocit mravenčení (parestézie), bolest hlavy, zánět spojivek (konjunktivitida), sucho v ústech, kožní vyrážka, způsobené poranění

Dále jsou známy následující nežádoucí účinky podle frekvence výskytu pro srovnatelnou sloučeninu obsahující dohodnutý botulotoxinový komplex typu A používaný v klinických studiích s Xeominem. Je možné, že se tyto nežádoucí účinky mohou vyskytnout i u Xeominu.

Časté: zvláštní forma zánětu rohovky (superficiální tečkovitá keratitida), neschopnost zavřít oči (lagofthalmus), dráždění očí, světlolachost (fotofobie), slzení (lakrimace)

Méně časté: ochrnutí tváře, slabost lícních svalů, zánět rohovky (keratitida), vychlípení okraje očního víčka (ektropionu), dvojí vidění (diplopie), vchlípení okraje očního víčka

(entropion), poruchy vidění, zastřené vidění, závratě, zánětlivé kožní reakce (dermatitida), unavenost)

Vzácné: otok víček

Velmi vzácné: onemocnění očního nervu, obvykle spojené se zvýšený tlakem uvnitř oka (glaukom uzavřeného úhlu), vředy na rohovce

Stočení hlavy k jedné straně krku (spastická torticollis)

U Xeominu byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Časté: polykací obtíže (dysfagie), svalová slabost, bolest v zádech

Méně časté: poruchy řeči (dysfonie), slabost (astenie), bolest svalů (myalgie), bolest hlavy, třes (tremor), bolest očí, průjem, sucho v ústech, zvracení, zánět tlustého střeva (kolitida), kožní vyrážka, zarudnutí kůže (erytém), svědění (pruritus), zvýšené pocení, bolest kostí, zánět v místě vpichu, napětí v místě vpichu

Dále jsou známy následující nežádoucí účinky podle frekvence výskytu pro srovnatelnou sloučeninu obsahující dohodnutý botulotoxinový komplex typu A používaný v klinických studiích s Xeominem. Je možné, že se tyto nežádoucí účinky mohou vyskytnout i u Xeominu.

Velmi časté: bolest, místní slabost

Časté: celková slabost, příznaky podobné chřipce, únavnost, závratě, necitlivost, ospalost (malátnost), rýma (rhinitis), infekce horních cest dýchacích, pocit na zvracení, sucho v ústech, vředy na kůži, zvýšené svalové napětí (hypertonie)

Méně časté: dýchací obtíže (dyspnoe), dvojité vidění (diplopie), pokleslé víčko (ptóza), změna hlasu, horečka

Léčba stočené hlavy k jedné straně krku může způsobit polykací obtíže s různými stupni závažnosti. To může vést k vdechnutí cizího tělesa, které může vyžadovat lékařský zásah. Polykací obtíže mohou přetrvávat dva či tři týdny po injekci, ale v jednom případě bylo hlášeno trvání po dobu 5 měsíců. Ukazuje se, že je polykací obtíže závislá na dávce. V klinických studiích s botulotoxinovým komplexem typu A bylo hlášeno, že se polykací obtíže vyskytují méně často při nižších dávkách.

Obecné

Následující další informace jsou založeny na publikacích o dohodnutých přípravcích obsahující botulotoxinový komplex typu A.

Nežádoucí účinky spojené s šířením toxinu od místa podání byly hlášeny velmi vzácně (nadměrná svalová slabost, polykací obtíže, infekce či zápal plic způsobený vdechnutím cizího tělesa -aspirační pneumonie- v některých případech se smrtelnými následky).

Vzácně byly hlášeny nežádoucí účinky týkající se kardiovaskulárního (srdce a cévního) systému, například nepravidelný srdeční tep (arytmie) a srdeční záchvat, z nichž některé měly za následek úmrtí. Není stále zřejmé, zda tato úmrtí byla vyvolána přípravky obsahujícími botulotoxin typu A nebo byla způsobena již dříve existujícím kardiovaskulárním onemocněním.

Vzácně byly hlášeny závažné alergické (anafylaktické) reakce po injekci dohodnutého přípravku obsahujícího botulotoxinový komplex typu A.

U muže byl hlášena periferní neuropatie (nezánětlivé onemocnění nervu) po podání čtyř kúr injekcí dohodnutého přípravku obsahujícího botulotoxinový komplex typu A (pro křeče na krku a v zádech a silnou bolest) po dobu 11 týdnů.

U pacientky došlo k poškození nervu postihující paži (brachiální plexopatie) za dva dny po injekci dohodnutého přípravku obsahujícího botulotoxinový komplex typu A při léčbě stočené hlavy. K uzdravení došlo za pět měsíců.

Různé formy kožních výsevů vyrážek (erythema multiforme, kopřivka, vyrážka podobná lupénce), svědění a alergické reakce byly popsány při použití dohodnutých přípravků obsahujících botulotoxinový komplex typu A, ale jejich příčinný vztah zůstává nejasný.

Pokud se kterýkoli z těchto nežádoucích účinků vyskytne závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK SE PŘÍPRAVEK XEOMIN UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Nepoužívejte Xeomin po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na krabici a injekční lahvičce za Použitelné do: Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neotevřená injekční lahvička: Uchovávejte při teplotě do 25°C

Rekonstituovaný (naředěný) roztok: Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Váš lékař před použitím nařídí léčivý přípravek fyziologickým roztokem. Tento rekonstituovaný roztok lze uchovávat po dobu až 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C. Nicméně by měl být přípravek okamžitě použit.

Váš lékař nesmí Xeomin použít, pokud je injekční lahvička rekonstituovaná podle pokynů zakalená nebo obsahuje např. vločky či částice.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co obsahuje Xeomin

- Léčivou látkou je Clostridium botulini neurotoxinum typus A (150 kD), bez komplex vytvářejících proteinů

1 injekční lahvička obsahující 100 LD₅₀ jednotek Clostridium botulini neurotoxinum typus A (150 kD), bez komplex vytvářejících proteinů. Jedna LD₅₀ jednotka odpovídá střední smrtelné dávce (LD₅₀) při injekčním podání rekonstituovaného přípravku intraperitoneálně (do dutiny břišní) myším za definovaných podmínek. Kvůli rozdílům v analýze LD₅₀ jsou tyto jednotky specifické pro Xeomin a nevztahují se na další přípravky s botulotoxinem.

- Pomocnými látkami jsou: lidský albumin, sacharóza

Jak Xeomin vypadá a co obsahuje toto balení

Xeomin je dodáván jako prášek pro přípravu injekčního roztoku. Prášek je bílý.

Po rozpuštění je Xeomin čirý, bezbarvý roztok neobsahující částice.

Velikosti balení s 1 lahvičkou (jednotkové balení), 2, 3 nebo 6 injekčními lahvičkami (balení s více lahvičkami).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

[Viz příloha I – doplní se národní údaje]

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

Zvýšení či snížení dávky Xeominu je možné podáním menšího či většího injekčního objemu. Čím je menší injekční objem, tím je menší pocit tlaku a menší rozšíření botulinového toxinu typu A ve svalu, kam se injekce podává. Pokud se injekce podávají do malých svalových skupin, je to výhodné pro snížení účinnů na blízké svaly.

Xeomin se rekonstituuje před použitím 9 mg/ml (0,9 %) injekčního roztoku sterilního chloridu sodného bez konzervačních látek.

Správná praxe při rekonstituci injekční lahvičky a přípravy injekční stříkačky spočívá v jejich provádění nad papírovými ručníky s plastickou vložkou, aby se zachytil jakýkoliv únik. Do injekční stříkačky se natáhne vhodné množství ředidla (viz tabulka ředění). Obnažená část pryžové zátky injekční lahvičky se před zavedením jehly očistí alkoholem (70 %). Rozpouštědlo se musí do injekční lahvičky injikovat jemně. Injekční lahvička se musí zlikvidovat, pokud vakuum nevytáhne rozpouštědlo do injekční lahvičky. Rekonstituovaný Xeomin je čirý, bezbarvý roztok neobsahující částice.

Doporučená nařazení jsou uvedena v následující tabulce:

Přidané rozpouštědlo (chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %) injekční roztok)	Výsledná dávka v jednotkách na 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

Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Jakýkoliv injekční roztok, který byl uchováván více než 24 hodin a dále jakýkoliv nespotřebovaný injekční roztok je nutné zlikvidovat.

Pro bezpečnou likvidaci je nutné rozpustit jakékoliv nepoužité injekční lahvičky v malém množství vody a sterilizovat je za vysokého tlaku (autokláv). Jakékoliv použité injekční lahvičky, injekční stříkačky a rozlité množství atd. je nutné sterilizovat za vysokého tlaku a jakýkoliv zbytkový Xeomin deaktivovat pomocí naředěného roztoku hydroxidu sodného (0,1 N NaOH).