

I PRIEDAS

**VAISTŲ PAVADINIMŲ, VAISTŲ FORMŲ, STIPRUMO, VARTOJIMO BŪDŲ,
PAREIŠKĖJŲ, REGISTRAVIMO LIUDIJIMŲ TURĖTOJŲ VALSTYBĖSE NARĖSE
SĄRAŠAS**

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Pareiškėjas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>	<u>Kiekis (koncentracija)</u>
Danija	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Vokietija		Xeomin	100 LD ₅₀ vienetų	milteliai injekciniam tirpalui	virtoti į raumenis	
Švedija	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Vokietija		Xeomin	100 LD ₅₀ vienetų	milteliai injekciniam tirpalui	virtoti į raumenis	
Vokietija	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Vokietija		Xeomin	100 LD ₅₀ vienetų	milteliai injekciniam tirpalui	virtoti į raumenis	
Austrija		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Vokietija	Xeomin	100 LD ₅₀ vienetų	milteliai injekciniam tirpalui	virtoti į raumenis	
Ispanija		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Vokietija	Xeomin	100 LD ₅₀ vienetų	milteliai injekciniam tirpalui	virtoti į raumenis	
Italija		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Vokietija	Xeomin	100 LD ₅₀ vienetų	milteliai injekciniam tirpalui	virtoti į raumenis	
Jungtinė Karalystė		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Vokietija	Xeomin	100 LD ₅₀ vienetų	milteliai injekciniam tirpalui	virtoti į raumenis	
Lenkija		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Vokietija	Xeomin	100 LD ₅₀ vienetų	milteliai injekciniam tirpalui	virtoti į raumenis	
Liuksemburgas		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Vokietija	Xeomin	100 LD ₅₀ vienetų	milteliai injekciniam tirpalui	virtoti į raumenis	

Norvegija	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Vokietija	Xeomin	100 LD ₅₀ vienetų	milteliai injekciniam vartoti į raumenis tirpalui
Portugalija	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Vokietija	Xeomin	100 LD ₅₀ vienetų	milteliai injekciniam vartoti į raumenis tirpalui
Prancūzija	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Vokietija	Xeomin	100 LD ₅₀ vienetų	milteliai injekciniam vartoti į raumenis tirpalui
Suomija	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Vokietija	Xeomin	100 LD ₅₀ vienetų	milteliai injekciniam vartoti į raumenis tirpalui

II PRIEDAS

**EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR PREPARATO
CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS, ŽENKLINIMO IR PAKUOTĖS LAPELIO PATAISŲ
PAGRINDAS**

MOKSLINĖS IŠVADOS

BENDRA XEOMIN MOKSLINIO ĮVERTINIMO SANTRAUKA <(žr. I priedą)>

- Kokybės klausimai

Kokybės požiūriu Xeomin yra labai grynas ir skiriasi nuo vaistinės medžiagos, esančios Botox® ir Dysport®, nes joje nėra sudėtinių proteinų (hemagliutininų).

Abipusio pripažinimo procedūros metu nesutarimų dėl kokybės nekilo.

- Veiksmingumo klausimai

Klinikinių bandymų programą sudarė 5 tyrimai, nurodyti šioje lentelėje.

1 lentelė. Klinikinių tyrimų sąrašas.

Tyrimas Valstybė	Fazė, gyventojų grupė ir tyrimo būdas	Tiriama gydymo rūšis	Pirminės fazės pabaiga
UŽBAIGTI TYRIMAI			
BTC-9901 Vokietija	1 fazė 14 sveikų savanorių vyrų Atviras lyginamasis gydymo tyrimas	4 V Xeomin ir Botox Vartoti į raumenis	Maksimalios CMAP amplitudės kitimas
MRZ-0113 Vokietija	1b fazė 32 sveiki savanoriai vyrai Dvigubai aklas, lyginamasis atitinkamų dozių tyrimas, vertinant atsako stiprumą, sisteminį vaisto pasiskirstymą ir poveikio trukmę	2, 4, 16 ar 32 V Xeomin ir Botox Vartoti į raumenis	CMAP sumažėjimas 4 savaitę Tolesnė priežiūra iki 52 savaičių
BTC-9801 Vokietija	2 fazė 53 pacientai, sergantys rotacine kreivakaklyste Atviras, atsitiktinis, lyginamasis gydymo tyrimas	Xeomin: 10/20 V; 20/40 V; 30/60 V Botox 30/60V Vartoti į raumenis	Maksimalios CMAP amplitudės kitimas po 2 savaičių
MRZ-0013 Europa ir Izraelis	3 fazė 466 pacientai, sergantys kreivakaklyste Dvigubai aklas, atsitiktinis, aktyviai kontroliuojamas (Botox), gretinamasis tyrimas	70–300 V Xeomin arba Botox Vartoti į raumenis	Pokyčiai pagal TWSTRS – simptomų sunkumo rodiklis po 4 savaičių
MRZ-0003 Europa ir Izraelis	3 fazė 304 pacientai, sergantys blefarospazmėmis Dvigubai aklas, atsitiktinis, aktyviai kontroliuojamas (Botox), gretinamasis tyrimas	Iki 70 V Xeomin arba Botox Vartoti į raumenis	Pokyčiai pagal JRS – bendras rodiklis po 3 savaičių

Paaiškinimai:

TWSTRS – Toronto vakarietiška spazminio tortikolio įvertinimo skalė

JRS – Jankovic įvertinimo skalė

EBD – *extensor digitorum brevis*

CMAP – raumenų kontrakcijos potencialas

V – vienetas

Pateiktą klinikinių bandymų programą sudarė:

- du I fazės tyrimai MRZ/BTC-9901 ir MRZ/BTC-0113; paskutinis buvo atliekamas užbaigus III fazės tyrimus;
- vienas II fazės tyrimas (MRZ/BTC-9801);
- du III fazės tyrimai (po vieną tyrimą numatytoms indikacijoms, t. y. spazminės kreivakaklystės (*torticollis*) tyrimas (MRZ/BTC-0013) ir blefarospazmų tyrimas (MRZ/BTC-0003).

Be to, šiuo metu tebevyksta trys Xeomin klinikiniai tyrimai:

- Viršutinių galūnių spazmų tyrime (MRZ 0410) 144 pacientams pradėtas 2-asis injekcijų ciklas, kurio metu pacientams švirkščiaama Xeomin dozė, siekianti 400 V.

- Spazminės kreivakaklystės tyrime (MRZ 0408), kurio metu skiriamos 240 V Xeomin dozės, 31 pacientui pradėtas 2-asis injekcijų ciklas.
- Blefarospazmų tyrime (MRZ 0433) 1 pacientui pradėtas 2-asis injekcijų ciklas.

Dozavimas

Pareiškėjas, siekdamas įrodyti, kad Xeomin buvo nustatytas saugus dozavimas, pateikė trijų neklinikinių I, II ir III fazės tyrimų duomenis.

- **Neklinikiniai duomenys**

Neklinikiniuose tyrimuose Xeomin farmakologinis poveikis (pvz., sukeliama paralyžiaus laipsnis, poveikis judesiams, poveikio paralyžiui raida ir trukmė) buvo lyginamas su Botox poveikiu:

- Xeomin ir Botox sukeliama paralyžius buvo įvertintas atliekant vietinio paralyžiaus bandymą pelėms (6 ir 13 savaičių intervalais pakartotos 3 injekcijos į raumenis; gyvūnams buvo skiriama Xeomin ir Botox dozė, neviršijanti 0,64 dozavimo vieneto, sukeliančio pavojų gyvybei (LDV) (apytikriai 32 LDV/kg).
- Xeomin ir Botox poveikis judėjimui (statiniams ir aktyviems judesiams) buvo įvertintas atliekant ūmaus intraveninio toksiškumo tyrimą suleidžiant pelėms dozę, neviršijančią 68 LDV/kg.
- Xeomin ir Botox veiksmingumas sukeliant paralyžių buvo tiriamas atliekant elektromiografiją (EMG) *in vivo* beždžionių patinams, kuriems į kairės pusės *gluteus medius* raumenį buvo sušvirkšta 16 LDV/kg.

Neklinikiniais duomenimis aiškiai įrodyta, kad vieno Xeomin vieneto veiksmingumas yra toks pats, kaip ir vieno Botox vieneto, be to, dviem gyvūnų rūšims pasireiškė akivaizdus atsakas į vaisto dozę. Remiantis rezultatais galėtų būti daroma išvada, kad Xeomin ir Botox farmakologinis poveikis gyvūnams yra gana panašus.

- **Klinikiniai duomenys**

Atliekant abu I fazės tyrimus, EMG matavimais įrodyta, kad Xeomin yra toks pat veiksmingas, kaip ir Botox. Taip pat aiškiai įrodyta, kad Xeomin ir Botox poveikis sukeliant paralyžių stiprėja didinant dozę ir panaši tendencija buvo pastebėta II fazės tyrimuose.

II fazės dozės nustatymo bandyme buvo lyginamas Xeomin trijų dozių (10, 20 ir 30 V), skirtų rotacine kreivakaklyste sergantiems pacientams, veiksmingumas su optimalia Botox doze (30 V).

Pirminis veiksmingumo matas buvo paviršiaus elektromiografijos (EMG) būdu dažniausiai išmatuotos (t. y. aukščiausios amplitudės) distoninio galvos sukamojo raumens (jį sąmoningai aktyvuojant) pradinės reakcijos lygio sumažėjimas, nustatytas per 14 dienų po injekcijos. Tyrimais nebuvo apibrėžta optimali terapinė Xeomin dozė gydant spazminę kreivakaklystę, kadangi nebuvo pastebėta jokių statistinių požymių reikšmingų gydymo skirtumų (bendrų arba atskirų), tačiau EMG matavimais buvo įrodytas panašus Xeomin ir Botox veiksmingumas. Vis dėlto vidutinis galvos sukamojo raumens paviršiaus EMG lygio, kuris laikomas objektyviu rodikliu, kitimas parodė aiškias Xeomin dozavimo tendencijas.

Atsižvelgiant į neklinikinių tyrimų duomenis, I fazės tyrimą ir jo išvadas bei II fazės tyrimą (net jei remiantis juo galėjo būti padarytos tik ribotos išvados), Xeomin dozavimas abiejuose III fazės tyrimuose buvo pagrįstas nustatyta Botox doze. Šis požiūris laikomas priimtiniu. Mokslinių rekomendacijų procedūros metu 2000 m. EMEA nebuvo reikalavusi arba rekomendavusi prieš vykdant III fazės tyrimus atlikti tolesnius II fazės tyrimus.

Pareiškėjas pateikė III fazės spazminės kreivakaklystės tyrimo duomenis dėl veiksmingumo. Šis tyrimas parodė, kad Xeomin (70–300 V) nėra mažiau veiksmingas už Botox (70–300 V). III fazės spazminės kreivakaklystės gydymo tyrime įrodytas panašus vienos Xeomin ir Botox injekcijos dozės dydžio ir atsako veiksmingumo santykis.

Apskritai remiantis neklinikinių ir klinikinių bandymų programos, kuri buvo parengta pagal mokslines rekomendacijas, duomenimis, buvo pateikti pakankami įrodymai, kad būtų galima daryti išvadą, jog Xeomin ir Botox dozės vieneto veiksmingumas ir saugumas yra vienodas ir todėl nustatyto Botox dozavimo taikymas Xeomin atveju yra pagrįstas. Dėl šių aplinkybių tolesnė plati dozavimui nustatyti skirta programa nebūtų pateisinama etiniu požiūriu.

- Saugumo duomenys

Nepageidaujamų reiškinių, pastebėtų II fazės tyrimuose ir III fazės kreivakaklystės tyrimuose, skaičius pateikiamas šioje lentelėje.

2 lentelė. Nepageidaujamų reiškinių, pastebėtų II fazės tyrimuose (BTC-9801) ir III fazės kreivakaklystės tyrimuose (MRZ-0013), santrauka.

	Kreivakaklystės II fazės tyrimas (ITT) (BTC-9801)					Kreivakaklystės III fazės tyrimas (ITT) (MRZ-0013)	
	Xeomin 10/20 V	Xeomin 20/40 V	Xeomin 30/60 V	Botox 30/60 V	Xeomin Iš viso	Botox	Xeomin
Iš viso pacientų	14	13	14	12	41	232	231
Pacientų, kuriems pasireiškė NR	5	5	2	6	12	57	65
	(35,7 proc.)	(38,5 proc.)	(14,3 proc.)	(50,0)	(29,3)	(24,6)	(28,1)

Dėl labai nedidelio kiekvienos grupės dalyvių skaičiaus šio II fazės tyrimo rezultatai saugumo požiūriu negali būti laikomi naudingais. Turėtų būti pažymėta, kad tam tikri nepageidaujami reiškiniai, pvz., disfagija, pasireiškė tik pacientams, gydytiems Xeomin (kiekvienoje Xeomin grupėje pranešta apie po vieną pacientą; Botox grupėje disfagija nepasireiškė nė vienam pacientui). Buvo pranešta apie du nepageidaujamus reiškinius, pasireiškusius tam pačiam pacientui, gavusiam Xeomin 30/60 V (skausmas injekcijos vietoje ir disfagija).

Į faktą, kad III fazės tyrimuose dalyvavo pacientai, anksčiau gydyti Botox, yra atkreiptas dėmesys preparato charakteristikų santraukoje (PCS), kurioje dabar teigiama, kad „turima mažai patirties gydant anksčiau negydytus pacientus“.

Duomenų apie pakartotinį gydymą trūkumas ir imonogeniškumo duomenų poreikis

- Neklinikiniai duomenys

Buvo atlikti du neklinikiniai tyrimai su triušiais LPT10929 ir LPT12444, kuriuose taikant labai trumpą injekcijų intervalą buvo pakartotinai skiriamos didelės Xeomin dozės (25 LDV gyvūnui LPT10929 tyrime ir 16–40 LDV gyvūnui LPT12444 tyrime):

– 12 LPT10929 tyrimo savaitę, praėjus dviem savaitėms po paskutinio gydymo, A tipo botulino neurotoksiną neutralizuojantys antikūnai buvo rasti 4 iš 8 išgyvenusių triušių, gydytų Botox, ir nė viename iš 10 išgyvenusių triušių, gydytų Xeomin.

– 36 LPT12444 tyrimo savaitę, praėjus trimis savaitėmis po paskutinės injekcijos, ELISA testas (parodantis, ar organizme yra A tipo botulino neurotoksiną neutralizuojančių antikūnų) parodė, kad septynių iš 20 triušių, gydytų Botox, reakcija buvo teigiama, o keturiems iš šių triušių pusės diafragmos tyrimu (HDA parodo, ar antikūnai yra neutralizuojantys, ar ne) nustatyta A tipo botulino neurotoksino neutralizavimo reakcija. Ir priešingai, vieno Xeomin gydytų gyvūnų ELISA testas buvo teigiamas, tačiau atliekant HDA nebuvo nustatyta neutralizuojančio poveikio.

Neklinikiniame tyrime Xeomin imunogeniškas nesiskyrė nuo Botox imunogeniško, net kai dozės aiškiai viršijo žmonėms rekomenduojamą dozę.

- Klinikiniai duomenys

Atsižvelgiant į klostridijų proteino kiekį, Botox ir Xeomin yra skirtingos vaistinės medžiagos, tačiau abiejų vaistų sudėtyje yra vienodas (150 kDa) neurotoksino, t. y. veikliosios medžiagos, kiekis. Botox proteinų koncentracija siekia 5 ng/100V, t. y. jis sudarytas iš 150 kDa neurotoksino ir neveiksmingų proteinų. Išvirkštus vaisto, jis greitai suskyla į neurotoksiną ir proteinus. Xeomin proteinų koncentracija siekia 0,6 ng/100V, t. y. jis sudarytas iš 150 kDa gryno neurotoksino (be proteinų priemaišų). Atsižvelgiant į šiuos faktus, mažai tikėtina, jog antrinio gydymo Xeomin injekcijomis neveiksmingumo dažnumas būtų didesnis už Botox.

Xeomin buvo kuriamas siekiant sumažinti neutralizuojančių antikūnų, dėl kurių galėtų nepasisiekti antrinė terapija, formavimosi riziką. Buvo paminėtos publikacijos apie klinikinius tyrimus (Jankovic et

al, 2003 m.¹, 2006 m.², Barnes et al, 2005 m.³) siekiant patvirtinti hipotezę, kad antikūnų kiekis yra susijęs su klostridijų proteino kiekiu, taigi, gydant pacientus Xeomin, antrinio gydymo neveiksmingumo rizika būtų mažesnė.

2003 m. J. Jankovic atliko 130 pacientų, gydytų nuo kreivakaklystės pradiniu Botox (iki 1998 m. – 25 ng proteinų/100 V), iš kurių 42 buvo skirtas tik pradinis Botox, o 119 – dabartinis Botox (nuo 1998 m. – 5 ng proteinų/100 V), lyginamąjį tyrimą. Blokuojantys antikūnai buvo nustatyti 4 iš 42 (9,5 proc.) pacientų, gydytų tik pradiniu Botox, ir nė vienam iš pacientų, gydytų tik dabartiniu Botox, nepaisant to, kad kiekvieno apsilankymo metu skiriama vidutinė dabartinio Botox dozė buvo didesnė už pradinio Botox. Šie duomenys turi būti vertinami atsargiai, nes ne visi pacientai buvo sistemingai tiriami dėl botulino toksino antikūnų.

Imunologinė reakcija į Xeomin buvo ypač tiriama III fazės tyrime MRZ-0013, kuriame dalyvavo kreivakaklyste sergantys pacientai. Buvo pateikti duomenys apie pacientų, kuriems pusės diafragmos tyrimas (HAD) buvo teigiamas, grupę, t. y. duomenys apie pagal TWSTRS nustatytus simptomų sunkumo rodiklių pokyčius tarp kontrolinio apsilankymo (3 savaitės po injekcijos) ir paskutinio apsilankymo (12 savaičių po injekcijos). Šie duomenys buvo padalyti į tris pogrupius: pacientai, kurių HDA neigiamas; pacientai, kurių antikūnų koncentracija yra < 5 mV/mL, ir pacientai, kurių teigiamų antikūnų koncentracija yra > 5 mV/mL.

Pradinio patikrinimo metu Xeomin pacientams pusės diafragmos tyrimu (HDA) nustatyta neigiama reakcija pelių baltymams, parodanti, kad neutralizuojančių antikūnų nėra. 2 iš šių pacientų galutinio patikrinimo metu nustatyti teigiami rezultatai (<5 mV/mL). 4 Botox grupės pacientams, kurių pradinio tyrimo rezultatas buvo neigiamas, galutinio patikrinimo metu nustatytas teigiamas rezultatas (<5 mV/mL – 3 pacientams, >5 mV/mL – 1 pacientui). Be to, kiekvienoje grupėje pacientams 2 HDA titro rodiklis padidėjo nuo <5 mV/mL iki >5 mV/mL. Abiejose grupėse 4 pacientams, kurių pradinio HDA tyrimo rezultatas buvo teigiamas, galutinio patikrinimo metu nustatytas neigiamas rezultatas.

III fazės blefarospazmų tyrime (MRZ-0003) nė vieno abiejų grupių paciento HAD antikūnų titro rodiklis neviršijo 1 mV/l (pradinio tyrimo arba galutinio patikrinimo metu).

III fazės tyrimų, susijusių su imunogeniškumo įvertinimu, duomenų vertė ribota, kadangi pacientams buvo skirtas išankstinis gydymas Botox, o Xeomin buvo skirtas tik vieną kartą. Dėl to remiantis šiais duomenimis negalima daryti jokių pagrįstų išvadų, kuriose būtų pateiktas Xeomin ir Botox imunogeniškumo palyginimas. Vis dėlto nėra požymių, kad Xeomin būtų stipresnis antigenas už Botox.

Šiuo metu tebevyksta trys klinikiniai Xeomin tyrimai (kurie visi yra palyginamieji su placebo vienkartinės injekcijos pagrindinio laikotarpio metu tyrimai, užbaigiami paskesniuoju papildomu tyrimu, kuriame skiriamas tik Xeomin). Kiekvienas tebevykstantis tyrimas atliekamas akluoju būdu, tačiau iki šiol nėra pranešimų apie antrinės terapijos neveiksmingumą dėl antikūnų susidarymo.

Viršutinių galūnių spazmų tyrime (MRZ 0410) 144 pacientams pradėtas 2-asis injekcijų ciklas, kurio metu pacientams švirkščiamą Xeomin dozė, siekianti 400 V. 110 pacientų pradėtas 3-iasis, o 13 pacientų – 4-asis injekcijų ciklas. HDA bandymai atliekami pirminės fazės metu ir pakartojami tyrimo metu. Šių bandymų duomenys, be kitko, sukaupiti apie 107 2-ąją injekcijų ciklą užbaigusius pacientus ir 73 pacientus po keturių savaičių po 3-iojo injekcijų ciklo, nerodo, kad tiriamųjų organizmas gamintų atitinkamus neutralizuojančius antikūnus.

¹ Jankovic J., Vuong KD., Ahsan J. Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia. *Neurology* (Pirminio ir šiuo metu naudojamo botulino toksino veiksmingumo ir imunogeniškumo gydant spazminę kreivakaklystę palyginimas. *Neurologija*) 2003; 60(7): p. 1186–1188.

² Jankovic J., Hunter C., Dolimbek BZ., Dolimbek GS., Adler CH., Brashear A. ir kiti. Clinicoimmunologic aspects of botulinum toxin type B treatment of cervical dystonia. *Neurology* (B tipo botulino toksino klinikiniai imunologiniai aspektai gydant spazminę kreivakaklystę. *Neurologija*) 2006; 67(12): p. 2233–2235.

³ Barnes MP., Best D., Kidd L., Roberts B., Stark S., Weeks P. ir kiti. The use of Botulinum toxin type-B in the treatment of patients who have become unresponsive to Botulinum toxin type-A -- initial experiences (A tipo botulino toksinui nejausrių pacientų gydymas B tipo botulino toksinu – pradiniai duomenys.) *Eur J Neurol* 2005; 12(12): p. 947–955.

Spazminės kreivakaklystės tyrime (MRZ 0408), kurio metu skiriamos 240 V Xeomin dozės, 63 pacientams buvo išvirkšta 2-a injekcija, 27 pacientams – 3-ia, o 6 pacientams – 4-a injekcija. Iki šiol iš atrankinio FIA (imunofluorescencinis tyrimas) tyrimo duomenų nebuvo pastebėta antikūnų gamybos po Xeomin injekcijos tendencijų. Turimų mėginių HDA bandymų rezultatai tuo metu, kai buvo išsiųstas pareiškėjo atsakymas, dar nebuvo iki galo įvertinti. Šiuo metu jau gauti rezultatai, rodantys vieną teigiamą rezultatą pirminės fazės metu ir prieš 3-ią injekciją, taip pat du teigiamus rezultatus po keturių savaitių po 1-os injekcijos ir prieš 2-ą injekciją. Vis dėlto, atsižvelgiant į tai, kad vienas iš teigiamų rezultatų, nustatytų po keturių savaitių po 1-os injekcijos ir prieš 2-ą injekciją, susijęs su pacientu, kuris prieš tai buvo gydytas Botox, ir kad tyrimas vis dar atliekamas akluoju būdu, nėra galimybės iš šių rezultatų padaryti išvadų dėl Xeomin imunogeniškumo.

Reikalaujama, kad, „atvėrus“ atitinkamų tyrimų duomenis, pareiškėjas pateiktų rezultatus visų numatytų HDA bandymų, susijusių su viršutinių galūnių spazmų tyrimu (MRZ 0410) ir spazminės kreivakaklystės tyrimu (MRZ 0408).

Blefarospazmų tyrimu (MRZ 0433) 6 pacientams skirta 2-a injekcija.

Taigi šiuo metu iš tebevykstančių tyrimų, kurių metu Xeomin (arba placebo) buvo pakartotinai skiriamas 213 pacientų, nėra gauta pranešimų apie antrinės terapijos neveiksmingumą, net ir atsižvelgiant į aplinkybę, kad Xeomin dozės iš dalies labai didelės (t. y. keliančios antikūnų susidarymo pavojų).

Pareiškėjas įsipareigojo atlikti poregistracinį priežiūros tyrimą, kurio metu būtų toliau tiriamas Xeomin imunogeniškumas po pakartotinio gydymo (skiriant iki 6 injekcijų). Pasiūlyta atlikti atvirą vienos grupės tyrimą, kuriame dalyvautų 74 spazmine kreivakaklyste sergantys pacientai (dar negydyti ir jau gydyti).

Be to, Xeomin PCS pasiūlyme nenurodytas gerokai mažesnis antikūnų susidarymo pavojus dėl šio produkto vartojimo: „nėra ištirta, ar dėl gydymo Xeomin galintis pasireikšti antrinės terapijos neveiksmingumas dėl antikūnų susidarymo ne toks dažnas reiškinys, kaip gydymo kitais įprastais preparatais, kurių sudėtyje yra A tipo botulino neurotoksino kompleksas. Antrinės terapijos neveiksmingumo atvejais reikėtų apsvarstyti alternatyvios terapijos galimybę.“

Saugumo charakteristikos

- Bendras I–III fazių tyrimų nepageidaujamų reiškinių palyginimas

Buvo atlikti penki klinikiniai tyrimai (BTC-9901, MRZ-0113, BTC-9801, MRZ-0013, MRZ-0003), kurių metu buvo renkami duomenys apie Xeomin saugumą ir veiksmingumą. Šiuose saugumo duomenims gauti skirtuose tyrimuose iš viso dalyvavo 908 pacientai, iš kurių 466 asmenys buvo gydyti Xeomin, o 442 – Botox.

239 pacientams iš 908 pasireiškė nepageidaujami reiškiniai (NR). Apie nepageidaujamus reiškinius pranešė maždaug vienoda abiejų grupių pacientų dalis (26,6 proc. – Xeomin grupėje ir 26,0 proc. – Botox grupėje). Dažniausi NR (pasireiškę ≥ 1 proc. pacientų) buvo: disfagija, ptozė, nugaros ir kaulų skausmas, raumenų silpnumas. Dauguma NR buvo įvertinti kaip silpni arba vidutiniai. Vienintelį kartą sunki disfagija pasireiškė Botox grupėje.

Pareiškėjas pateikė duomenis apie visus be išimties nepageidaujamus reiškinius, nepriklausomai nuo to, ar jie buvo susiję su gydymu, ar ne. Statistiniu požiūriu Xeomin ir Botox grupėse pasireiškusių susijusių arba nesusijusių su gydymu visų nepageidaujamų reiškinių skaičiaus skirtumas nebuvo reikšmingas.

- III fazės spazminės kreivakaklystės tyrimas (MRZ-0013)

65 iš 231 (28,1 proc.) šiame tyrime Xeomin gydytų pacientų pranešė apie 110 nepageidaujamų reiškinių. Botox grupėje 57 iš 232 pacientų (24,6 proc.) pranešė apie 90 nepageidaujamų reiškinių. Abiejose grupėse dauguma nepageidaujamų reiškinių buvo silpni arba vidutiniai. Dažniausiai pasireiškiantis nepageidaujamas reiškinys buvo disfagija (Xeomin – 10,8 proc.; Botox – 8,2 proc.; $p = 0,29$). Vienintelį kartą sunki disfagija pasireiškė Botox grupėje.

- III fazės blefarospazmų tyrimas

40 iš 148 (27,0 proc.) šiame tyrime Xeomin gydytų pacientų pranešė apie 57 nepageidaujamus reiškinius. Botox grupėje 45 iš 152 pacientų (29,6 proc.) pranešė apie 62 nepageidaujamus reiškinius. Visi nepageidaujami reiškiniai buvo silpni arba vidutiniai, išskyrus vieną su gydymu susijusios ptozės atvejį Xeomin grupėje ir su gydymu nesusijusio miokardo infarkto atvejį Botox grupėje. Dažniausiai pasireiškiantis nepageidaujamas reiškinys buvo ptozė (Xeomin – 6,1 proc.; Botox – 4,6 proc.).

Vis dėlto klinikinių tyrimų metu Xeomin grupėje pasireiškė daugiau **su gydymu susijusių nepageidaujamų reiškinių** negu Botox grupėje.

	Spazminės kreivakaklystės III fazės tyrimas (MRZ 60201-0013)		Blefarospazmų III fazės tyrimas (MRZ 60201-0003)	
	XEOMIN (n = 231)	BOTOX (n = 232)	XEOMIN (n = 148)	BOTOX (n = 155)
Patientai, kuriems pasireiškė su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai	38 (16,5 proc.)	27 (11,6 proc.)	18 (12,1 proc.)	13 (8,38 proc.)
95 proc. skirtumo PI santykis su gydymu susijusių nepageidaujamų reiškinių atveju (Xeomin versus Botox)	(-1,5 proc.; +11,3 proc.)		(-3,2 proc.; +11 proc.)	

Taigi Xeomin grupėje pasireiškė daugiau su gydymu susijusių nepageidaujamų reiškinių negu Botox grupėje.

Sunkių nepageidaujamų reiškinių (SNR) dalis visuose tyrimuose buvo: 2,1 proc. Xeomin grupėje ir 2,7 proc. Botox grupėje. Visi SNR buvo įvertinti kaip nesusiję su gydymu.

II fazės spazminės kreivakaklystės tyrimo metu pranešta apie vieną su gydymu (Botox) nesusijusį mirties atvejį (*colon carcinoma*).

Trys pacientai dėl su gydymu nesusijusių nepageidaujamų reiškinių anksčiau nutraukė dalyvavimą tyrimuose.

Poregistraciniu laikotarpiu surinkti duomenys neatskleidė kitokių arba naujų faktų apie Xeomin saugumą, palyginti su kitais vaistais, kurių sudėtyje yra botulino toksino.

1.3 REKOMENDACIJOS

Pareiškėjas įsipareigojo atlikti poregistracinę priežiūros tyrimą, kuriame būtų toliau tiriamas Xeomin imunogeniškumas po pakartotinio jo paskyrimo (skiriant iki 6 injekcijų).

Reikalaujama, kad, „atvėrus“ atitinkamų tyrimų duomenis, pareiškėjas pateiktų rezultatus visų numatytų HDA bandymų, susijusių su viršutinių galūnių spazmų tyrimu (MRZ 0410) ir spazminės kreivakaklystės tyrimu (MRZ 0408).

Apskritai iš saugumo tyrimo duomenų matyti, kad abiejose grupėse pasireiškė maždaug vienodai nepageidaujamų reiškinių (26,6 proc. – Xeomin grupėje ir 26,0 proc. – Botox grupėje).

Dažniausias bent jau galimą ryšį su gydymu turintis NR buvo **disfagija** (apibendrintais visų tyrimų duomenimis: 5,2 proc. – Xeomin vs. 3,4 proc. – Botox; III fazės spazminės kreivakaklystės tyrimo atveju: 10 proc. – Xeomin vs. 8,2 proc. – Botox). Tarp Xeomin ir Botox grupių nenustatyta statistiniu požiūriu reikšmingų skirtumų. Reikėtų pažymėti, kad vienintelį kartą sunki disfagija pasireiškė Botox grupėje.

Kito dažniausiai pasitaikančio (bent jau galimą ryšį su gydymu turinčio) NR **ptozės** pasireiškimo dažnis buvo panašus (apibendrintais visų tyrimų duomenimis: 1,9 proc. – Xeomin vs. 1,8 proc. – Botox; III fazės blefarospazmų tyrimo atveju: 6,1 proc. – Xeomin vs. 4,6 proc. – Botox). Ptozė pasireiškė tik BPS pacientams. Su gydymu susijęs raumenų silpnumas pasireiškė 1,1 proc. visų

Xeomin gydytų pacientų ir 0,2 proc. Botox gydytų pacientų, o Ib fazės MRZ-0113 tyrimo metu nenustatyta abiejų preparatų pasiskirstymo atitinkamuose raumenyse skirtumų.

Sunkių nepageidaujamų reiškinių dalis visuose tyrimuose buvo maža. Abiejų vaistų grupėse jie pasireiškėdavo panašiu dažnumu. Nebuvo pranešta apie su gydymu susijusius SNR. Dėl jų nebuvo nutrauktas nė vienas tyrimas.

Kartu su paskesnių priemonių sąrašu, kurį svarstė ir kurio reikalavo CMDH, Žmonėms skirtų vaistų komitetas (CHMP) pareikalavo, kad nacionalinei kompetentingai institucijai būtų pateiktos ir remiantis RMS įvertintos šios paskesnės priemonės:

- Atlikti poregistracinį priežiūros tyrimą, kuriame būtų patvirtintas Xeomin saugumas ir veiksmingumas po pakartotinio jo paskyrimo (skiriant iki 6 injekcijų).
- Pateikti rezultatus farmakodinaminio tyrimo, kuriame, palyginti su kitais dviem Botox preparatais, būtų išmatuotas ir įvertintas šio neurotoksino „sklidimas“.
- Reikalaujama, kad, „atvėrus“ atitinkamų tyrimų duomenis, pareiškėjas pateiktų rezultatus visų numatytų HDA bandymų, susijusių su viršutinių galūnių spazmų tyrimu (MRZ 0410) ir spazminės kreivakaklystės tyrimu (MRZ 0408).
- Remiantis galiojančios rekomendacijos nuostatomis pateikti rizikos valdymo planą, į kurį, be kita ko, būtų įtraukta:
 - išsami gydytojų mokymo strategija, apimanti klausimus, susijusius su tinkama injekcijų technika, dozavimu ir duomenų apie vaistų pakeičiamumą vienas kitu stoka, taip pat programos, skirtos klinikinio naudojimo ir klinikinių tyrimų metu pasireiškiančių plačiausiai paplitusių reakcijų stebėsenai atlikti.
 - Informacija apie naudojimo būdus ir apie Xeomin skyrimą ir naudotojus, siekiant nustatyti, ar vaistas (ypač ES) naudojamas ne pagal paskirtį ir kokiose klinikose tai vyksta.
 - Priemonės, kurių turėtų būti imtasi siekiant užtikrinti, kad pacientai būtų tinkamai informuoti apie šių produktų saugumą, pvz., tinkamas ženklavimas ir brošiūros pacientams. Į atitinkamą informaciją visų pirma turėtų būti įtrauktas patarimas, kad pasireiškus rijimo, kalbėjimo arba kvėpavimo sutrikimams reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją.
 - Atskiros nuorodos apie toksinų pasiskirstymo atvejus, kurios būtų įtrauktos į aktyviosios stebėsenos kontrolinį atvejų sąrašą.
 - Paplitusių reakcijų įvertinimas, kaip būsimų tyrimų dalis.
 - Įsipareigojimas įspėti nacionalinę kompetentingą instituciją, jei atsirastų pastebimų nukrypimų nuo normos.

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS BEI ŽENKLINIMO IR PAKUOTĖS LAPELIO PATAISŲ PAGRINDAS:

Kadangi

- kreipimosi pagrindas buvo susijęs su galimu pavojumi visuomenės sveikatai ir dėl to turėjo būti sukaupta daugiau duomenų apie pakartotinį Xeomin skyrimą ir apie jo imunogeniškumą,
- yra pateikti duomenys apie Xeomin dozavimą,
- yra pateikti duomenys apie Xeomin saugumą III fazės klinikiniuose tyrimuose

bei remiantis rinkodaros teisės turėtojo pateiktais dokumentais ir Komitete surengtos mokslinės diskusijos rezultatais,

CHMP rekomendavo suteikti preparato Xeomin rinkodaros teisę. Preparato charakteristikų santrauka, vaisto ženklinimas ir pakuotės lapelis pateikti III priede.

III PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA,
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xeomin 100 LD₅₀ vienetų milteliai injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 buteliuke yra 100 LD₅₀ vienetų* A tipo Clostridium Botulinum neurotoksino (150 kD), be kompleksus sudarančių baltymų.

* Vienas vienetas atitinka letalios dozės medianą (LD₅₀), kai paruoštas preparatas yra sušvirkščiamas į pelės pilvaplėvę esant nustatytoms sąlygoms.

Dėl skirtumų LD₅₀ tyrime, šie vienetai yra specifiniai Xeomin ir negali būti taikomi kitiems botulino toksino preparatams.

Pagalbinė(s) medžiaga(os):

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai injekciniam tirpalui

Balti milteliai

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Xeomin yra skirtas simptominiam blefarospazmo ir rotacinės formos kaklo distonijos (spazminė kreivakaklystė (*torticollis*)) gydymui suaugusiems.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Vienetų dozės, rekomenduojamos Xeomin, negali būti taikomos kitiems botulino toksino preparatams.

Xeomin gali skirti tik gydytojai su tinkama kvalifikacija ir patvirtintu patyrimu gydant botulino toksinu ir naudojantis būtina įranga, pvz., EMG (elektromiografija).

Paruoštas Xeomin yra skirtas švirkšti į raumenis.

Optimali dozė ir injekcijos vietų skaičius gydomame raumenyje turi būti nustatomas gydytojo individualiai kiekvienam pacientui. Turi būti atliekamas dozės titravimas.

Dėl buteliukų turinio tirpinimo / praskiedimo instrukcijų, žr. 6.6 skyrių. Po paruošimo Xeomin galima vartoti tik vieną kartą ir tik vienam pacientui.

Xeomin dozės sumažėjimas ar padidėjimas yra galimas skiriant mažesnę ar didesnę injekcijos tūrį. Kuo mažesnis injekcijos tūris, tuo mažesnis spaudimo jausmas ir mažesnis A tipo botulino neurotoksino pasiskirstymas injekuojame raumenyje. Tai naudinga sumažinant poveikį šalia esantiems raumenims, kai švirkščiama į mažas raumenų grupes.

Blefarospazmas

Po ištirpinimo Xeomin tirpalas yra sušvirkščiamas naudojantis tinkama sterilia adata (pvz., 27-30 dydžio/0,30-0,40 mm). Vadovavimasis elektromiografija nebūtinas. Rekomenduojamas injekuojamas tūris yra apie 0,05-0,1 ml.

Xeomin yra sušvirkščiamas į viršutinio voko medialinę ir lateralinę *m. orbicularis oculi* dalį ir į apatinio voko lateralinę *m. orbicularis oculi* dalį. Taip pat gali būti švirkščiamas į papildomas vietas antakių srityje, lateraliniam orbicularis krašte ir viršutinėje veido srityje, jei čia esantys spazmai trukdo regėjimui.

Pradinė rekomenduojama dozė yra 1,25-2,5 V (0,05-0,1 ml tūris) kiekvienoje srityje. Pradinė dozė negali viršyti 25 V vienai akiai. Blefarospazmo gydymui suminė dozė neturėtų viršyti 100 V kas 12 savaičių.

Reikėtų vengti injekcijos greta *m. levator palpebrae superioris*, kad būtų sumažinama ptozės atsiradimo rizika. A tipo botulino neurotoksino difuzijos į *m. obliquus inferior* pasėkoje gali išsivystyti diplopija. Norint sumažinti šios nepageidaujamos reakcijos riziką, reikia vengti injekcijų į apatinio voko medialinę sritį.

Pirmo poveikio pradžia yra stebima po keturių dienų po injekcijos. Kiekvieno gydymo poveikis dažniausiai tęsiasi apie 3-4 mėnesius, tačiau jis gali užtrukti ir ryškiai ilgiau ar trumpiau. Jei reikalinga, gydymas gali būti pakartotas.

Pakartotinių gydymų seansų metu dozė gali būti didinama iki dviejų kartų, jei nuspręsta, kad pradinis gydymas buvo neefektyvus – tai dažniausiai nustatoma, jei poveikis netrunka ilgiau nei du mėnesius. Tačiau nustatyta, kad nėra papildomos naudos švirkščiant daugiau nei 5,0 V į vieną sritį. Dažniausiai nėra jokios papildomos naudos gydant dažniau nei kas tris mėnesius.

Spazminė kreivakaklystė (torticollis)

Gydant spazminę kreivakaklystę Xeomin dozė turi būti pritaikoma kiekvienam pacientui individualiai, remiantis paciento galvos ir kaklo padėtimi, galimo skausmo vieta, raumenų hipertrofija, paciento kūno svoriu ir atsaku į injekciją. Injekcijoms į paviršinius raumenis naudojama tinkama sterili adata (pvz., 25-30 dydžio / 0,30-0,50 mm) ir, pvz., 22 dydžio / 0,70 mm adata gali būti naudojama injekcijoms į gilesnius raumenis. Rekomenduojamas injekuojamas tūris yra apie 0,1-0,5 ml.

Gydant spazminę kreivakaklystę Xeomin yra dažniausiai švirkščiamas į *mm. sternocleidomastoideus, levator scapulae, scalenus, splenius capitis* ir (arba) *trapezius*. Šis sąrašas nėra pilnas, kadangi bet kuris raumuo, atsakingas už galvos padėtį gali būti įtrauktas ir jam gali reikėti gydymo. Jei atsiranda sunkumų išskiriant atskirus raumenis, injekcijos turi būti atliekamos vadovaujantis elektromiografija. Pasirenkant tinkamą dozę turi būti atsižvelgiama į raumens masę ir hipertrofijos ar atrofijos laipsnį.

Klinikinėje praktikoje maksimali bendra dozė dažniausiai neviršija 200 V. Gali būti skiriamos dozės iki 300 V. Į vieną injekcijos sritį negali būti skiriama daugiau nei 50 V.

Švirkščiant Xeomin į daug vietų gaunamas tolygesnis pasiskirstymas įnervuotose distoniško raumens srityse ir yra ypatingai naudinga didesniems raumenims. Optimalus injekcijos vietų skaičius priklauso nuo chemiškai denervuojamo raumens dydžio.

Į *m. sternocleidomastoideus* neturėtų būti švirkščiamas bilateraliai, nes yra padidėjusi nepageidaujamų reakcijų rizika (ypač disfagijos) atlikus bilaterales injekcijas arba į šį raumenį skiriant dozes, didesnes nei 100 V.

Pirmo poveikio pradžia yra stebima po septynių dienų po injekcijos. Kiekvieno gydymo poveikis dažniausiai tęsiasi apie 3-4 mėnesius, tačiau jis gali užtrukti ir ryškiai ilgiau ar trumpiau. Laiko periodas tarp kiekvieno gydymo seanso turi būti mažiausiai 10 savaičių.

Visos indikacijos

Jei po pradinės injekcijos praėjus mėnesiui neatsiranda joks gydomasis poveikis, turi būti imamasi šių priemonių:

- neurotoksino poveikio klinikinis nustatymas injekuojamame raumenyje: pvz., elektromiografinis tyrimas specializuota įranga
- atsako nebuvimo priežasties analizė, pvz., blogas injekuojamų raumenų izoliavimas, per mažą dozę, bloga injekcijos technika, fiksuota kontraktūra, per silpni antagonistai, galimas antikūnų atsiradimas
- A tipo botulino neurotoksino gydymo kaip adekvačios terapijos apžvalga
- jei pradinio gydymo metu neatsirado nepageidaujamų reakcijų, gali būti atliekamas papildomas gydymo kursas su šiomis sąlygomis: 1) dozės koregavimas atsižvelgiant į buvusio atsako nebuvimo analizę, 2) vadovavimasis EMG, 3) neviršytas rekomenduojamas minimalus intervalas tarp pradinio ir kartotino gydymo

Pirmos injekcijos nepasisekimo atvejais tai apibrėžiama kaip pirminis atsako nebuvimas pacientui. Nebuvo ištirta ar antrinis atsako nebuvimas dėl antikūnų atsiradimo yra retesnis gydant su Xeomin, nei gydant įprastais preparatais, kurių sudėtyje yra A tipo botulino toksino kompleksas. Atsako nebuvimo atvejais turi būti svarstoma alternatyvus gydymo galimybė.

Xeomin nebuvo ištirtas vaikams, todėl kol nebus gauta naujų duomenų, vaikams šio vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas A tipo botulino neurotoksinui ar bet kuriai pagalbinei medžiagai.

Sergantiems generalizuotais raumenų aktyvumo sutrikimais (pvz., *myasthenia gravis*, Lambert-Eaton sindromas).

Jei yra infekcija planuojamoje injekcijos vietoje.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Yra duomenų apie nepageidaujamus poveikius susijusius su tolimu botulino toksino išplitimu iš injekcijos vietos, kurie kartais sukėlė mirtį, kai kuriais atvejais buvo susiję su disfagija, pneumonija ir (ar) reikšmingu negalavimu (žr.: 4.8 skyrių).

Pacientams, kuriems buvo skiriamos gydomosios dozės, gali jausti labai stipriai išreikštą raumenų silpnumą. Pacientai, sergantys neurologinėmis ligomis, įskaitant rijimo sutrikimus turi didesnę riziką šiems nepageidaujamiems poveikiams išsivystyti. Tokiems pacientams botulino toksino preparatai gali būti skiriami tik griežtai prižiūrint gydytojui ir jeigu manoma, kad gydymo nauda yra didesnė už riziką. Pacientus, kuriems anksčiau yra buvusi disfagija bei aspiracija, reikia gydyti ypač atsargiai.

Pacientus, ar juos prižiūrinčius asmenis reikia įspėti, kad atsiradus rijimo, kalbos ar kvėpavimo sutrikimams reikia nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos.

Retai po A tipo botulino neurotoksino injekcijos gali atsirasti anafilaksinė reakcija (žr. 4.8 skyrių). Turi būti lengvai prieinamas adrenalinas ir kitos medicininės priemonės anafilaksijos gydymui.

Prieš skiriant Xeomin gydytojas turi susipažinti su paciento anatomija ir bet kokiais anatomijos pakitimais dėl anksčiau buvusių chirurginių procedūrų. Ypatingo atsargumo reikia švirkščiant į sritis, esančias greta jautrių struktūrų, tokių kaip miego arterija ir plaučių viršūnės.

Yra mažai patirties gydant anksčiau negydytus pacientus ir ilgalaikio gydymo patirties.

Xeomin turi būti atsargiai skiriamas:

- jei atsiranda bet kokio tipo kraujavimo sutrikimas
- pacientams, gaunantiems gydymą antikoagulantais
- pacientams, sergantiems amiotrofine lateraline skleroze arba kitomis ligomis, sukeliančiomis periferinę neurorauemeninę disfunkciją.
- kai raumenys taikiniai yra ryškiai nusilpę ar atrofuoti

Neturi būti viršijamos rekomenduojamos atskiros Xeomin dozės ir neturi būti sutrumpinami laiko intervalai tarp injekcijų.

Klinikinis A tipo botulino neurotoksino poveikis gali padidėti arba sumažėti pakartotinių injekcijų metu. Galimos priežastys yra skirtingos tirpinimo technikos, pasirinkti injekcijų intervalai, raumenys, į kuriuos švirkščiamas, ir ryškiai svyruojantis toksino aktyvumas dėka naudojamos biologinio tikrinimo procedūros arba antrinio atsako nebuvimo.

Per dažnas botulino toksino skyrimas gali sąlygoti antikūnų formavimąsi, dėl ko gali išsivystyti atsparumas gydymui (žr.: 4.2 skyrių).

Anksčiau buvusiems nejudriems ar sėdintiems pacientams turi būti priminama palaipsniui pradėti judėti po Xeomin injekcijos.

Xeomin sudėtyje yra albuminų iš žmogaus kraujo. Norint išvengti infekcijų, kurios gali kilti vartojant vaistinius preparatus, paruoštus iš žmogaus kraujo ar kraujo plazmos, imamasi standartinių apsaugos priemonių: parenkami tinkami donorai, tikrinama, ar dovanotame kraujyje ir plazmoje nėra tam tikrų infekcijos žymenų, taip pat gamybos metu padaromi nekenksmingi arba pašalinami virusai. Nepaisant to, vartojant iš žmogaus kraujo ar plazmos paruoštus vaistinius preparatus, negalima visiškai išvengti tikimybės, kad bus perduota infekuojanti medžiaga. Taip pat yra tikimybė, kad bus perduoti nežinomi ar nauji virusai bei kiti patogenai. Nėra pranešimų apie virusų perdavimą su albuminais, pagamintais pagal Europos farmakopėjos specifikacijas.

Blefarospazmas

Dėl A tipo botulino neurotoksino anticholinerginio poveikio Xeomin turi būti skiriamas atsargiai pacientams, kuriems yra rizika išsivystyti uždarąjo kampo glaukomai.

Norint išvengti ektropiono, turi būti vengiama injekcijų į apatinį voką, ir atsiradus bet kokiam epiteliniam defektui būtinas skubus gydymas. Gali būti reikalingi apsauginiai lašai, tepalai, minkšti kontaktiniai lęšiai arba akies uždengimas tvarsčiu ar panašiomis priemonėmis.

Suretėjęs mirksėjimas po Xeomin injekcijos į *m. orbicularis oculi* gali sąlygoti ragenos neapsaugojimą, nuolatinius epitelio defektus ir ragenos opas, ypač pacientams su galvos nervų sutrikimais (veidinio nervo). Pacientams, kuriems yra buvę atliktos akių operacijos, turi būti atliekamas atsargus ragenos jautrumo patikrinimas.

Voko minkštuosiuose audiniuose lengvai atsiranda ekchimozė. Lengvas palaikymas paspaudus injekcijos vietoje gali sumažinti šią riziką.

Spazminė kreivakaklystė (torticollis)

Pacientai turi būti informuojami, kad Xeomin injekcijos, gydant spazminę kreivakaklystę, gali sukelti nuo lengvo iki stipraus sunkumo disfagiją su aspiracijos ir dusulio rizika. Gali būti būtina medicininė pagalba (pvz., skrandžio maitinimo zondo įvedimas) (taip pat žr. 4.8 skyrių). Disfagija gali užsitęsti iki dviejų-trijų savaičių po injekcijos, tačiau buvo paminėtas vienas atvejis, kai tai užtruko iki 5 mėnesių. Sumažinant dozę, švirkščiamą į *m. sternocleidomastoideus*, iki 100 V gali sumažinti disfagijos atsiradimo riziką. Pacientams, kurių kaklo raumenų masė maža, arba pacientams, kuriems reikia injekcijų į abu *m. sternocleidomastoideus*, yra didesnė rizika. Disfagijos išsivystymas yra dėl Xeomin farmakologinio poveikio išplitimo, tai atsiranda dėl neurotoksino patekimo į stemplės raumenis.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Teoriškai botulino neurotoksino poveikis gali būti sustiprintas vartojant aminoglikozidų grupės antibiotikus arba kitus vaistinius preparatus, kurie veikia impulso perdavimą nervo-raumens jungtyje, pvz., tubokurarinio tipo miorelaksantai.

Dėl to Xeomin vartojimas su aminoglikozidais ir spektinomycinu reikalauja ypatingo atsargumo. Periferiniai miorelaksantai turi būti vartojami atsargiai, jei reikalinga, sumažinant pradinę miorelaksanto dozę arba geriau skirti vidutinio veikimo medžiagas, tokias kaip vekuronis arba atrakuris nei medžiagas su ilgiau trunkančiu poveikiu.

4-aminochinolonai gali sumažinti Xeomin poveikį.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Reikiamų duomenų apie A tipo botulino neurotoksino vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Dėl to Xeomin nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus ir jei galima nauda yra didesnė už riziką.

Nėra žinoma ar A tipo botulino neurotoksinas yra išskiriamas su žmogaus pienu. Dėl to Xeomin vartojimas žindymo metu nerekomenduojamas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Xeomin gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai.

Dėl gydomos ligos pobūdžio, gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus gali būti sumažėjęs. Dėl lėtesnės poveikio pradžios kai kurie gydomieji ir (arba) nepageidaujami Xeomin poveikiai gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Dėl to pacientai, kuriems buvo skirtas preparatas, turi vengti šių veiklų kol gebėjimai visiškai atsistatys.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Nepageidaujami poveikiai gali atsirasti dėl ne vietoje atliktų A tipo botulino neurotoksino injekcijų, taip laikinai paralyžiuojant greta esančius raumenis. Didelės dozės gali sukelti raumenų paralyžių toliau nuo injekcijos vietos. Dažniausiai nepageidaujami poveikiai yra stebimi per pirmą savaitę po gydymo ir yra laikini. Jie gali būti apriboti sritimi aplink injekcijos vietą (pvz., vietinis skausmas, jautrumas injekcijos vietoje ir kraujosruva injekcijos vietoje).

Dažnis esant skirtingoms indikacijoms

Remiantis klinikinės patirties informacija apie nepageidaujamų poveikių dažnį atskiroms indikacijoms yra pateikta žemiau. Dažnio kategorijos yra apibūdintos taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni ($\geq 1/100$, $< 1/10$), nedažni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), labai reti ($< 1/10000$).

Blefarospazmas

Vartojant Xeomin buvo paminėti šie nepageidaujami poveikiai:

Nervų sistemos sutrikimai

Nedažni: parestezija, galvos skausmas

Akies sutrikimai

Dažni: ptozė, akių sausumas

Nedažni: konjunktyvitas

Virškinimo trakto sutrikimai

Nedažni: burnos sausumas

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Nedažni: Odos bėrimas

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Nedažni: raumenų silpnumas

Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos

Nedažni: sužeidimas

Toliau pateikti nepageidaujami poveikiai ir atitinkamai jų dažniai yra paminėti klinikiniuose tyrimuose vartojant lyginamąjį preparatą, kurio sudėtyje yra įprastas A tipo botulino toksino kompleksas, vartotas klinikiniuose tyrimuose greta Xeomin. Yra įmanoma, kad šie nepageidaujami poveikiai taip gali atsirasti vartojant Xeomin.

Nervų sistemos sutrikimai

Nedažni: galvos svaigimas, veido paralyžius

Akies sutrikimai

Dažni: paviršinis taškinis keratitas, lagoftalmas, akies sudirginimas, fotofobija, ašarojimas

Nedažni: keratitas, ektropionas, diplopija, entropionas, regėjimo sutrikimas, regėjimo aštrumo sumažėjimas

Reti: akies voko tinimas

Labai reti: uždaro kampo glaukoma, ragenos opos

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Nedažni: dermatitas

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Nedažni: veido raumenų silpnumas

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Nedažni: nuovargis

Spazminė kreivakaklystė (torticollis)

Vartojant Xeomin buvo paminėti šie nepageidaujami poveikiai:

Nervų sistemos sutrikimai

Nedažni: galvos skausmas, tremoras

Akies sutrikimai

Nedažni: akies skausmas

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Nedažni: disfonija

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: disfagija

Nedažni: viduriavimas, burnos sausumas, vėmimas, kolitas

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Nedažni: odos bėrimas, eritema, niežėjimas, padidėjęs prakaitavimas

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni: Raumenų silpnumas, nugaros skausmas
Nedažni: kaulų, raumenų skausmas

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Nedažni: astenija, injekcijos vietos uždegimas, injekcijos vietos jautrumas

Toliau pateikti nepageidaujami poveikiai ir atitinkamai jų dažniai yra paminėti klinikiniuose tyrimuose vartojant lyginamąjį preparatą, kurio sudėtyje yra įprastas A tipo botulino toksino kompleksas, vartotas klinikiniuose tyrimuose greta Xeomin. Yra įmanoma, kad šie nepageidaujami poveikiai taip gali atsirasti vartojant Xeomin.

Nervų sistemos sutrikimai

Dažni: galvos svaigimas, tirpimo pojūtis, mieguistumas

Akies sutrikimai

Nedažni: diplopija, ptozė

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Dažni: rinitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija
Nedažni: dusulys, balso pakitimas

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: pykinimas, burnos sausumas

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni: odos opos

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni: sustingimas, padidėjęs tonusas

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Labai dažni: skausmas, vietinis silpnumas
Dažni: bendras silpnumas, gripo simptomai, bendras negalavimas
Nedažni: karščiavimas

Spazminės kreivakaklystės gydymo metu gali atsirasti įvairaus sunkumo disfagija su galima aspiracijos rizika, dėl ko gali reikėti medicininės intervencijos. Disfagija gali užsitęsti iki dviejų-trijų savaičių po injekcijos, tačiau buvo paminėtas vienas atvejis, kai tai užtruko iki 5 mėnesių. Disfagija atsiranda priklausomai nuo dozės. Klinikinių tyrimų metu skiriant A tipo botulino toksino kompleksą buvo nustatyta, kad disfagija atsiranda rečiau esant dozėms mažesnėms nei 200 V per vieną gydymo seansą.

Bendri

Toliau pateikta papildoma informacija yra paremta publikacijomis apie įprastus preparatus, kurių sudėtyje yra A tipo botulino toksino komplekso.

Yra duomenų apie labai retus nepageidaujamus poveikius susijusius su tolimu botulino toksino išplitimu iš injekcijos vietos (stipriai išreikštas raumenų silpnumas, disfagija, aspiracinis pneumonitas, kuris tam tikrais atvejais gali būti mirtinas) (žr.: 4.8 skyrių).

Disfagija buvo paminėta po injekcijos į sritis kitas nei kaklo raumenynas.

Retai buvo paminėti nepageidaujami poveikiai susiję su širdies ir kraujagyslių sistema, tokie kaip aritmija ir miokardo infarktas, kai kurie su letalia išėjimu. Lieka neaišku, ar šios mirtys

buvo indukuotos įprastų preparatų, kurių sudėtyje yra A tipo botulino toksino, arba sukeltos esančios širdies kraujagyslių sistemos ligos.

Buvo paminėtas periferinės neuropatijos atvejis pacientui vyrui po 4 įprasto preparato, kurio sudėtyje yra A tipo botulino toksino, injekcijų seansų (kaklo ir nugaros spazmai ir stiprus skausmas) per 11 savaitių periodą.

Pacientei moteriai išsivystė brachialinė pleksopatija po dviejų dienų po įprasto preparato, kurio sudėtyje yra A tipo botulino toksino, injekcijos gydant kaklo distoniją. Tai atsistatė per penkis mėnesius.

Daugiaformė eritema, dilgėlinė, į psoriazę panašus bėrimas, niežėjimas ir alerginės reakcijos buvo aprašytos vartojant įprastą preparatą, kurio sudėtyje yra A tipo botulino toksino, tačiau priežastinis ryšys išlieka neaiškus.

Po įprasto preparato, kurio sudėtyje yra A tipo botulino toksino, injekcijos EMG buvo nustatomas padidėjęs drebinimas kai kuriuose tolimesniuose raumenyse, kuris nebuvo susijęs su raumens silpnumu arba kitų tipų elektrofiziologiniais sutrikimais.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo simptomai

Per didelės A tipo botulino toksino dozės gali sąlygoti išreikštą neuroraumeninį paralyžių toliau nuo injekcijos vietos. Perdozavimo simptomai stebimi ne iš karto po injekcijos ir gali būti bendras silpnumas, ptozė, diplopija, rijimo ir kalbos sutrikimai ar kvėpavimo raumenų paralyžius, sąlygojantis aspiracinę pneumoniją.

Priemonės perdozavimo atveju

Perdozavimo atveju pacientas turi būti stebimas keletą dienų. Jei atsiranda apsinuodijimo požymiai, būtina hospitalizacija taikant bendras palaikomojo gydymo priemones. Intubacija ir dirbtinė plaučių ventiliacija gali būti reikalinga kol atsistatys kvėpavimo raumenų paralyžius.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: Periferiniai miorelaksantai, ATC kodas: M03AX01

A tipo botulino neurotoksinas blokuoja cholinerginį perdavimą nervo-raumens jungtyje slopindamas acetilcholino išsiskyrimą. Nervo-raumens jungties nervų galūnėlės neatsako į nervų impulsus ir neišsiskiria neuromediatorius (cheminė denervacija). Impulso perdavimo atsikūrimas yra dėka naujų nervų galūnelių ir motorinių plokštelių susiformavimo.

A tipo botulino neurotoksino veikimo mechanizmas, kuriuo jis veikia cholinergines nervų galūnėles gali būti aprašomas trijų etapų procesu:

- a) Prisijungimas prie cholinerginių nervinių galūnelių
- b) patekimas arba įsiskverbimas į nervinę galūnelę ir
- c) acetilcholino atsipalaidavimo slopinimas apnuodijant nervinę galūnelę ląstelės viduje.

A tipo botulino neurotoksino sunkioji grandinė prisijungia labai specifiskai ir dideliu afinitetu prie receptorių, randamų tik cholinerginėse galūnėlėse. Po neurotoksino patekimo į vidų lengvoji grandinė labai specifiskai pažeidžia baltymą taikinį (SNAP 25), kuris yra būtinas acetilcholino atsipalaidavimui.

Atsistatymas po injekcijos dažniausiai užtrunka apie 3-4 mėnesius, kol atauga nervinė galūnelė ir iš naujo prisijungia prie plokštelės.

5.2 Farmakokinetinės savybės

a) Bendros veikliosios medžiagos charakteristikos:

Klasikiniai kinetikos ir pasiskirstymo tyrimai negali būti atliekami su A tipo botulino neurotoksinu, kadangi veiklioji medžiaga yra taikoma labai mažais kiekiais (pikogramais vienoje injekcijoje) ir dėl to kad ji labai greitai ir negrįžtamai prisijungia prie cholinerginių nervinių galūnėlių.

Natūralus botulino toksinas yra didelio molekulinio svorio kompleksas, kurį greta neurotoksino (150 kD) sudaro kiti netoksiniai baltymai, kaip hemagliutininai ir nehemagliutininai. Priešingai įprastiems preparatams, kurių sudėtyje yra A tipo botulino toksino kompleksas, Xeomin sudėtyje yra grynas (150 kD) neurotoksinas, be kompleksą sudarančių baltymų.

Po injekcijos į raumenį A tipo botulino neurotoksinas, kaip ir kiti jo dydžio baltymai, dalyvauja retrogradiniame aksoniniame transporte. Tačiau veiklaus A tipo botulino neurotoksino retrogradinio transsinapsinio patekimo į centrinę nervų sistemą nebuvo stebima.

Prie receptorių prisijungęs A tipo botulino neurotoksinas į nervinę galūnę patenka endocitozės būdu prieš pasiekdamas savo taikinį (SNAP 25) ir po to suyra ląstelės viduje. Laisvai cirkuliuojančios A tipo botulino neurotoksino molekulės, kurios neprisijungė prie presinapsinių cholinerginių nervinių receptorių, bus fagocituojamos arba pinocituojamos ir suirs kaip ir bet kurie kiti laisvai cirkuliuojantys baltymai.

b) Veikliosios medžiagos pasiskirstymas pacientams:

Žmonių farmakokinetikos tyrimai su Xeomin nebuvo atlikti dėl aukščiau paminėtų priežasčių.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai farmakologijos tyrimų duomenimis, specifinio pavojaus žmogui preparatas nekelia.

Rezultatai iš kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų, atliktų su Xeomin, buvo daugiausia susiję su farmakodinaminiu poveikiu.

Nebuvo stebėta jokio vietinio netoleravimo. Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai su Xeomin, atlikti triušiams neparodė nepageidaujamo poveikio patinų ar patelių vaisingumui bei neparodė tiesioginio poveikio vaisiaus vystymuisi. Tačiau Xeomin skyrimas vaikingai patelei toksinėmis dozėmis kas savaitę ar kas dvi savaites padidino abortų skaičių prenataliniuose toksinio poveikio tyrimuose triušiams. Nuolatinis sisteminis poveikis vaikingoms patelėms jautrios organogenezės fazės (nežinoma) metu, teratogeninio poveikio nustatyti negalima.

Su Xeomin genotoksinio poveikio, kancerogeninio poveikio bei pre- ir postnatalinio vystymosi tyrimų nebuvo atlikta

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Žmogaus albuminas
Sacharozė

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas buteliukas: 3 metai

Paruoštas tirpalas: Cheminis ir fizinis stabilumas buvo stebėtas 24 valandas esant 2 – 8 °C temperatūrai. Mikrobiologiniu požiūriu, atidarius, preparatas turi būti sunaudojamas iš karto.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Neatidarytas buteliukas: Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Dėl paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygų žiūrėkite 6.3 skyrių.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Buteliukas (I tipo stiklas) su guminiu kamščiu (bromobutilo guma) ir pažeidimui atspariu sandarikliu (aliuminis) pakuotėse po 1 (vienas pakuotėje), 2, 3 arba 6 buteliukus (daug pakuotėje). Taip pat galima klinikinė pakuotė po 6 buteliukus.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Xeomin prieš vartojimą yra ištirpinamas su steriliu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekciniu tirpalu be konservantų. Ištirpinimas ir praskiedimas turi būti atliekami laikantis geros praktikos, ypatingai aseptikos atžvilgiu.

Labai gerai atlikti buteliuko turinio tirpinimą ir švirkšto paruošimą virš plastiku dengtų popierinių rankšluosčių, kad būtų surenkamas bet koks išsipylusio preparato kiekis. Tinkamas kiekis tirpiklio (žr. skiedimo lentelę) yra pritraukiama į švirkštą. Prieš įvedant adatą atvira buteliuko guminio kamščio dalis nuvaloma su alkoholiu (70%). Tirpiklis turi būti švelniai švirkščiamas į buteliuką. Buteliukas turi būti išmetamas, jei vakuumas netraukia tirpiklio į buteliuką. Po paruošimo Xeomin yra skaidrus, bespalvis tirpalas, be nuosėdų.

Xeomin negali būti vartojamas, jei paruoštas tirpalas (paruoštame, kaip nurodyta aukščiau) yra susidrumstęs ar jame yra nuosėdų.

Rekomenduojami praskiedimai pateikiami šioje lentelėje:

Tirpiklis (natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekcinis tirpalas)	Paruošta dozė vienetais / 0,1 ml
0,5 ml	20,0 V
1,0 ml	10,0 V
2,0 ml	5,0 V
4,0 ml	2,5 V
8,0 ml	1,25 V

Bet koks injekcinio tirpalo kiekis, laikytas ilgiau nei 24 valandos, bei bet koks nesunaudoto injekcinio tirpalo kiekis turi būti išmetami.

Dėl saugaus šalinimo nesunaudotų buteliukų turinys turi būti praskiedžiamas su nedideliu kiekiu vandens ir autoklavuojama. Bet kokie naudoti buteliukai, švirkštai, išsiliejęs tirpalas ir pan., turi būti autoklavuojama ir bet koks likęs Xeomin kiekis inaktyvuojamas, naudojant praskiestą natrio hidroksido tirpalą (0,1 N NaOH).

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

[Pildyti savo šalies kalba]

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

[Pildyti savo šalies kalba]

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

[Pildyti savo šalies kalba]

ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**VIENO VIENETO PAKUOTĖS DĖŽUTĖ (1 BUTELIUKAS)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xeomin100 LD₅₀ vienetų milteliai injekciniam tirpalui
A tipo Clostridium Botulinum neurotoksinas (150 kD), be kompleksus sudarančių baltymų

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 buteliuke yra 100 LD₅₀ vienetų A tipo Clostridium Botulinum neurotoksino (150 kD), be kompleksus sudarančių baltymų.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Žmogaus albuminas, sacharozė

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui
1 buteliukas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti į raumenis.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki: MMMM/mm

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Po paruošimo vaistinį preparatą galima laikyti ne ilgiau kaip 24 valandas 2°C - 8°C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Dėl saugaus šalinimo nesunaudotų buteliukų turinys turi būti praskiedžiamas su nedideliu kiekiu vandens ir tada sterilizuojamas dideliame slėgyje. Bet kokie naudoti buteliukai, švirkštai, išsiliejęs tirpalas ir pan., turi būti autoklavuojama ir bet koks likęs Xeomin kiekis inaktyvuojamas, naudojant praskiestą natrio hidroksido tirpalą (0,1 N NaOH).

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

[Pildyti savo šalies kalba]

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

[Pildyti savo šalies kalba]

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ 1 BUTELIUKUI, KAI TAI YRA KELIŲ DĖŽUČIŲ PAKUOTĖS DALIS SU 2, 3, 6 BUTELIUKAIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xeomin 100 LD₅₀ vienetų milteliai injekciniam tirpalui
A tipo Clostridium Botulinum neurotoksinas (150 kD), be kompleksus sudarančių baltymų

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 buteliuke yra 100 LD₅₀ vienetų A tipo Clostridium Botulinum neurotoksino (150 kD), be kompleksus sudarančių baltymų.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Žmogaus albuminas, sacharozė

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui
1 buteliukas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti į raumenis.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki: MMMM/mm

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Po paruošimo vaistinį preparatą galima laikyti ne ilgiau kaip 24 valandas 2°C - 8°C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Dėl saugaus šalinimo nesunaudotų buteliukų turinys turi būti praskiedžiamas su nedideliu kiekiu vandens ir sterilizuojama dideliame slėgyje. Bet kokie naudoti buteliukai, švirkštai, išsiliejęs tirpalas ir pan., turi būti autoklavuojama ir bet koks likęs Xeomin kiekis inaktyvuojamas, naudojant praskiestą natrio hidroksido tirpalą (0,1 N NaOH).

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS
--

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS
--

[Pildyti savo šalies kalba]

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

[Pildyti savo šalies kalba]

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ 1 BUTELIUKUI, KAI TAI YRA KLINIKINĖS PAKUOTĖS DALIS SU 6 BUTELIUKAIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xeomin100 LD₅₀ vienetų milteliai injekciniam tirpalui
A tipo Clostridium Botulinum neurotoksinas (150 kD), be kompleksus sudarančių baltymų

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 buteliuke yra 100 LD₅₀ vienetų A tipo Clostridium Botulinum neurotoksino (150 kD), be kompleksus sudarančių baltymų.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Žmogaus albuminas, sacharozė

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui
1 buteliukas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti į raumenis.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki: MMMM/mm

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Po paruošimo: preparatas gali būti saugomas ne ilgiau kaip 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Dėl saugaus šalinimo nesunaudotų buteliukų turinys turi būti praskiedžiamas su nedideliu kiekiu vandens ir autoklavuojama. Bet kokie naudoti buteliukai, švirkštai, išsiliejęs tirpalas ir pan., turi būti autoklavuojama ir bet koks likęs Xeomin kiekis inaktyvuojamas, naudojant praskiestą natrio hidroksido tirpalą (0,1 N NaOH).

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS
--

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS
--

[Pildyti savo šalies kalba]

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

[Pildyti savo šalies kalba]

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KELIŲ VIENETŲ PAKUOTĖS DĖŽUTĖ SU 2, 3, 6 BUTELIUKAIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xeomin 100 LD₅₀ vienetų milteliai injekciniam tirpalui
A tipo Clostridium Botulinum neurotoksinas (150 kD), be kompleksus sudarančių baltymų

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 buteliuke yra 100 LD₅₀ vienetų A tipo Clostridium Botulinum neurotoksino (150 kD), be kompleksus sudarančių baltymų.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Žmogaus albuminas, sacharozė

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui
2 buteliukai
3 buteliukai
6 buteliukai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti į raumenis.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki: MMMM/mm

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Po paruošimo: preparatas gali būti saugomas ne ilgiau kaip 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Dėl saugaus šalinimo nesunaudotų buteliukų turinys turi būti praskiedžiamas su nedideliu kiekiu vandens ir sterilizuojama dideliame slėgyje. Bet kokie naudoti buteliukai, švirkštai, išsiliejęs tirpalas ir pan., turi būti autoklavuojama ir bet koks likęs Xeomin kiekis inaktyvuojamas, naudojant praskiestą natrio hidroksido tirpalą (0,1 N NaOH).

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS
--

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS
--

[Pildyti savo šalies kalba]

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

[Pildyti savo šalies kalba]

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KLINIKINĖS PAKUOTĖS DĖŽUTĖ SU 6 BUTELIUKAIS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xeomin 100 LD₅₀ vienetų milteliai injekciniam tirpalui
A tipo Clostridium Botulinum neurotoksinas (150 kD), be kompleksus sudarančių baltymų

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 buteliuke yra 100 LD₅₀ vienetų A tipo Clostridium Botulinum neurotoksino (150 kD), be kompleksus sudarančių baltymų.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Žmogaus albuminas, sacharozė

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui
6 buteliukai
Klinikinė pakuotė. Naudojimui tik ligoninėse.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti į raumenis.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki: MMMM/mm

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Po paruošimo: preparatas gali būti saugomas ne ilgiau kaip 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Dėl saugaus šalinimo nesunaudotų buteliukų turinys turi būti praskiedžiamas su nedideliu kiekiu vandens ir sterilizuojama dideliame slėgyje. Bet kokie naudoti buteliukai, švirkštai, išsiliejęs tirpalas ir pan., turi būti autoklavuojama ir bet koks likęs Xeomin kiekis inaktyvuojamas, naudojant praskiestą natrio hidroksido tirpalą (0,1 N NaOH).

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS
--

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS
--

[Pildyti savo šalies kalba]

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

[Pildyti savo šalies kalba]

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Xeomin100 LD₅₀ vienetų milteliai injekciniam tirpalui

A tipo Clostridium Botulinum neurotoksinas (150 kD), be kompleksus sudarančių baltymų

Vartoti į raumenis.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš pradėdami vartoti vaistą, atidžiai perskaitykite informacinį lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP: MMMM/mm

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

100 LD₅₀ vienetų

6. KITA

PAKUOTĖS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Xeomin100 LD₅₀ vienetų milteliai injekciniam tirpalui

A tipo Clostridium Botulinum neurotoksinas (150 kD), be kompleksus sudarančių baltymų

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys

1. Kas yra Xeomin ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Xeomin
3. Kaip vartoti Xeomin
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Xeomin
6. Kita informacija

1. KAS YRA XEOMIN IR KAM JIS VARTOJAMAS

Xeomin yra vaistas atpalaiduojantis raumenis.

Xeomin yra vartojamas šių būklių gydymui suaugusiems:

- vokų spazmo (blefarospazmo)
- rotacinės formos kaklo distonijos (spazminė kreivakaklystė)

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT XEOMIN

Xeomin vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) A tipo botulino neurotoksinui arba bet kuriai pagalbinei Xeomin medžiagai (žr. 6 skyrių „Kita informacija“)
- jeigu sergate bendrais raumenų aktyvumo sutrikimais (pvz., sunkioji miastenija, Lambert-Eaton sindromas)
- jei injekcijos vietoje yra infekcija.

Specialių atsargumo priemonių reikia

Pasakykite savo gydytojui

- jei jums yra bet kokio tipo kraujavimo sutrikimas
- jei vartojate vaistus, skirtus krešėjimo mažinimui (gydymas antikoaguliantais)
- jei jūsų raumenys, kur jums bus leidžiama injekcija yra ryškiai nusilpę ar sumažėjusi jų masė
- jei sergate amiotrofine lateraline skleroze. Dėl šios ligos mažėja raumeninio audinio
- jei sergate liga, kurios metu sutrinka nervinio impulso perdavimas į skeleto raumenis (periferinė neuromuskulinė disfunkcija)
- jei turite ar turėjote rijimo sunkumų

Esant kartotinoms Xeomin injekcijoms, preparato terapinis poveikis gali kisti. Galimos padidėjimo ar sumažėjimo priežastys yra:

- skirtingai jūsų gydytojo paruošiamas vaistinis preparatas
- skirtingi gydymo intervalai
- injekcijos į kitą raumenį
- labai svyruojantis veikliosios Xeomin medžiagos poveikis
- atsako nebuvimas/gydymo nesėkmė gydymo eigoje.

Jei ilgą laiką buvote fiziškai neaktyvus, po Xeomin injekcijos turite palaipsniui pradėti fizinį aktyvumą.

Jei atsiranda rijimo sunkumai, kalbos ar kvėpavimo sutrikimai, nedelsiant kreipkitės į skubios medicininės pagalbos tarnybas arba paprašykite artimųjų, kad tai padarytų (žr. 4 skyrių).

Xeomin vartojimas vaikams ir paaugliams dar neištirtas, dėl to šio vaistinio preparato vaikams vartoti nerekomenduojama.

Akies voko spazmas (blefarospazmas)

Prašome prieš gydymą išpėti gydytoją, jeigu jums:

- anksčiau buvo atlikta akių operacija. Jūsų gydytojas ims būtinų atsargumo priemonių.
- yra rizika, kad gali vystytis liga, vadinama uždaro kampo glaukoma. Dėl šios ligos gali padidėti vidinis akies slėgis, kuris gali pažeisti jūsų regos nervą. Jūsų gydytojas žinos ar jums yra ši rizika.

Gydymo metu, voko minkštuosiuose audiniuose gali atsirasti mažų kraujosruvų. Jūsų gydytojas tai gali sumažinti palaikydamas lengvai paspaudęs injekcijos vietoje.

Paskyrus jums Xeomin injekcijas į akies raumenį, gali suretėti jūsų mirksėjimo dažnis. Dėl to, skaidrioji akies dalis (ragena) gali būti atvira pernelyg ilgą laiką. Tai gali sąlygoti paviršiaus pažeidimą ir uždegimą (ragenos išopėjimas). Tai gali atsirasti dažniau, jei jums yra veidinio nervo sutrikimų.

Spazminė kreivakaklystė

Suleidus vaisto gali atsirasti nuo lengvų iki sunkių rijimo sutrikimų. Tai gali sukelti sunkumų kvėpuojant, taip pat padidėja pašalinių medžiagų ar skysčių įkvėpimo pavojus. Svetimkūniai jūsų plaučiuose gali sukelti uždegimą ar infekciją (pneumoniją). Jūsų gydytojas paskirs specialų medicininį gydymą jei tokio prireiktų (pvz.: dirbtinio maitinimo rūšį).

Rijimo sunkumai gali užsitęsti iki dviejų-trijų savaičių po injekcijos vienam pacientui, tačiau yra žinoma, kai tai užtruko iki 5 mėnesių.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Teoriškai Xeomin poveikį gali stiprinti:

- aminoglikozidų grupės antibiotikai
- vaistiniai preparatai, sąveikaujantys su impulso perdavimu iš nervo į raumenis, pvz., tabokurarino tipo miorelaksantai, kurie atpalaiduoja raumenis.

Dėl to Xeomin vartojimas su aminoglikozidais ir spektinomycinu reikalauja ypatingo atsargumo. Tai taip pat svarbu su vaistiniais preparatais, kurie atpalaiduoja raumenis. Jūsų gydytojas gali sumažinti pradinę relaksantų dozę arba vietoje ilgesnio poveikio medžiagų paskirti vidutinės veikimo trukmės medžiagas.

Teoriškai Xeomin poveikį gali silpninti:

- Tam tikri antimaliariniai / antireumatiniai vaistai (4-aminochinolonai).

Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Jei jūs esate nesčia, Xeomin vartoti negalima, nebent jei Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad tai neabejotinai būtina ir jei galima nauda yra didesnė už riziką.

Nėra žinoma, ar veiklioji Xeomin medžiaga patenka į motinos pieną. Dėl to Xeomin vartojimas žindymo metu nerekomenduojamas.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Dėl Jūsų ligos pobūdžio, gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus gali būti sumažėjęs. Kai kurie gydomieji ir (arba) šalutiniai Xeomin poveikiai gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Dėl to turėtumėte vengti vairuoti ir valdyti mechanizmus, kol gebėjimai visiškai atsistatys.

3. KAIP VARTOTI XEOMIN

Xeomin gali skirti tik sveikatos priežiūros specialistai, patyrę botulino toksino skyrimą.

Ištirpintas Xeomin yra skirtas švirkšti į raumenis.

Optimali dozė ir injekcijos vietų skaičius gydomame raumenyje turi būti nustatomas gydytojo individualiai Jums. Pradinio gydymo su Xeomin rezultatai turi būti įvertinami ir dozė koreguojama, kol bus pasiekiamas norimas gydomasis poveikis.

Jei jaučiate, kad Xeomin poveikis yra per silpnas arba per stiprus, kreipkitės į savo gydytoją. Tais atvejais, kai jokio gydymo poveikio nestebima, turi būti svarstomas alternatyvus gydymas.

Paskyrus A tipo botulino toksino preparatą, jūsų organizme gali atsirasti antikūnų. Antikūnai gali mažinti vaisto gydomąjį poveikį.

Akies voko spazmas (blefarospazmas)

Dažniausiai, pirmo poveikio pradžia yra stebima po keturių dienų po injekcijos. Kiekvieno gydymo poveikis dažniausiai tęsiasi apie 3-4 mėnesius, tačiau jis gali užtrukti ir ryškiai ilgiau ar trumpiau. Jei reikalinga, gydymas gali būti pakartotas.

Dažniausiai nėra jokios papildomos naudos gydant dažniau nei kas tris mėnesius.

Spazminė kreivakaklystė

Dažniausiai, pirmo poveikio pradžia yra stebima po septynių dienų po injekcijos. Kiekvieno gydymo poveikis dažniausiai tęsiasi apie 3-4 mėnesius, tačiau jis gali užtrukti ir ryškiai ilgiau ar trumpiau. Laiko periodas tarp kiekvieno gydymo seanso turi būti mažiausiai 10 savaičių.

Pavartojus per didelę Xeomin dozę

Perdozavimo simptomai

Perdozavimo simptomai iš karto po injekcijos gali būti dar nestebimi ir jie yra bendras silpnumas, akies voko užkirtimas, dvejinimasis, rijimo ir kalbos sutrikimai bei pneumonija.

Priemonės perdozavimo atveju:

Jei pastebite perdozavimo simptomus, nedelsiant kreipkitės į skubios medicininės pagalbos tarnybą arba paprašykite tai padaryti savo artimųjų, kad būtumėte nuvežtas į ligoninę. Gali būti reikalinga medicininė priežiūra bei dirbtinė plaučių ventiliacija keletą dienų.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Xeomin kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Šalutiniai poveikiai gali atsirasti dėl ne vietoje atliktų Xeomin injekcijų, taip laikinai paralyžiuojant greta esančius raumenis. Didelės dozės gali sukelti raumenų paralyžių toliau nuo injekcijos vietos. Dažniausiai šalutiniai poveikiai yra stebimi per pirmą savaitę po gydymo ir yra laikini. Jie gali būti apriboti sritimi aplink injekcijos vietą (pvz., vietinis skausmas, jautrumas injekcijos vietoje ir kraujosruva injekcijos vietoje).

Jei atsiranda rijimo sunkumai, kalbos ar kvėpavimo sutrikimai, nedelsiant kreipkitės į skubios medicininės pagalbos tarnybas arba paprašykite artimųjų, kad tai padarytų.

Kaip ir su bet kuriuo vaistu, vartojant Xeomin gali atsirasti alerginė reakcija. Alerginė reakcija gali sukelti bet kurį iš šių simptomų:

- kvėpavimo sunkumas
- rankų, pėdų, čiurnų, veido, lūpų, burnos ar ryklės tinimas.

Jei atsirastų bet kuris iš šių simptomų, nedelsiant kreipkitės į savo gydytoją ar pirmosios pagalbos skyrių artimiausioje ligoninėje.

Toliau pateikti šalutinių poveikių galimybės apibrėžimai bei dažniai, naudojami suskirstant šalutinius poveikius.

<i>labai dažni</i>	daugiau nei 1 iš 10 gydytų pacientų
<i>dažni</i>	mažiau nei 1 iš 10, bet daugiau nei 1 iš 100 gydytų pacientų
<i>nedažni</i>	mažiau nei 1 iš 100, bet daugiau nei 1 iš 1 000 gydytų pacientų
<i>reti</i>	mažiau nei 1 iš 1 000, bet daugiau nei 1 iš 10 000 gydytų pacientų
<i>labai reti</i>	mažiau nei 1 iš 10 000 gydytų pacientų, įskaitant pavienius atvejus

Akies voko spazmas (blefarospazmas)

Vartojant Xeomin buvo paminėti šie šalutiniai poveikiai:

Dažni: akies voko nukritimas (ptozė), akių sausumas

Nedažni: raumenų silpnumas, adatų badymo pojūtis (parestezija), galvos skausmas, junginės uždegimas (konjunktyvitas), burnos sausumas, odos bėrimas, sužeidimas

Toliau pateikti šalutiniai poveikiai yra paminėti klinikiniuose tyrimuose vartojant lyginamąjį preparatą, kurio sudėtyje yra įprastas A tipo botulino toksino kompleksas, vartotas klinikiniuose tyrimuose greta Xeomin. Yra įmanoma, kad šie šalutiniai poveikiai taip gali atsirasti vartojant Xeomin.

Dažni:	tam tikra ragenos uždegimo forma (paviršinis taškinis keratitas), negalėjimas užmerkti akies (lagoftalmas), akies sudirginimas, šviesos baimė (fotofobija), ašarojimas
Nedažni:	veido paralyžius, veido raumenų silpnumas, ragenos uždegimas (keratitas), išsivertęs voko kraštas (ektropionas), dvejinimasis, įkritęs voko kraštas (entropionas), regėjimo sutrikimas, regėjimo aštrumo sumažėjimas, galvos svaigimas, uždegiminė odos reakcija (dermatitas), nuovargis
Reti:	akies voko tinimas
Labai reti:	regos nervo liga, dažniausiai susijusi su padidėjusiu spaudimu akyje (uždaro kampo glaukoma), ragenos opos

Spazminė kreivakaklystė

Vartojant Xeomin buvo paminėti šie šalutiniai poveikiai:

Dažni:	rijimo sunkumas (disfagija), raumenų silpnumas, nugaros skausmas
Nedažni:	kalbos sutrikimas (disfonija), silpnumas (astenija), raumenų skausmas (mialgija), galvos skausmas, drebulys, akies skausmas, viduriavimas, burnos sausumas, vėmimas, storosios žarnos uždegimas (kolitas), odos bėrimas, odos paraudimas (eritema), niežėjimas, padidėjęs prakaitavimas, kaulų skausmas, injekcijos vietos uždegimas, injekcijos vietos jautrumas

Toliau pateikti šalutiniai poveikiai yra paminėti klinikiniuose tyrimuose vartojant lyginamąjį preparatą, kurio sudėtyje yra įprastas A tipo botulino toksino kompleksas, vartotas klinikiniuose tyrimuose greta Xeomin. Yra įmanoma, kad šie šalutiniai poveikiai taip gali atsirasti vartojant Xeomin.

Labai dažni:	skausmas, vietinis silpnumas
Dažni:	bendras silpnumas, gripo simptomai, bendras negalavimas, svaigulys, tirpimo pojūtis, mieguistumas, nosies uždegimas (rinitas), viršutinių kvėpavimo takų infekcija, pykinimas, burnos sausumas, odos opos, raumenų sąstingis, padidėjęs raumenų tonusas
Nedažni:	kvėpavimo sunkumai (dusulys), dvejinimasis, akies voko nukritimas (ptozė), balso pakitimas, karščiavimas

Spazminės kreivakaklystės gydymo metu gali atsirasti įvairaus sunkumo rijimo sunkumo su galima svetimkūnių įkvėpimo rizika, dėl ko gali reikėti medicininės intervencijos. Rijimo sunkumas gali užsitęsti iki dviejų-trijų savaičių po injekcijos, tačiau buvo paminėtas vienas atvejis, kai tai užtruko iki 5 mėnesių. Rijimo sunkumas atsiranda priklausomai nuo dozės. Klinikinių tyrimų metu skiriant A tipo botulino toksino kompleksą buvo nustatyta, kad rijimo sunkumas atsiranda rečiau skiriant mažas dozes.

Bendri

Toliau pateikta papildoma informacija yra paremta publikacijomis apie įprastus preparatus, kurių sudėtyje yra A tipo botulino toksino kompleksas.

Yra duomenų apie retus nepageidaujamus poveikius, susijusius su tolimu toksino išplitimu iš injekcijos vietos (ryškus raumenų silpnumas, sunkumas ryjant, plaučių infekcija ar uždegimas dėl svetimkūnių įkvėpimo (aspiracinis pneumonitas), kuris tam tikrais atvejais gali būti mirtinas.

Buvo paminėti šalutiniai poveikiai susiję su širdies ir kraujagyslių sistema, tokie kaip nereguliarus širdies dažnis ir širdies priepuolis (infarktas), kai kurie baigėsi mirtimi. Lieka neaišku, ar šios mirtys

buvo sukeltos įprastų preparatų, kurių sudėtyje yra A tipo botulino toksino, ar sukeltos esančios širdies kraujagyslių sistemos ligos.

Buvo gauti reti pranešimai apie sunkias alergines (anafilaksines) reakcijas po įprastų preparatų, kurių sudėtyje yra A tipo botulino toksino komplekso.

Buvo paminėtas periferinės neuropatijos atvejis pacientui vyrui po įprasto preparato, kurio sudėtyje yra A tipo botulino toksino, 4 injekcijų seansų (kaklo ir nugaros spazmai ir stiprus skausmas) per 11 savaitių periodą.

Pacientei moteriai išsivystė nervo, inervuojančio ranką, pažeidimas (brachialinė pleksopatija) po dviejų dienų po įprasto preparato, kurio sudėtyje yra A tipo botulino toksino, injekcijos gydant kaklo distoniją. Pažeidimas išnyko per penkis mėnesius.

Įvairios formos odos bėrimas (daugiaformė eritema, dilgėlinė, į psoriazę panašus bėrimas), niežėjimas ir alerginės reakcijos buvo aprašytos vartojant įprastą preparatą, kurio sudėtyje yra A tipo botulino toksino, tačiau priežastinis ryšys išlieka neaiškus.

Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje neminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI XEOMIN

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Xeomin vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės to mėnesio dienos.

Neatidarytas buteliukas: Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Paruoštas tirpalas: Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Prieš paskiriant, jūsų gydytojas paruoš šį vaistą su fiziologiniu tirpalu. Šis paruoštas tirpalas gali būti laikomas 24 valandas esant 2 °C – 8 °C temperatūrai. Nežiūrint to, preparatas turi būti sunaudojamas iš karto.

Jūsų gydytojas negali skirti Xeomin, jei buteliuke, ištirpinus preparatą pagal instrukcijas, yra susidrumstęs ar jame yra nuosėdų.

6. KITA INFORMACIJA

Xeomin sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra A tipo Clostridium Botulinum neurotoksinas (150 kD), be kompleksus sudarančių baltymų

1 buteliuke yra 100 LD₅₀ vienetų* A tipo Clostridium Botulinum neurotoksino (150 kD), be kompleksus sudarančių baltymų. Vienas LD₅₀ vienetas atitinka letalios dozės medianą (LD₅₀), kai paruoštas preparatas yra sušvirkščiamas į pelės pilvaplėvę esant nustatytoms sąlygoms. Dėl skirtumų LD₅₀ tyrime, šie vienetai yra specifiniai Xeomin ir negali būti taikomi kitiems botulino toksino preparatams.
- Pagalbinės medžiagos yra: žmogaus albuminas, sacharozė

Xeomin išvaizda ir kiekis pakuotėje

Xeomin yra tiekiamas kaip milteliai injekciniam tirpalui. Milteliai yra balti. Po tirpinimo Xeomin yra skaidrus, bespalvis tirpalas, be nuosėdų.

Pakuotės dydžiai: 1 (vienas pakuotėje), 2, 3 ar 6 buteliukai (daug pakuotėje). Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

Gamintojas

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
Vokietija
Tel.: +49-69/15 03-1
Faksas: +49-69/15 03-200

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Žemiau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Xeomin dozės sumažėjimas ar padidėjimas yra galimas skiriant mažesnę ar didesnę injekcijos tūrį. Kuo mažesnis injekcijos tūris, tuo mažesnis spaudimo jausmas ir mažesnis A tipo botulino neurotoksino pasiskirstymas injekuojame raumenyje. Tai naudinga sumažinant poveikį šalia esantiems raumenims, kai švirkščiamas į mažas raumenų grupes.

Xeomin prieš vartojimą yra ištirpinamas su steriliu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekciniu tirpalu be konservantų.

Labai gerai atlikti buteliuko turinio tirpinimą ir švirkšto paruošimą virš plastiku dengtų popierinių rankšluosčių, kad būtų surenkamas bet koks išsipylusio preparato kiekis. Tinkamas kiekis tirpiklio (žr. skiedimo lentelę) yra pritraukiamas į švirkštą. Prieš įvedant adatą atvira buteliuko guminio kamščio dalis nuvaloma su alkoholiu (70%). Tirpiklis turi būti švelniai švirkščiamas į buteliuką. Buteliukas turi būti išmetamas, jei vakuumas netraukia tirpiklio į buteliuką. Po paruošimo Xeomin yra skaidrus, bespalvis tirpalas, be nuosėdų.

Rekomenduojami praskiedimai pateikiami šioje lentelėje:

Tirpiklis (natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekcinis tirpalas)	Paruošta dozė vienetais / 0,1 ml
0,5 ml	20,0 V
1,0 ml	10,0 V
2,0 ml	5,0 V
4,0 ml	2,5 V
8,0 ml	1,25 V

Specialūs reikalavimai atliekoms naikinti

Bet koks injekcinio tirpalo kiekis, laikytas ilgiau nei 24 valandos, bei bet koks nesunaudoto injekcinio tirpalo kiekis turi būti išmetami.

Dėl saugaus šalinimo reikia ištirpin bet kokį nesunaudotą buteliukų turinį su nedideliu kiekiu vandens ir sterilizuos esant aukštam slėgiui (autoklave). Bet kokie naudoti buteliukai, švirkštai, išsiliejęs tirpalas ir pan., turi būti sterilizuojami aukštame slėgyje ir bet koks likęs Xeomin kiekis inaktyvuojamas, naudojant praskiestą natrio hidroksido tirpalą (0,1 N NaOH).