

## **ANNESS I**

**LISTA TA' L-ISMIJET, GHAMLA FARMAĊEWTIKA, QAWWA TAL-PRODOTT  
MEDIĊINALI, MNEJN JINGHATA, SIDIEN TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-  
KUMMERĊ TA' L-APPLIKANT F' L-ISTATI MEMBRI**

| <u>Stat Membru</u> | <u>Sid ta' l-Awtorizzazzjoni tal-Kummerċ</u>                                                   | <u>Applikant</u>                                                                               | <u>Isem Ivvintat / Isem Qawwa</u> | <u>Ghamla Farmaċewtika</u> | <u>Kif jinghata</u>                   | <u>Il-Kontenut (Konċentrat)</u> |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
| Id-Danimarka       | Merz Pharmaceuticals GmbH<br>Eckenheimer Landstraße 100<br>60318 Frankfurt/Main<br>Il-Ġermanja |                                                                                                | Xeomin                            | 100 unità LD <sub>50</sub> | trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni | Għall-użu ġol-muskoli           |
| Il-Ġermanja        | Merz Pharmaceuticals GmbH<br>Eckenheimer Landstraße 100<br>60318 Frankfurt/Main<br>Il-Ġermanja |                                                                                                | Xeomin                            | 100 unità LD <sub>50</sub> | trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni | Għall-użu ġol-muskoli           |
| Il-Finlandja       | Merz Pharmaceuticals GmbH<br>Eckenheimer Landstraße 100<br>60318 Frankfurt/Main<br>Il-Ġermanja |                                                                                                | Xeomin                            | 100 unità LD <sub>50</sub> | trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni | Għall-użu ġol-muskoli           |
| Il-Lussemburgu     |                                                                                                | Merz Pharmaceuticals GmbH<br>Eckenheimer Landstraße 100<br>60318 Frankfurt/Main<br>Il-Ġermanja | Xeomin                            | 100 unità LD <sub>50</sub> | trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni | Għall-użu ġol-muskoli           |
| Il-Polonja         |                                                                                                | Merz Pharmaceuticals GmbH<br>Eckenheimer Landstraße 100<br>60318 Frankfurt/Main<br>Il-Ġermanja | Xeomin                            | 100 unità LD <sub>50</sub> | trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni | Għall-użu ġol-muskoli           |
| Il-Portugall       |                                                                                                | Merz Pharmaceuticals GmbH<br>Eckenheimer Landstraße 100<br>60318 Frankfurt/Main<br>Il-Ġermanja | Xeomin                            | 100 unità LD <sub>50</sub> | trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni | Għall-użu ġol-muskoli           |
| In-Norveġja        |                                                                                                | Merz Pharmaceuticals GmbH<br>Eckenheimer Landstraße 100<br>60318 Frankfurt/Main<br>Il-Ġermanja | Xeomin                            | 100 unità LD <sub>50</sub> | trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni | Għall-użu ġol-muskoli           |
| Ir-Renju Unit      |                                                                                                | Merz Pharmaceuticals GmbH<br>Eckenheimer Landstraße 100<br>60318 Frankfurt/Main<br>Il-Ġermanja | Xeomin                            | 100 unità LD <sub>50</sub> | trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni | Għall-użu ġol-muskoli           |
| L-Awstrija         |                                                                                                | Merz Pharmaceuticals GmbH<br>Eckenheimer Landstraße 100<br>60318 Frankfurt/Main<br>Il-Ġermanja | Xeomin                            | 100 unità LD <sub>50</sub> | trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni | Għall-użu ġol-muskoli           |

|           |                                                                                                |        |                            |                                          |                           |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------------------|------------------------------------------|---------------------------|
| L-Isvezja | Merz Pharmaceuticals GmbH<br>Eckenheimer Landstraße 100<br>60318 Frankfurt/Main<br>Il-Ġermanja | Xeomin | 100 unità LD <sub>50</sub> | trab għal soluzzjoni<br>għall-injezzjoni | Għall-użu ġol-<br>muskoli |
| L-Italja  | Merz Pharmaceuticals GmbH<br>Eckenheimer Landstraße 100<br>60318 Frankfurt/Main<br>Il-Ġermanja | Xeomin | 100 unità LD <sub>50</sub> | trab għal soluzzjoni<br>għall-injezzjoni | Għall-użu ġol-<br>muskoli |
| Franza    | Merz Pharmaceuticals GmbH<br>Eckenheimer Landstraße 100<br>60318 Frankfurt/Main<br>Il-Ġermanja | Xeomin | 100 unità LD <sub>50</sub> | trab għal soluzzjoni<br>għall-injezzjoni | Għall-użu ġol-<br>muskoli |
| Spanja    | Merz Pharmaceuticals GmbH<br>Eckenheimer Landstraße 100<br>60318 Frankfurt/Main<br>Il-Ġermanja | Xeomin | 100 unità LD <sub>50</sub> | trab għal soluzzjoni<br>għall-injezzjoni | Għall-użu ġol-<br>muskoli |

## **ANNESS II**

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI U RAĠUNIJIET GHALL-EMENDI FIS-SOMMARJU(I)  
TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT, TIKKETTA U FIL-FULJETT TA' TAGHRIF  
IPPREŻENTATI MILL-EMEA**

## KONKLUŻJONIJET XJENTIFIČI

### SOMMARJU GLOBALI TA' L-EVALWAZZJONI XJENTIFIKA TA' XEOMIN <(ara l-Anness I)>

- Kwistjonijiet ta' Kwalità  
Mill-aspett ta' kwalità, Xeomin hu purifikat hafna u differenti mis-sustanza medikinali f'Botox® u Dysport® fis-sens li ma fihx proteini komplissanti (*haemagglutinins*).

L-ebda aspett tal-kwalità ma wassal ghal nuqqas ta' qbil waqt il-proċedura ta' Għarfien Reċiproku.

- Kwistjonijiet ta' Effikaċja

Il-programm ta' żvilupp kliniku kien magħmul minn hames studji li jinsabu fit-tabella ta' hawn taht:

Tabella 1: Lista ta' studji kliniċi

| L-Istudji u l-Pajjiżi                  | Fażi, Popolazzjoni u Disinn                                                                                                                                                         | It-Trattament ta' l-Istudju                                       | Il-punt tal-kejl primarju                                         |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| STUDJI MITMUMA                         |                                                                                                                                                                                     |                                                                   |                                                                   |
| <b>BTC-9901</b><br>Il-Ġermanja         | L-Ewwel Fażi<br>14-il voluntier raġel b'saħħtu<br><i>Open label</i> , tqabbil waqt it-trattament                                                                                    | 4 U Xeomin u Botox fil-muskolu                                    | Tibdil fl-ikbar mewġa tas-CMAP                                    |
| <b>MRZ-0113</b><br>Il-Ġermanja         | Fażi Ib<br>32 voluntier raġel b'saħħtu<br><i>Double blind</i> , tqabbil waqt it-trattament li jeżamina l-profil tar-rispons għad-doża, id-diffużjoni sistemika u t-tul ta' l-effett | 2, 4, 16 jew 32 U ta' Xeomin u Botox fil-muskolu                  | Tnaqqis fis-CMAP fir-raba' ġimgħa.<br>Sorveljanza għal 52 ġimgħa. |
| <b>BTC-9801</b><br>Il-Ġermanja         | Studju tat-Tieni Fażi dwar il-varjetà tad-doża.<br>53 pazjent b'distonja ċervikali rotazzjonali.<br>Studju <i>open label</i> bi tqabbil komparattiv, b'għażla irregolari.           | Xeomin:<br>10/20 U, 20/40 U, 30/60 U<br>Botox 30/60 U fil-muskolu | Tibdil fl-ikbar mewġa tas-CMAP wara ġimgħtejn.                    |
| <b>MRZ-0013</b><br>L-Ewropa u l-Iżrael | It-tielet fażi<br>466 pazjent b'distonja ċervikali.<br>Studju <i>double blind</i> parallel bi tqabbil attiv (Botox) b'għażla irregolari.                                            | 70-300 U Xeomin jew Botox fil-muskolu                             | Tibdil fil-punteġġ tas-severità –TWSTRS wara 4 ġimgħat            |
| <b>MRZ-0003</b><br>L-Ewropa u l-Iżrael | It-tielet fażi<br>304 pazjenti bi blefarospazmu.<br>Studju <i>double blind</i> parallel bi tqabbil attiv (Botox) b'għażla b'mod każwali                                             | Sa 70 U ta' Xeomin jew Botox fil-muskolu                          | Tibdil fil-punteġġ totali tal-JRS wara 3 ġimgħat                  |

TWSTRS: Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale

JRS: Jankovic Rating Scale

EDB: Extensor digitorum brevis

CMAP: Compound muscle action potential (potenzjal ta' azzjoni muskolari komposta)

U: Units

Il-programm ta' l-istudju kliniku sottomess kien jikkonsisti minn:

- Żewġ studji ta' l-Ewwel Fażi MRZ/BTC-9901 u MRZ/BTC-0113, li minnhom it-tieni wiehed sar wara t-tlestija ta' l-istudju tat-Tielet Fażi
- Studju wiehed tat-Tieni Fażi (MRZ/BTC-9801)
- Żewġ studji tat-Tielet Fażi (studju wiehed f'kull waħda mill-indikazzjonijiet intizi, *torticollis* spasmodika (MRZ/BTC-0013) u *blefarospazmu* (MRZ/BTC-0003) rispettivament)

Barra dan, bħalissa għaddejnin tliet studji kliniċi dwar Xeomin:

- Fl-istudju dwar l-ispastiċità tad-driegħ (MRZ 0410) 144 pazjent dahlu fit-tieni ċiklu ta' injezzjoni, li fiha jingħataw dozi sa 400 U ta' Xeomin.
- Fl-istudju dwar id-distonja ċervikali (MRZ 0408) li fih jingħataw dozi sa 240 U ta' Xeomin, 31 pazjent dahlu fit-tieni ċiklu ta' injezzjonijiet.
- Fl-istudju dwar il-blefarospazmu (MRZ 0433) pazjent wiehed dahal fit-tieni ċiklu ta' l-injezzjonijiet.

## Pożoloġija

L-applikant issottometta tliet studji mhux kliniċi, żewġ studji ta' l-Ewwel Fazi, wiehed tat-Tieni Fazi u wiehed tat-Tielet Fazi biex juru li giet stabbilita pozoloġija sigura ghal Xeomin.

- Tagħrif mhux kliniku

Fl-istudji mhux kliniċi, l-effett farmakoloġiku (jiġifieri l-livell ta' attività paralitika, l-effett fuq il-motilità, l-effett fuq il-paralizi matul iż-żmien) ta' Xeomin tqabbel ma' Botox:

- L-attività paralitika ta' Xeomin u Botox giet valutata fit-test tal-paralizi reġjonali tal-ġrieden, wara tliet injezzjonijiet fil-muskoli b'intervalli ta' 6 u 13-il ġimgħa sa doża ta' 0.64 Unità tad-Doża Letali (LDU) ghal kull annimal ghal Xeomin u Botox (madwar 32 LDU/kg).
- L-influwenza ta' Xeomin u Botox fuq il-motilità (movimenti statiči u attivi) kienet valutata fi studju dwar it-tossiċità intravenuża akuta fil-ġrieden sa 68 LDU/kg.
- L-effett paralitiku ta' Xeomin u Botox gie analizzat permezz ta' elettromijografija (EMG) in vivo fix-xadini rġiel wara injezzjoni wahdanija ta' 16 LDU/kg fil-muskolu gluteu medju tax-xellug.

It-tagħrif mhux kliniku wera li unità wahda ta' Xeomin hija qawwija daqs unità wahda ta' Botox u ntweraw rispons korrispondenti għad-doża f'żewġ speċi. Skond ir-riżultati, jista' jiġi konkluż li l-effett farmakoloġiku ta' Xeomin u Botox huwa kważi komparabbli fl-annimali.

- Tagħrif Kliniku

Iż-żewġ studji ta' l-Ewwel Fazi wrew li dozi ndaqs ta' Xeomin kienu effettivi daqs Botox fil-kejl ta' l-EMG; intweraw biċ-ċar li l-effetti paralitici ta' Xeomin u Botox żdiedu maż-żieda fid-dozi u dehret tendenza simili fl-istudju tat-Tieni Fazi.

Fl-istudju tat-Tieni Fazi għas-sejbien tad-doża, l-effikaċja f'pazjenti b'distonja ċervikali rotazzjonali ghal tliet dozi (10, 20 u 30 U) ta' Xeomin tqabbel mad-doża ottima ta' Botox (30 U).

L-effikaċja primarja kienet definita bhala t-tnaqqis mil-livell bażi ta' l-iktar livell rilevanti (jiġifieri bl-ogħla mewġa) ta' elettromijografija (EMG) fil-muskolu sternocleidomastoid distoniku waqt l-attivazzjoni volontarja massima 14-il jum wara l-injezzjoni. L-istudju ma mnexxilux jistabbilixxi d-doża terapewtika ottimali ta' Xeomin fit-trattament tat-torticollis spasmodiku, għax ma kienet osservata l-ebda differenza statistikament sinjifikanti (globalment jew fi hdan par), iżda ntweriet effettività simili ta' Xeomin u Botox fil-kejl ta' l-EMG. Minkejja dan, it-tibdil medju fil-livell tas-superfiċje ta' l-EMG fil-muskolu sternocleidomastoid, li hu meqjus bhala parametru oġġettiv, wera tendenza ċara tad-doża ta' Xeomin.

Meta wiehed jikkonsidra t-tagħrif mill-istudji mhux kliniċi, l-istudju bikri ta' l-Ewwel Fazi u l-konklużjonijiet tiegħu, u l-istudju tat-Tieni Fazi – għalkemm wiehed jista' jasal ghal konklużjonijiet limitati minnu, id-doża ta' Xeomin fiż-żewġ studji tat-Tielet Fazi kienet ibbażata fuq id-doża stabbilita ta' Botox. Din l-analiżi hi meqjusa aċċettabbli. Waqt proċedura tas-Scientific Advice (Parir Xjentifiku) fl-2000, l-EMA ma kellhiex bżonn u ma rrakkomandatx li jsiru iktar studji tat-Tieni Fazi qabel ma jsiru l-istudji tat-Tielet Fazi.

L-applikant ippreżenta t-tagħrif ta' l-effikaċja ta' l-istudju tat-Tielet Fazi fit-torticollis spasmodika. Dan l-istudju wera li Xeomin (70-300 U) ma kienx inferjuri ghal Botox (70-300 U). Intweriet relazzjoni simili fid-doża u l-effikaċja tar-rispons ghal Xeomin u Botox wara injezzjoni wahda fl-istudju tat-Tielet Fazi tat-torticollis spasmodiku.

Komplessivament, it-tagħrif mill-programm ta' żvilupp kliniku u mhux kliniku, li gie ddisinjat bl-appoġġ ta' Scientific Advice, turi biċ-ċar li dozi uguali ta' Xeomin u Botox huma effikaċji u siguri u li l-adozzjoni tad-doża stabbilita ghal Botox hi ġustifikata adegwatament. F'dan l-isfond, mill-aspett etiku, ma kienx ġustifikabbli li jsir programm ieħor estensiv b'varjetà ta' dozi.

- It-tagħrif dwar is-sigurtà

In-numru ta' avvenimenti sekondarji fl-istudju tat-Tieni Fazi u fl-istudju tad-distonja tat-Tielet Fazi jinsabu fit-Tabella ta' hawn taht:

Tabella 2: Sommarju ta' l-Effetti Sekondarji fl-Istudju tat-Tieni Fazi (BTC 9801) u fl-istudju tat-Tielet Fazi (MRZ 0013) tad-Distonja Ċervikali

|                          | Studju tat-Tieni Fazi dwar id-Distonja Ċervikali (ITT) (BTC 9801) |               |               |              |               | Studju tat-Tielet Fazi dwar id-Distonja Ċervikali (ITT) (MRZ 0013) |              |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|--------------|---------------|--------------------------------------------------------------------|--------------|
|                          | Xeomin 10/20U                                                     | Xeomin 20/40U | Xeomin 30/60U | Botox 30/60U | Xeomin totali | Botox                                                              | Xeomin       |
| Numru total ta' pazjenti | 14                                                                | 13            | 14            | 12           | 41            | 232                                                                | 231          |
| Suġġetti bl-AEs          | 5<br>(35.7%)                                                      | 5<br>(38.5%)  | 2<br>(14.3%)  | 6<br>(50.0)  | 12<br>(29.3)  | 57<br>(24.6)                                                       | 65<br>(28.1) |

Minhabba n-numru żgħir hafna f'kull grupp, ir-riżultati ta' dan l-istudju tat-Tieni Fazi ma kinux ikkunsidrati ta' utilità mil-lat ta' sigurtà. Irid jiġi nnotat li xi effetti sekondarji ġew rappurtati biss f'pazjenti li nghataw Xeomin, bhal problemi biex wiehed jibla' (rappurtati f'pazjent wiehed f'kull wiehed mill-gruppi ta' Xeomin u minn ebda pazjent fil-grupp ta' Botox). Barra minn hekk, ġew valutati żewġ episodji sekondarji relatati mal-medikazzjoni ta' l-istudju u l-ebda episodju fil-grupp ta' Botox. Iż-żewġ episodji sekondarji relatati kienu rappurtati fl-istess pazjent li kien inghata 30/60 U ta' Xeomin (uġiħ fis-sit ta' l-injezzjoni u tbatija biex jibla').

Il-fatt li l-istudju tat-Tielet Fazi saru f'pazjenti ttrattati minn qabel b'Botox hu indirizzat b'mod adegwat fl-SPC, li issa jgħid li 'hemm esperjenza limitata fit-trattament ta' pazjenti li ma kinux trattati qabel (treatment-naïve patients)'.

#### Nuqqas ta' tagħrif fuq l-amministrazzjoni ripetuta u fuq il-htieġa ta' tagħrif fuq l-immunogeneċità

- Tagħrif mhux kliniku

Saru żewġ studji mhux kliniċi fil-fniek, LPT10929 u LPT12444 b'amministrazzjoni ripetuta b'doża għolja ta' Xeomin (25 LDU għal kull animal f'LPT10929 u 16-40LDU għal kull animal f'LPT12444) b'intervalli qosra hafna :

- F'LPT10929, fit-12-il ġimgha ta' l-istudju, ġimagħtejn wara l-aħħar amministrazzjoni, instabu antikorpi newtralizzanti tan-newrotossin tal-Botulinum tat-tip A f'erbgħa mit-tmint ifniek ittrattati b'Botox li baqgħu hajjin, iżda fl-ebda wiehed mill-ghaxart ifniek li baqgħu hajjin wara li nghataw Xeomin.

- F'LPT12444, fis-36 ġimgha, tliet ġimghat wara l-injezzjoni finali, it-test ELISA (li juri l-preżenza ta' antikorpi ta' kontra newrotossin tal-Botulinum tat-Tip A) wera li sebgħa mill-ghoxrin fenek ittrattati b'Botox kellhom rispons pożittiv u erbgħa minn dawn il-fniek u erbgħa minn dawn il-fniek urew attività newtralizzanti BoNT/A fil-hemidiaphragm assay (HDA li juri jekk l-antikorpi humiex newtralizzanti jew le). B'kuntrast għal dan, animal wiehed ittrattat b'Xeomin ittestja pożittivament fit-test ELISA, iżda l-ebda attività newtralizzanti ma nstabet fl-HDA.

Fl-istudju mhux kliniku, Xeomin ma kienx iktar jew inqas immunogeniku minn Botox anke f'livelli ta' doži li jaqbz u b'mod ċar id-doża umana rakkomandata.

- Tagħrif kliniku

Botox u Xeomin huma mediċini differenti f'termini tal-kontenut tal-proteini klostridjali, għalkemm it-tnejn fihom l-istess newrotossin tal-150 kDa, li hi s-sustanza attiva attwali. Botox għandu kontenut tal-proteini ta' 5 ng/100U, jiġifieri n-newrotossin tal-150 kDa u proteini komplissanti mhux effettivi. Xeomin għandu kontenut tal-proteini ta' 0,6 ng/100U biss ghax jikkonsisti biss min-newrotossin tal-150 kDa, mingħajr proteini komplissanti. Minhabba dawn il-fatti, mhuwiex plawżibbli li injezzjoni ta' Xeomin twassal għal fallimenti terapewtiċi sekondarji iktar frekwenti minn Botox.

Xeomin ġie żviluppat bil-għan li jnaqqas ir-riskju tal-formazzjoni ta' antikorpi newtralizzanti, li tista' twassal għal falliment sekondarju tat-terapija. Issemmev pubblikazzjonijiet (Jankovic et al, 2003<sup>1</sup>,

<sup>1</sup> 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.

2006<sup>2</sup>, Barnes et al, 2005<sup>3</sup>) li jappoġġjaw l-ipotezi li l-ammont ta' antikorpi hu korrelat ma' l-ammont tat-tagħbija tal-proteini klostridjali u għalhekk jista' jkun hemm riskju iżgħar għal pazjenti ttrattati b'Xeomin li jiżviluppaw nuqqas ta' rispons sekondarju.

Fl-2003, Jankovic qabbel 130 pazjent trattati għad-distonja ċervikali bil-Botox originali (25ng ta' proteini kull 100 U qabel l-1998), li 42 minnhom kienu esposti biss għall-Botox originali u 119 kienu trattati bil-Botox kurrenti (5ng proteini kull 100 U mill-1998). Instab li kien hemm imblukkar ta' l-antikorpi f'4 minn 42 (9.5%) tal-pazjenti ttrattati biss bil-Botox originali u fl-ebda mill-pazjenti ttrattati biss bil-Botox kurrenti, minkejja doża medja oghla ta' Botox kurrenti kull żjara minn dik ta' Botox originali. Dawn is-sejbiet iridu jiġu interpretati b'kawtela għax mhux il-pazjenti kollha kienu sistematikament ittestjati għall-antikorpi tat-tossin tal-Botulinum.

Ir-reazzjonijiet immunoloġiċi għal Xeomin kienu speċifikament investigati fl-istudju tat-Tielet Fazi MRZ-0013 f'pazjenti b'distonja ċervikali. Gie pprezentat tagħrif dwar it-tibdiliet fil-punteġġ ta' severità-TWSTRS f'pazjenti fil-grupp pożittiv għall-*hemidiaphragm assay* bejn iż-żjara ta' kontroll (3 ġimgħat wara injezzjoni waħda) u iż-żjara finali (12-il ġimgħa wara injezzjoni waħda). Dan it-tagħrif tqassam fi 3 sottogruppi: pazjenti b'HAD negattiv, pazjenti b'antikorpi pożittiv < 5 mU/mL u pazjenti b'antikorpi pożittivi > 5 mU/mL.

Mill-pazjenti li ngħataw Xeomin b'riżultat bażi negattiv fil-*hemidiaphragm assay* (HDA) tal-ġrieden, li jindika li l-ebda antikorpi newtralizzanti ma huma preżenti, żewġ individwi kellhom riżultat pożittiv (<5 mU/mL) fl-aħħar żjara. Mill-erba' pazjenti li ngħataw Botox, 4 individwi b'riżultat bażi negattiv kellhom riżultat pożittiv (<5 mU/mL fi tliet pazjenti, >5 mU/mL f'pazjent wiehed) fl-aħħar żjara. Barra minn hekk, il-livell ta' l-HDA żdied minn <5 mU/mL għal >5 mU/mL f'żewġ pazjenti f'kull grupp ta' trattament. Fiż-żewġ gruppi ta' trattament, 4 pazjenti b'riżultat bażi pożittiv ta' l-HDA kellhom riżultat negattiv fiż-żjara finali.

Fl-istudju tat-Tielet Fazi MRZ-0003 bis-sehem ta' pazjenti bi *blefarospazmu*, l-ebda pazjent miż-żewġ gruppi ma kellu livell ta' antikorpi ta' l-HDA oghla minn 1 mU/l fl-analiżi inizjali jew fl-aħħar żjara.

Il-valur informattiv ta' l-istudji tat-Tielet Fazi dwar l-immunogeneċità hi limitata, għax il-pazjenti kienu ttrattati minn qabel b'Botox, u Xeomin kien amministrat darba biss. Għalhekk, wiehed ma jista' jasal għall-ebda konklużjoni valida mit-tagħrif li tirriżulta fir-rigward ta' l-immunogeneċità ta' Xeomin meta mqabbel ma' Botox. Madankollu, ma hemm l-ebda indikazzjoni ta' potenzjal antiġeniku oghla ta' Xeomin meta mqabbel ma' Botox.

Bħalissa għaddejjin tliet studji kliniċi dwar Xeomin (li kollha għandhom perjodu ewlieni b'injezzjoni waħdaniya ikkontrollata bi placebo u perjodi sussegwenti ta' injezzjoni, li fihom ikun amministrat Xeomin biss). F'kull wiehed mill-istudji li hemm għaddejjin, it-tagħrif għadu ma ngħatax (blinded), iżda sa issa ma ġew rappurtati l-ebda fallimenti sekondarji tat-terapija minhabba l-iżvilupp ta' antikorpi.

Fl-istudju dwar l-ispastiċità fid-driegħ (MRZ 0410) 144 pazjent daħlu fit-tieni ċiklu ta' l-injezzjoni, li fih ingħataw dozi sa 400 U ta' Xeomin. Mija u għaxar pazjenti jinsabu fit-3 u t-13-il pazjent fir-4 ċiklu ta' injezzjonijiet. Isiru testijiet ta' l-HDA fil-bidu u ripetutament matul l-istudju u r-riżultati li huma, fost l-oħrajn, disponibbli għal 107 pazjenti wara t-2 ċiklu ta' l-injezzjonijiet u għal 73 pazjent erba' ġimgħat wara t-3 ċiklu ta' injezzjonijiet ma wrew l-ebda antikorpi newtralizzanti.

Fl-istudju dwar distonja ċervikali (MRZ 0408), li fih, ingħataw dozi sa 240 U ta' Xeomin, 63 pazjent irċewew t-2 injezzjoni, 27 pazjent irċewew t-3 injezzjoni u 6 pazjenti rċewew r-4 injezzjoni, rispettivament. Sa llum, it-test ta' skринing tal-FIA (Assaġġ Immuno Fluorexxenti) ma kixef ebda tendenza ta' żvilupp ta' antikorpi wara injezzjoni ta' Xeomin. It-testijiet HDA tal-kampjuni

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

disponibbli kienu għadhom qegħdin jiġu analizzati meta ġie ċċirkolat ir-rispons ta' l-applikant. Sa dan it-tant, ir-riżultati rispettivi huma disponibbli, u dawn juru riżultat ta' test pożittiv wiehed fil-linja bażi u qabel it-3 injezzjoni u żewġ riżultati pożittivi erba' ġimgħat wara l-1 injezzjoni u qabel it-2 injezzjoni. Madankollu, minhabba li wiehed miż-żewġ riżultati pożittivi erba' ġimgħat wara l-1 injezzjoni u qabel it-2 injezzjoni instab f'pazjent ittrattat minn qabel b'Botox u l-istudju għadu blinded, ma tista' tissarraf ebda konklużjoni dwar l-immunogeniċità ta' Xeomin minn dawn ir-riżultati.

L-applikant huwa mitlub jissottometti r-riżultati tat-testijiet tal-HDA skedati kollha ta' l-istudju ta' l-ispastiċità tal-parti ta' fuq tad-driegħ (MRZ 0410) u ta' l-istudju tad-distonja ċervikali (MRZ 0408) wara l-kxi ta' l-istudji rispettivi.

Fl-istudju tal-blefarospazmu (MRZ 0433) 6 pazjenti rċevew t-2 injezzjoni.

B'hekk, s'issa, ebda każ ta' falliment ta' terapija sekondarja ma jista' johroġ mill-istudji li huma għaddejjin il-hin kollu, li fihom intuża Xeomin (jew placebo) ripetittivament f'total ta' 213 pazjent, anki jekk id-dożi ta' Xeomin huma parzjalment għoljin hafna (li normalment huwa fattur ta' riskju ta' formazzjoni ta' antikorpi).

L-applikant impenja ruħu li jwettaq studju ta' sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq, li fih, l-immunogeniċità ta' Xeomin sejra tiġi investigata aktar wara amministrazzjoni ripetuta (sa 6 sessjonijiet ta' injezzjonijiet). L-istudju propost huwa studju single arm u miftuħ li fih huwa ppjanat li jiehdu sehem 74 pazjent b'distonja ċervikali (naïve u ttrattati minn qabel).

Fl-aħħar nett, l-SPC propost għal Xeomin ma jurix riskju potenzjalment aktar baxx ta' antikorpi mal-prodott: "Għadu ma ġiex investigat jekk nuqqas ta' rispons sekondarju minhabba l-iżvilupp ta' antikorpi huwiex inqas frekwenti taht terapija b'Xeomin milli taht terapija bi preparazzjonijiet konvenzjonali li fihom il-kumpless Botulinum neurotoxin tip A. F'każijiet ta' nuqqas ta' rispons, għandhom jitqiesu terapiji alternattivi."

### **Profil tas-sigurtà**

- Tqabbil globali ta' l-Episodji Avversi fl-Istudji ta' Fazi I - III

B'kollox saru hames provi kliniċi (BTC-9901, MRZ-0113, BTC-9801, MRZ-0013, MRZ-0003) sabiex jipprovdur tagħrif fuq is-sigurtà u l-effikaċja ta' Xeomin. B'mod ġenerali, it-tagħrif dwar is-sigurtà minn 908 parteċipanti ġie nkluz f'dawn il-provi kliniċi, 466 sugġett ġew trattati b'Xeomin u 442 sugġett ġew trattati b'Botox.

Mid-908 parteċipanti, 239 minnhom esperjenzaw episodji avversi (AEs). Percentwal kważi identiku ta' pazjenti fiż-żewġ gruppi tat-trattament irrapportaw AEs (26.6% fil-grupp ta' Xeomin u 26.0% fil-grupp Botox). L-aktar AEs komuni (jiġifieri b'incidenza ta'  $\geq 1\%$ ) kienu disfagġja, ptożi, uġiġh fid-dahar u fl-għadam u dghjufija muskolari, il-maġġoranza tagħhom ġew iavalutati bħala hfief jew moderati. L-uniku każ sever ta' disfagġja sehh fil-grupp ta' Botox.

L-applikant ippreżenta n-numru totali ta' episodji avversi mingħajr distinzjoni bejn episodji avversi relatati u mhux relatati. Id-differenza tan-numru totali ta' episodji avversi relatati u mhux relatati bejn Xeomin u Botox ma kinitx statistikament sinjifikanti.

- Studju ta' Distonja Ċervikali ta' Fazi III (MRZ 0013)

F'din il-prova, 65 pazjent minn 231 (28.1%) ittrattati b'Xeomin irrapportaw total ta' 110 episodju avvers. Għal Botox, 57 pazjent minn 232 patients (24.6%) irrapportaw total ta' 90 episodju avvers. Hafna mill-episodji avversi kienu ta' severità hafifa jew moderata fiż-żewġ gruppi. L-aktar episodju avvers irrapportat b'mod komuni kien disfagġja (Xeomin 10.8%; Botox 8.2%;  $p=0.29$ ). Każ wiehed b'disfagġja severa ġie rrapportat fil-grupp ta' Botox.

- Studju ta' Blefarospazmu ta' Fazi III

F'din il-prova, 40 pazjent minn 148 (27.0%) trattati b'Xeomin irrapportaw total ta' 57 episodju avvers. Għal Botox, 45 pazjent minn 152 (29.6%) irrapportaw total ta' 62 episodju avvers. L-episodji avversi kollha kienu ta' severità hafifa jew moderata għajr każ wiehed ta' ptożi relatata mat-trattament fi

Xeomin u każ wiehed ta' infart mijokardijaku mhux relatat fil-grupp ta' Botox. L-aktar episodju avvers irrapportat b'mod frekwenti kien ptożi (Xeomin 6.1%; Botox 4.6%).

Madankollu, fi provi kliniċi, **l-episodji avversi relatati** kienu numerikament aktar frekwenti fil-grupp ta' Xeomin meta mqabbla mal-grupp ta' Botox.

|                                                                                           | Studju Fazi III f' <b>distonja ċervikali</b> (MRZ 60201-0013) |               | Studju Fazi III f' <b>blefarospazmu</b> , (MRZ 60201-0003) |               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------|---------------|
|                                                                                           | XEOMIN (n=231)                                                | BOTOX (n=232) | XEOMIN (n=148)                                             | BOTOX (n=155) |
| Pazjent b'effetti avversi relatati                                                        | 38 (16.5%)                                                    | 27 (11.6%)    | 18 (12.1%)                                                 | 13 (8.38%)    |
| 95 % CI ta' differenzi bejn proporzjonijiet ta' effetti avvers relatati (Xeomin vs Botox) | (-1.5% ; +11.3%)                                              |               | (-3.2% ; +11%)                                             |               |

Għalhekk, effetti avversi relatati sehhew b'mod aktar frekwenti fil-grupp ta' Xeomin meta mqabbla ma' Botox.

Ir-rata ta' episodji avversi serji (SAEs) fl-istudji kollha kienet ta' 2.1% b'Xeomin u 2.7% b'Botox. L-SAEs kollha ġew iġvalutati b'hal mhux relatati mat-trattament.

Mewta waħda (karċinoma tal-kolon), iġvalutata b'hal mhux relatata mat-trattament użat fl-istudju (Botox), ġiet irrapportata matul l-istudju ta' distonja ċervikali ta' Fazi II.

Tliet pazjenti waqfu mill-istudji qabel minhabba episodji avversi meqjusin mhux relatati mal-medicina ta' l-istudju.

L-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq ma tat ebda sinjal ta' sigurtà differenti jew ġdid għal Xeomin meta mqabbel ma' tossin ta' Botulinum iehor li fih prodotti medicinali.

### 1.3 RAKKOMANDAZZJONI

L-applikant impennja ruhu li jwettaq studju ta' wara t-tqeghid fis-suq, li fih, l-immunogenicità ta' Xeomin hija investigata aktar fil-fond wara amministrazzjoni ripetuta (sa 6 sessjonijiet ta' injezzjonijiet).

L-applikant huwa mitlub jippreżenta r-riżultati tat-testijiet tal-HDA skedati kollha ta' l-istudju ta' l-ispasticità tal-parti ta' fuq tad-driegħ (MRZ 0410) u ta' l-istudju tad-distonja ċervikali (MRZ 0408) wara l-kxi ta' l-istudji rispettivi.

B'mod ġenerali, it-tagħrif tas-sigurtà juri li l-prevalenza ta' episodji avversi (AEs) kienet kważi identika fil-grupp ta' Xeomin u fil-grupp ta' Botox (26.6% vs. 26%, rispettivament).

L-aktar AE frekwenti possibbilment relatat kien **disfaġja** (5.2% għal Xeomin vs. 3.4% għal Botox fil-kampjun meħud flimkien u 10% għal Xeomin vs. 8.2% fl-istudju dwar distonja ċervikali ta' Fazi III, rispettivament). Ma nsatbet ebda differenza statistika bejn iż-żewġ gruppi tat-trattament. Ta' min wiehed jinnota li l-uniku każ sever ta' disfaġja sehh f'pazjent ittrattat b'Botox.

It-tieni **ptożi** ta' AE l-aktar frekwenti (għallinqas possibbilment relatat) kienet rapportata fi grad komparabbli (1.9% għal Xeomin vs. 1.8% għal Botox fil-kampjun miġbur flimkien u 6.1% għal Xeomin vs. 4.6% għal Botox fl-istudju ta' blefarospazmu ta' Fazi III) u sehh f'pazjenti b'BPS biss. Dgħujfija muskolari relatata mat-trattament ġiet osservata f'1.1% tal-pazjenti kollha magħżulin b'mod każwali biex jieħdu Xeomin vs. 0.2% tal-pazjenti fuq Botox kollha, filwaqt li l-istudju ta' Fazi Ib

MRZ-0113 ma wera ebda differenza fid-diffużjoni taż-żewġ preparazzjonijiet f'muskoli maġenb xulxin.

L-inċidenza ta' Episodji Avversi Serji kienet waħda baxxa fl-istudji kollha, bi frekwenza simili fiż-żewġ gruppi ta' trattament. Ebda SAE relatat mal-medicina ma gie rrapportat, ma kien hemm ebda rtirar dovut għal episodji avversi.

Barra mil-lista ta' miżuri ta' follow-up diskussi u mitlubin mill-CMDh, il-CHMP talab li l-miżuri ta' follow-up li ġejjin jiġu pprezentati lill-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali u li dawn jiġu vvalutati taht il-koordinament tal-RMS:

- Li jsir studju ta' wara t-tqegħid fis-suq sabiex jiġu kkonfermati s-sigurtà u l-effikaċja ta' Xeomin wara injezzjonijiet ripetuti (sa 6 sessjonijiet ta' injezzjoni).
- Li jiġu pprezentati r-risultati ta' studju farmakodinamiku li fih, "it-tixrid" ta' newrotossin jiġi kkwantifikat meta mqabbel ma' żewġ preparazzjonijiet ta' Botox oħrajn.
- Li jiġu pprezentati r-risultati tat-testijiet tal-HDA skedati kollha ta' l-istudju ta' l-ispastiċità tal-parti ta' fuq tad-driegħ (MRZ 0410) u ta' l-istudju ta' distonja ċervikali (MRZ 0408) wara l-kxiif ta' l-istudji rispettivi.
- Li jiġi pprezentat Pjan ta' Ġestjoni tar-Riskji, skond il-linja gwida attwali, inkluż:
  - Strateġiji dettaljati għall-edukazzjoni tat-tobba inkluż tekniki adegwati ta' injezzjoni, dożi u nuqqas ta' qlib bejn prodott u iehor kif ukoll programmi għal monitoraġġ kontinwat u mtejjeb ta' reazzjonijiet mifruxin fl-użu kliniku u fil-provi kliniċi.
  - Tagħrif dwar il-modi ta' użu u dwar it-tipi ta' min jippreskrivi/utenti ta' Xeomin sabiex jiġi identifikat jekk, u x'tip ta' użu kosmetiku mingħajr tikketta qiegħed isir fil-kliniċi, b'mod speċjali fl-UE.
  - Għandhom jittiehdu passi sabiex jiġi żgurat li l-pazjenti jiġu informati b'mod adegwat dwar il-kwistjonijiet ta' sigurtà assoċjati ma' dawn il-prodotti, eż. Tikkettjar adegwat u fuljetti għall-pazjenti. B'mod speċifiku, din l-informazzjoni għandha tinkludi parir sabiex wiehed ifittex għajnuna medika minnufih fil-każ li jkollu diffikultà biex jibla', jitkellem jew biex jiehu nifs.
  - Speċifikament jinkludi episodji ta' tixrid ta' tossini fil-lista ta' episodju sentinella tagħhom għal monitoraġġ attiv.
  - Evalwazzjoni tar-reazzjonijiet tat-tixrid, speċifikament bħala parti minn studji futuri.
  - Impenn biex l-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali jiġu mwissija jekk ikun hemm bidla sinifikanti fir-rata ta' rapportaġġ.

## **RAĠUNIJIET GHAL EMENDA TAS-SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL- PRODOTT, TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF**

Billi

- l-iskop tar-referenza kien ir-riskju potenzjali għas-saħħa pubblika fir-rigward tal-htieġa għal tagħrif f'amministrazzjoni ripetuta u tagħrif dwar l-immunogeniċità għal Xeomin
- il-posoloġija ta' Xeomin
- il-profil ta' sigurtà ta' Xeomin fiż-żewġ provi kliniċi ta' Fażi III

fuq il-bażi tad-dokumentazzjoni ppreżentata mid-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u d-diskussjoni xjentifika fi hdan il-Kumitat,

il-CHMP irrikkomanda l-ghoti ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq li għalih, is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, it-Tikketta u l-Fuljett ta' Tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III għal Xeomin.

### **ANNESS III**

#### **SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT, TIKKETTA, FULJETT TA' TAGHRIF**

## **SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xeomin 100 LD<sub>50</sub> unitajiet ta' trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

1 kunjett fih 100 LD<sub>50</sub> unità\* ta' Clostridium Botulinum newtossina ta' tip A (150 kD), hieles minn proteini *complexing*.

\* unità waħda tikkorrispondi għall-medjan tad-doża letali (LD<sub>50</sub>) meta l-prodott rikostitwit ikun injettat fil-peritoneu fil-ġrieden taħt kundizzjonijiet preskritti.

Minhabba d-differenzi fl-assaġġ LD<sub>50</sub>, dawn l-unitajiet huma speċifiċi għal Xeomin u ma jistgħux jinbidlu ma' preparazzjonijiet oħrajn tat-tossina Botulinum.

Sustanza(i) mhux attiva(i):

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Trab abjad

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Xeomin hu indikat għall-immaniġġjar sintomatiku ta' blefarospazmu u distonja fil-ghonq ta' forma fil-bieċa l-kbira tagħha rotazzjonali (*torticollis* spazmodika) fl-adulti.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

**Doži ta' l-unità rrakkomandati għal Xeomin ma jistgħux jinbidlu ma' dawg għal preparazzjonijiet oħrajn ta' tossina Botulinum.**

Xeomin jista' jintuża biss minn tobbi bi kwalifikazzjonijiet adattati u b'esperjenza li tkun tista' tiġi ppruvata fl-ghoti tat-tossina Botulinum u fl-użu tat-tagħmir meħtieġ, eż. EMG (elettromiografija).

Xeomin rikostitwit hu intenzjonat għal injezzjoni ġol-muskoli.

L-aħjar dożaġġ u n-numru ta' siti ta' l-injezzjoni fil-muskolu li jkun ikkurat, għandhom ikunu stabbiliti mit-tabib individwalment għal kull pazjent. Għandha ssir titrazzjoni tad-doża.

Għal struzzjonijiet dwar ir-rikostituzzjoni/dilwizzjoni tal-kunjetti, ara sezzjoni 6.6. Wara r-rikostituzzjoni, Xeomin għandu jintuża biss għal sessjoni waħda ta' l-injezzjoni u għal pazjent wiehed biss.

It-tnaqqis jew iż-żieda fid-doża ta' Xeomin huma possibbli billi tagħti volum ta' l-injezzjoni iżgħar jew ikbar. Aktar ma jkun żgħir il-volum ta' l-injezzjoni, inqas ser tkun is-sensazzjoni ta' għafsa u inqas il-firxa ta' Botulinum newtossina ta' tip A fil-muskoli injettati. Dan hu ta'

benefiċċju biex tnaqqas effetti fuq muskoli fil-qrib meta gruppi ta' muskoli żgħar ikunu qed jiġu injettati.

### ***Blefarospazmu***

Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni ta' Xeomin tkun injettata bl-użu ta' labra sterili adattata (eż. 27-30 gauge/0.30-0.40 mm). Il-gwida elettromijografika mhix meħtieġa. Volum ta' l-injezzjoni ta' madwar 0.05 sa 0.1 ml hu rrakomandat.

Xeomin ikun injettat *gol-orbicularis oculi* medjali u laterali tal-kappell tal-ġajnejn, in-naħa ta' fuq u t'isfel. Siti addizzjonali fiż-żona tal-ħaġeb ta' l-ġajnejn, *l-orbicularis* laterali u fin-naħa ta' fuq taż-żona tal-wiċċ, jistgħu wkoll ikunu injettati jekk l-ispażmi hawnhekk ixejtni l-vista.

Id-doża inizjali rrakomandata hi ta' 1.25-2.5 U (volum ta' 0.05-0.1 ml) f'kull siti. Id-doża tal-bidu m'għandhiex taqbeż 25 U f'kull ġajnejn. Fl-immaniġġjar ta' blefarospazmu, id-dożaġġ totali m'għandux jaqbeż 100 U kull 12-il ġimgħa.

M'għandhomx jingħataw injezzjonijiet qrib il-levator palpebrae superioris, biex jitnaqqas ir-riskju ta' ptosi. Id-diplopja tista' tiżviluppa bħala riżultat tad-diffużjoni ta' Botulinum newtossina ta' tip A fil-muskolu oblikwu inferjuri. Jekk tevita injezzjonijiet medjali f'tebqet il-ġajnejn tan-naħa t'isfel, wieħed jista' jnaqqas din ir-reazzjoni mhux mixtieqa.

Is-sinjali bikrin ta' l-effett jidhru f'medja ta' erbat ijiem wara l-injezzjoni. L-effett ta' kull kura ġeneralment idur madwar 3-4 xhur, madankollu, jista' idur għal żmien li jkun itwal jew iqsar b'mod sinifikanti. Il-kura tista' tkun ripetuta jekk ikun hemm bżonn.

F'sessjonijiet tal-kura ripetuta, id-doża tista' tiżdied sad-doppju tan-normal jekk ir-riżpons għall-kura inizjali jkun ikkunsidrat li hu insuffiċjenti – normalment dan hu definit bħala li l-effett ma jidur aktar minn xahrejn. Madankollu, ma jidher li hemm l-ebda benefiċċju addizzjonali li jista' jinkiseb billi tinjetta aktar minn 5.0 U f'kull siti. Normalment, l-ebda benefiċċju addizzjonali ma jinkiseb jekk tati l-kura aktar minn darba kull tliet xhur.

### ***Torticollis spażmodika***

Fl-immaniġġjar ta' *torticollis* spażmodika, id-dożaġġ ta' Xeomin irid ikun imfassal għall-pazjent individwali, ibbażat fuq il-pożizzjoni tar-ras u ta' l-għonq tal-pazjent, il-post fejn jista' jkun l-uġiġħ, l-ipertrofija tal-muskoli, kemm jiżen il-pazjent, u r-riżpons għall-injezzjoni. Labra sterili adattata (eż. 25-30 gauge/0.30-0.50 mm) tintuża għal injezzjonijiet *gol-muskoli* superfiċjali, u, eż. labra 22 gauge/0.70 mm tista' tintuża għal injezzjonijiet *go* muskolatura aktar fonda. Il-volum ta' l-injezzjoni rrakomandat huwa ta' madwar 1 sa 0.5 ml.

Fl-immaniġġjar ta' *torticollis* spażmodika, Xeomin hu normalment injettat *gol-muskoli sternocleidomastoid, levator scapulae, scalenus, splenius capitis*, u/jew *it-trapezius*. Din il-lista dan mhix kompleta, għax kull wieħed mill-muskoli li huma responsabbli għall-kontroll tal-pożizzjoni tar-ras jista' jkun involut, u għalhekk jeħtieġ il-kura. Jekk ikun hemm diffikulta' biex jintlaħaq xi muskolu partikulari, l-injezzjonijiet għandhom jitwettqu bl-użu ta' gwida elettromijografika. Il-piż tal-muskoli u l-grad ta' ipertrofija jew atrofija huma fatturi li jridu jiġu kkunsidrati meta tintgħażel id-doża adattata.

Fil-prattika, id-doża massima totali normalment ma tkunx ta' aktar minn 200 U. Doži sa 300 U jistgħu jingħataw. Mhux aktar minn 50 U għandhom jingħataw fi kwalunkwe siti wieħed ta' l-injezzjoni.

Siti multipli ta' l-injezzjoni jippermettu lil Xeomin jilħaq in-nervitura tal-muskoli distonici, u huma utli b'mod speċjali f'muskoli akbar. L-aħjar numru ta' siti ta' l-injezzjoni jiddependi fuq id-daqs tal-muskolu li jkun ser jiddgħajef kimikament.

L-*isternocleidomastoid* m'ghandux ikun injettat fuq iż-żewġ naħat għax hemm żieda fir-riskju ta' reazzjonijiet avversi (b'mod partikulari d-disfaġja) meta injezzjonijiet bilaterali jew doži ta' iktar minn 100 U jingħataw go dan il-muskolu.

L-ewwel sinjali ta' l-effett ikun osservat f'medja ta' sebat ijiem wara l-injezzjoni. L-effett ta' kull kura ġeneralment idum madwar 3-4 xhur, madankollu, jista' jdum għal żmien li jkun itwal jew iqsar b'mod sinifikanti. Il-perijodu bejn kull sessjoni ta' kura għandu jkun ta' mill-anqas 10 ġimgħat.

#### **L-indikazzjonijiet kollha**

Jekk l-ebda effett tal-kura ma jsehh fi żmien xahar wara l-ewwel injezzjoni, il-miżuri li ġejjin għandhom jittiehdu:

- il-verifika klinika ta' l-effett tan-newrotossina fuq il-muskolu injettat: eż. investigazzjoni elettromijografika f'post speċjalizzat
- l-analiżi tal-raġuni għaliex ma kienx hemm effett xieraq, eż. iżolament batut tal-muskoli intenzjonati li tkun ser issir l-injezzjoni fihom, doża baxxa wisq, teknika batuta ta' l-injezzjoni, muskolu miġbud, antagonist dgħajef wisq, possibbilment żvilupp ta' antikorpi
- l-evalwazzjoni ta' Botulinum newrotossina ta' tip A bħala terapija xierqa
- jekk l-ebda reazzjonijiet avversi ma jkunu sehhew matul il-kura inizjali, kors addizzjonali ta' kura jista' jsir taħt il-kundizzjonijiet li ġejjin: 1) l-aġġustament fid-doża fir-rigward ta' l-analiżi ta' l-aktar każ riċenti ta' non-rispons, 2) il-gwida EMG, 3) li l-intervall minimu rrakomandat bejn il-kura inizjali u dik ripetuta ma jinqabizx

Il-pazjent għandu jitqies bħala *non-responder* primarju f'każ li l-ewwel injezzjoni ma tirnexxi. Ma kienx investigat jekk non-rispons sekondarju minhabba l-iżvilupp ta' antikorpi huwiex inqas frekwenti bit-terapija bi Xeomin milli bil-kura bi preparazzjonijiet konvenzjonali li jkun fihom il-kumpless tat-tossina Botulinum ta' tip A. Fil-każ ta' non-rispons, terapiji alternattivi għandhom jiġu kkunsidrati.

Xeomin ma kienx studjat fil-popolazzjoni pedjatrika u għalhekk mhux irrakkomandat fil-grupp ta' l-età pedjatrika sakemm informazzjoni addizzjonali ssir disponibbli.

### **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva Botulinum newrotossina ta' tip A jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Disturbi ġeneralizzati ta' l-attività tal-muskoli (eż. mijastenja *gravis*, is-sindromu ta' Lambert-Eaton).

Il-preżenza ta' infezzjoni fis-sit propost ta' l-injezzjoni.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Effetti sekondarji relatati mal-firxa ta' tossina Botulinum li tkun imbiegħda mill-post fejn ingħatat kienu rrapportati (ara sezzjoni 4.8), li xi kultant irriżultaw f'mewt, li f'xi każijiet kienu assoċjati ma' disfaġja, pnemonja u/jew debbulizza sinifikanti.

Il-pazjenti kkurati b'doži terapewtiċi jista' jkollhom dgħjufija esagerata fil-muskoli. Pazjenti b'disturbi bażiċi newroloġiċi li jinkludu diffikultajiet biex tibla', ikollhom aktar riskju ta' dawn l-effetti sekondarji. Il-prodott tat-tossina Botulinum għandu jintuża taħt is-supervizjoni ta' speċjalista f'dawn il-pazjenti u għandu jintuża biss jekk il-benefiċċju tal-kura jkun ikkunsidrat li jiżboq ir-riskju. Pazjenti bi storja medika ta' disfaġja u aspirazzjoni għandhom ikunu kkurati b'attenzjoni estrema.

Il-pazjenti jew il-persuni li jiehdu hsieb il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu kura medika immedjata jekk ikun hemm disturbi biex tibla', fid-diskors, jew respiratorji.

Reazzjoni anafilattika tista' ssehh b'mod rari wara l-injezzjoni ta' Botulinum newrotossina ta' tip A (ara sezzjoni 4.8). L-adrenalina u għajnuniet mediċi oħrajn għall-kura ta' l-anafilassi għandhom ikunu disponibbli.

Qabel ma jagħti Xeomin, it-tabib irid isir familjari ma' l-anatomija tal-pazjent u ma' kwalunkwe bidliet fl-anatomija minhabba proċeduri kirurġiċi li jkunu saru fil-passat. Attenzjoni addizzjonali hi meħtieġa meta tinjetta f'postijiet li huma qrib ta' strutturi sensitivi bħall-arterja karotid u l-apiċi tal-pulmun.

Hemm esperjenza limitata f'pazjenti li huma *naïve* għall-kura u l-kura fit-tul.

Xeomin għandu jintuża bl-attenzjoni.:

- jekk isehhu disturbi ta' ħruġ ta' demm ta' kwalunkwe tip
- f'pazjenti li kienu qed jirċievu terapija b'mediċini li jraqu d-demm
- f'pazjenti li jbatu minn sklerosi laterali amijotrofika jew mard iehor li jirriżultaw f'disfunzjoni newromuskolari periferali
- jekk wiehed għandu hsieb li jinjetta muskoli li juru dghjufija jew atrofija prominenti

Id-dozi waħdiet irrakomandati ta' Xeomin m'għandhomx jinqabżu, u l-intervalli ta' bejn l-injezzjonijiet m'għandhomx jitqassru.

L-effetti kliniċi ta' Botulinum newrotossina ta' tip A jistgħu jiżdiedu jew jitnaqqsu minn injezzjonijiet ripetuti. Ir-raġunijiet possibbli huma t-tekniki differenti tar-rikostituzzjoni, l-intervalli magħżula ta' l-injezzjoni, il-muskoli li fihom issir l-injezzjoni u attività tat-tossina li tvarja marginalment, li tirriżulta mill-proċedura ta' l-ittestjar bijoloġiku li tkun intużat, jew minn non-rispons sekondarju.

Dożaġġ frekwenti wisq ta' tossina Botulinum tista' tirriżulta li jsiru antikorpi li jistgħu iwasslu għalkura bla effett (ara sezzjoni 4.2).

Pazjenti li qabel kienu akinetiċi jew sedentarji għandhom ikunu mfakkra biex ikomplu l-attivitajiet wara l-injezzjoni ta' Xeomin.

Xeomin fih l-albumina, derivattiv tad-demm uman. Mizuri standard biex jiġu evitati infezzjonijiet li jirriżultaw mill-użu ta' prodotti mediċinali ppreparati minn demm jew plazma umana jinkludu l-għażla tad-donaturi, *screening* ta' donazzjonijiet individwali u ta' *pools* tal-plazma għal markaturi speċifiċi ta' infezzjoni u li jittiehdu passi effettivi tal-manifattura għall-inattivazzjoni/tnehhija ta' viruses. Minkejja dan, meta jingħataw prodotti mediċinali ppreparati minn demm jew plazma umana, il-possibbiltà li organiżmi infettivi jiġu trasmessi, ma tistax tiġi eskluża għal kollox. Dan japplika wkoll għal viruses u patogeni oħrajn mhux magħrufa jew ġodda. M'hemm l-ebda rapporti ta' trasmissjonijiet virali bl-albumina li kienet immanifatturata skond speċifikazzjonijiet tal-Farmakopea Ewropea bi proċessi stabbiliti.

### ***Blefarospazmu***

Minhabba l-effett antikolinerġiku ta' Botulinum newrotossina ta' tip A, Xeomin għandu jintuża bl-attenzjoni f'pazjenti b'riskju li jiżviluppaw glawkoma tat-tip *angle closure*.

Sabiex jiġi evitat *ectropion*, injezzjonijiet fiż-żona ta' tebqet il-ġajm tan-naha t'isfel għandhom ikunu evitati, u kura shiħa ta' kwalunkwe difett epiteljali hi meħtieġa. Dan jista' jikkonsisti fi qtar protettiv, ingwenti, *soft bandage contact lenses*, jew l-gheluq ta' l-ġajm permezz ta' *patching* jew mezzi simili.

Teptip ta' l-ġajnejn imnaqqas wara l-injezzjoni b'Xeomin ġol-muskolu *orbicularis* jista' jwassal li tinkixef il-kornea, difetti epiteljali persistenti u ulċerazzjoni tal-kornea, speċjalment

f'pazjenti b'disturbi tan-nervaturi kranjali (nervaturi tal-wiċċ). L-ittestjar bl-attenzjoni tas-sensazzjoni tal-kornea għandu jgħid li f'pazjenti li fil-passat kellhom operazzjonijiet f'għajnejhom.

L-ekkimozi ssehh faċilment fit-tessut artab ta' tebqet il-ghajn. Pressjoni ġentili immedjata fis-sit ta' l-injezzjoni tista' tillimita dak ir-riskju.

#### ***Torticollis spażmodika***

Il-pazjenti għandhom ikunu infurmati li injezzjonijiet ta' Xeomin għall-immaniġġjar ta' *torticollis* spażmodika jistgħu jikkawżaw disfaġja minn hafifa sa severa, bir-riskju ta' aspirazzjoni u dispnea. Jista' jkun mehtieg intervent mediku (eż. fis-sura ta' tubu gastriku ta' l-ikel) (ara wkoll sezzjoni 4.8). Id-disfaġja tista' ddum minn tnejn sa tliet ġimgħat wara l-injezzjoni, iżda tul ta' żmien ta' hames xhur kien irrappurtat f'każ wiehed. Li tillimita d-doża injettata fil-muskolu *sternocleidomastoid* għal inqas minn 100 U jista' jnaqqas li jkun hemm disfaġja. Pazjenti li għandhom inqas hxuna tal-muskoli ta' l-ghonq, jew pazjenti li jehtiegu injezzjonijiet kull naħa fil-muskoli *sternocleidomastoid* huma f'riskju akbar. L-okkorrenza tad-disfaġja hi attribwibbli għall-firxa ta' l-effett farmakologiku ta' Xeomin bħala riżultat tal-firxa tan-newtossina ġol-muskolatura esofagali.

#### **4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet ohra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott**

Teoretikament, l-effett ta' Botulinum newtossina jista' jkun imsahħaħ minn antibijotiċi aminoglycoside jew prodotti mediċinali ohrajn li jfixxlu t-trasmissjoni newromuskolari, eż. mediċini tat-tip tubocurarine li jmewtu l-muskoli (rilassanti).

Għalhekk, l-użu fl-istess hin ta' Xeomin ma' aminoglycosides jew spectinomycin jehtieg attenzjoni speċjali. Ir-rilassanti tal-muskoli periferali għandhom jintużaw bl-attenzjoni, u jekk ikun mehtieg, titnaqqas id-doża tal-bidu tar-rilassant, jew tintuża sustanza li tahdem b'mod intermedju bħal vecuronium jew atracurium, minflok jintużaw sustanzi li għandhom effetti li jdumu aktar.

4-Aminochinolines jistgħu inaqqsu l-effett ta' Xeomin.

#### **4.6 Tqala u treddigh**

##### Tqala

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' Botulinum newtossina ta' tip A f'nisa tqal. Studji fuq l-animali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bnedmin mhuwiex magħruf.

Għalhekk, Xeomin m'għandux jintuża waqt it-tqala hlief jekk ikun mehtieg b'mod ċar u hlief jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju.

##### Treddigh

Mhux magħruf jekk Botulinum newtossina ta' tip A titneħhiex fil-halib tas-sider. Għalhekk, l-użu ta' Xeomin matul it-treddigh ma jistax ikun irrakomandat.

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Xeomin għandu influwenza żgħira jew moderata fuq il-hila li wiehed isuq u juża l-magni.

Minhabba n-natura tal-mard li jkun qed jiġi kkurat, il-hila li ssuq u thaddem il-magni, tista' titnaqqas. Minhabba d-dewmien tal-bidu tagħhom, xi ftit mill-effetti terapewtiċi u/jew avversi ta' Xeomin jistgħu wkoll jinterferixxu mal-hila li ssuq u thaddem il-makkinarju. Konsegwentement, il-persuni affettwati għandhom jevitaw dawn l-attivitajiet sakemm il-hiliet tagħhom jiġu lura għan-normal.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

L-effetti mhux mixtieqa jistghu isehhu minn injezzjonijiet ta' Botulinum newtossina ta' tip A li ma jkunux inghataw fis-sit li suppost, li jistghu jipparalizzaw temporanjament gruppi ta' muskoli fil-qrib. Dozi kbar jistghu jikkawżaw paralisi f' muskoli mbiegħda mis-sit ta' l-injezzjoni. Normalment, l-effetti mhux mixtieqa jkunu osservati matul l-ewwel ġimgħa wara l-kura, u n-natura tagħhom tkun temporanja. Jistghu ikunu ristretti għaż-żona madwar is-sit ta' l-injezzjoni (eż. uġiġh lokali, sensitività fis-sit ta' l-injezzjoni, u emorraġija fis-sit ta' l-injezzjoni).

##### **Frekwenza skond indikazzjonijiet differenti**

Ibbażat fuq l-esperjenza klinika, informazzjoni dwar il-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi għall-indikazzjonijiet individwali qed tingħata hawn taht. Il-kategoriji tal-frekwenza huma definiti kif ġej: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ).

##### ***Blefarospazmu***

Dawn ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu rrapportati bi Xeomin:

##### Disturbi fis-sistema nervuża

Mhux komuni: parestesija, uġiġh ta' ras

##### Disturbi fl-ġhajnejn

Komuni: ptosi, ġhajnejn xotti

Mhux komuni: konguntivite

##### Disturbi gastro-intestinali

Mhux komuni: ħalq xott

##### Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda

Mhux komuni: raxx tal-ġilda

##### Disturbi muskolu-skeletrali u tal-connective tissue

Mhux komuni: dgħjufija fil-muskoli.

##### Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura

Mhux komuni: ferita imposta

Flimkien ma' dan, l-effetti mhux mixtieqa li ġejjin u l-frekwenzi rispettivi tagħhom huma magħrufa għall-kompożizzjoni komparattiv li fih il-kumplex tat-tossina Botulinum ta' tip A konvenzjonali li jintuża fi provi kliniċi b'Xeomin. Hu possibbli li dawn l-effetti mhux mixtieqa jistghu isehhu wkoll b'Xeomin.

##### Disturbi fis-sistema nervuża

Mhux komuni: sturdament, paralisi tal-wieċ

##### Disturbi fl-ġhajnejn

Komuni: keratite *punctate* superfiċjali, *lagophthalmos*, irritazzjoni fl-ġhajnejn, fotofobia, lakrimazzjoni

Mhux komuni: keratite, *ectropion*, diplopja, *entropion*, disturbi fil-vista, vista mċajpra

Rari: nefha ta' tebqet il-ġhajn

Rari ħafna: glawkoma tat-tip *angle closure*, ulċerazzjoni tal-kornea

##### Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda

Mhux komuni: dermatite

Disturbi muskolu-skeltrali u tal-*connective tissue*

Mhux komuni: dgħjufija fil-muskoli tal-wiċċ

***Spazmodika***

Dawn ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu rrapportati b'Xeomin:

Disturbi fis-sistema nervuża

Mhux komuni: uġigh ta' ras, roghda

Disturbi fl-ġhajnejn

Mhux komuni: uġigh fl-ġhajnejn

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Mhux komuni: disfonija

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: disfagġja

Mhux komuni: dijarea, halq xott, rimettar, kolite

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda

Mhux komuni: raxx tal-ġilda, eritema, ħakk, zieda fl-ġharaq

Disturbi muskolu-skeltrali u tal-*connective tissue*

Komuni: dgħjufija fil-muskoli, uġigh fid-dahar

Mhux komuni: uġigh skelettriku, mijalġja

Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Mhux komuni: astenja, infjammazzjoni fis-sit ta' l-injezzjoni, sensittività fis-sit ta' l-injezzjoni

Flimkien ma' dan, l-effetti mhux mixtieqa li ġejjin u l-frekwenzi rispettivi tagħhom huma magħrufa għall-kompożizzjoni komparattiv li fih il-kumplex tat-tossina Botulinum ta' tip A konvenzjonali li jintuża fi provi kliniċi b'Xeomin. Hu possibbli li dawn l-effetti mhux mixtieqa jistgħu jsejnhu wkoll b'Xeomin.

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni: sturdament, tmewwit, nġhas

Disturbi fl-ġhajnejn

Mhux komuni: diplopja, ptosi

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Komuni: rinite, infezzjoni ta' l-apparat respiratorju ta' fuq

Mhux komuni: dispnea, bdil fil-vuċi

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: dardir, nixfa fil-halq

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda

Komuni: feriti fil-ġilda

Disturbi muskolu-skeltrali u tal-*connective tissue*

Komuni: ebusija, ipertonija

Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Komuni hafna: uġigh, dgħjufija lokali

Komuni: dgħjufija ġeneralizzata, sintomi bħal dawk ta' l-influenza, telqa

Mhux komuni: deni

L-immaniġġjar ta' *torticollis* spażmodika jista' jikkawża disfaġja bi gradi varji ta' severità, bil-potenzjal għal aspirazzjoni li jista' jkun hemm bżonn ta' intervent mediku. Id-disfaġja tista' tippersisti għal minn tnejn sa tliet ġimgħat wara l-injezzjoni, iżda f'każ wiehed kien irrappurtat li damet hames xhur. Id-disfaġja tidher li tiddependi mid-doża. Fi provi kliniċi bil-kumpless tat-tossina Botulinum ta' tip A, kien irrappurtat li d-disfaġja ssehh inqas b'mod frekwenti b'dozi totali taht 200 U f' kull sessjoni ta' kura.

### **Ġenerali**

L-informazzjoni addizzjonali li ġejja hi bbażata fuq pubblikazzjonijiet fuq preparazzjonijiet konvenzjonali li fihom il-kumpless tat-tossina Botulinum ta' tip A.

Effetti sekondarji relatati mal-firxa ta' tossina li tkun imbiegħda mill-post fejn ingħatat kienu rrappurtati b'mod rari hafna (dghjufija eċċessiva fil-muskoli, disfaġja, pnemonite ta' l-aspirazzjoni b'riżultat fatali f'xi każijiet) (ara sezzjoni 4.4).

Id-disfaġja kienet irrappurtata wara injezzjoni f'siti ohra minbarra l-muskolatura fil-ghonq.

Kien hemm rapporti rari ta' effetti mhux mixtieqa relatati mas-sistema kardjovaskulari, bħal aritmija u infart mijokardijaku, x'uhud b'riżultati fatali. Jibqa' mhux ċar jekk dawn l-imwiet kinux ikkawunati minn preparazzjonijiet konvenzjonali li fihom il-kumpless tat-tossina Botulinum ta' tip A, jew jekk kinux ikkawunati minn mard kardjovaskulari li kien jeżisti minn qabel.

Każ ta' newropatija periferali kien irrappurtat f'raġel wara li rċieva erba' korsijiet ta' injezzjonijiet ta' preparazzjoni konvenzjonali li kien fiha l-kumpless ta' tip A tat-tossina Botulinum (għal spażmu fl-ghonq u fid-dahar, u wġiħ sever) fuq perjodu ta' 11-il ġimgħa.

Kien hemm pazjenta li żviluppat *brachial plexopathy* jumejn wara l-injezzjoni ta' preparazzjoni konvenzjonali li kien fiha l-kumpless ta' tip A tat-tossina Botulinum, għall-kura ta' distonja fil-ghonq, bil-fejqan li sehh wara hames xhur.

Eritema *multiforme*, urtikarja, raxx qisu psorijasi, ħakk, u reazzjonijiet allergiċi, kienu deskritti bl-użu ta' preparazzjonijiet konvenzjonali li jkun fihom il-kumpless tat-tossina Botulinum ta' tip A, iżda l-kawża proprija tagħhom tibqa' mhix ċara.

Wara injezzjoni ta' kumpless ta' tip A tat-tossina Botulinum, l-EMG wera żieda fil-tferfir f'xi muskoli distanti li ma kienx assoċjat ma' dghjufija fil-muskoli jew ma' tipi oħrajn ta' anormalitajiet elettrofizjoloġiċi.

## **4.9 Doża eċċessiva**

### Sintomi ta' doża eċċessiva:

Żieda fid-doži ta' Botulinum newrotossina ta' tip A tista' tirriżulta f'paralisi newromuskolari prominenti li tkun imbiegħda mis-sit ta' l-injezzjoni. Is-sintomi ta' doża eċċessiva ma jidhrux immedjatament wara l-injezzjoni, u jistgħu jinkludu dghjufija ġenerali, ptosi, diplopja, diffikultajiet biex tibla' u biex titkellem, jew paralisi tal-muskoli respiratorji li tirriżulta fi pnemonja minhabba l-aspirazzjoni.

### Miżuri f'każijiet ta' doża eċċessiva:

F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent irid ikun immonitorjat mit-tobba għal diversi jiem. Jekk jidhru sinjali ta' intossikazzjoni, ikun meħtieġ li l-pazjent jiddaħhal l-isptar u jingħata miżuri ġenerali ta' appoġġ. Jekk ikun hemm paralizi tal-muskoli respiratorji, l-intubazzjoni u ventilazzjoni assistita ser ikunu meħtieġa sakemm titjieb il-kundizzjoni..

## 5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

### 5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Rilassant tal-muskoli, medicina li taħdem b'mod periferali, Kodiċi ATC: M03AX01

Botulinum newrotossina ta' tip A jimblokka t-trasmissjoni kolinerġika fil-*junction* newromuskolari billi jinibixxi l-hruġ ta' acetylcholine. It-truf tan-nervituri tal-*junction* newromuskolari ma jirrispondux aktar għall-impulsi tan-nervituri, u l-firxa tan-newrotrasmettitur tiġi evitata (dinervazzjoni kimika). L-irkuprar tat-trasmissjoni ta' l-impulsi tkun stabbilita mill-ġdid bil-formazzjoni ta' truf ġodda tan-nervituri u ta' *motor endplates*.

Il-mekkanizmu ta' l-azzjoni li bih Botulinum newrotossina ta' tip A jeżercita l-effetti tiegħu fuq it-terminali tan-nervaturi kolinerġiċi, jista' jiġi mfisser permezz ta' proċess sekwenzjali li fih tliet passi li jinkludi l-passi li ġejjin:

- a) it-twaħħil mat-terminali tan-nervaturi kolinerġiċi
- b) id-dhul jew l-internalizzazzjoni għot-terminali tan-nervaturi u
- c) l-inibizzjoni tal-hruġ ta' acetylcholine permezz ta' avvelenament intraċellulari fit-terminal tan-nervaturi.

Il-katina tqila tal-Botulinum newrotossina ta' tip A tehel b'selektività u affinità eċċezzjonalment għoljin mar-riċetturi li jinsabu biss fuq it-terminali kolinerġiċi. Wara l-internalizzazzjoni tan-newrotossina, il-katina l-hafifa twettaq *cleaving* speċifiku hafna tal-proteina fil-mira (SNAP 25) li hi essenzjali għall-hruġ ta' acetylcholine.

L-irkuprar wara l-injezzjoni normalment isehh fi żmien 3-4 xhur hekk kif it-terminali tan-nervaturi jiżviluppaw u jergħu jikkonnettjaw ma' l-endplate.

### 5.2 Taghrif farmakokinetiku

#### a) Karatteristiċi ġenerali tas-sustanza attiva:

Studji klassiċi kinetiċi u dwar id-distribuzzjoni ma jistgħux isiru b'Botulinum newrotossina ta' tip A minhabba li s-sustanza tingħata fi kwantitajiet żgħar hafna (pikogrammi f'kull injezzjoni), u minhabba li tehel tant malajr u b'mod irriversibbli mat-terminali tan-nervaturi kolinerġiċi.

It-tossina tal-Botulinum nattiva hi kumpless b'piż molekulari għoli, li, flimkien man-newrotossina (150 kD) fiha proteini oħrajn mhux tossiċi, bħal emagglutinini u non-emagglutinini. B'kuntrast mal-preparazzjonijiet konvenzjonali li fihom il-kumpless tat-tossina Botulinum ta' tip A, Xeomin fih newrotossina pura (150 kD), għax hu hieles mill-proteini li jagħmlu l-kumpless.

Bħal hafna proteini oħrajn tad-daqs tagħha, intwera li Botulinum newrotossina ta' tip A, tgħaddi minn trasport *axonal* retrogradu wara injezzjoni ġol-muskoli. Madankollu, ma ġiex identifikat il-passaġġ retrogradu transsinattiku ta' Botulinum newrotossina attiva ta' tip A għos-sistema nervuża ċentrali.

Botulinum newrotossina ta' tip A imwāħħla mar-riċettur, tkun *endocytosed* għon-nervaturi terminali qabel ma tilhaq il-mira tagħha (SNAP 25), u eventwalment ser tkun iddegradata fiċ-ċelluli. Il-molekuli ta' Botulinum newrotossina ta' tip A li jkunu jiċċirkolaw b'mod hieles, li ma jkunux wehlu mar-riċetturi tat-terminali tan-nervaturi kolinerġiċi *presynaptic*, ser ikunu *phagocytosed* jew *pinocytosed* u jkun ddegradati bħal kwalunkwe proteina li tiċċirkola mod hieles.

#### b) Distribuzzjoni tas-sustanza attiva fil-pazjenti:

Studji farmakokinetiċi umani b'Xeomin ma twettqux għal raġunijiet deskritti hawn fuq.

### 5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Informazzjoni li mhix klinika ma turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin, ibbażata fuq studji konvenzjonali dwar il-farmakologija tas-sigurtà kardjovaskulari.

Is-sejbiet li kienu osservati fi studji dwar it-tossiċità meta jingħataw dozi ripetuti ta' Xeomin, kienu primarjament relatati ma' l-azzjoni farmakodinamika tiegħu.

L-ebda evidenza ta' intollerabilità lokali ma kienet osservata. Studji dwar it-tossiċità riproduttiva b'Xeomin, li twettqu fil-fniek, ma wrew l-ebda effetti avversi fuq il-fertilità fl-irġiel jew fin-nisa, u lanqas effetti diretti fuq l-iżvilupp embrijo-fetali. Madankollu, l-ghoti ta' Xeomin f'livelli ta' doża li juru tossiċità materna ċara f'intervalli ta' minn ġimgħa sa ġimagħtejn, zied in-numru ta' aborti fi studju dwar it-tossiċità ta' qabel it-twelid fil-fniek. Espożizzjoni sistemika kontinwa tad-dams matul il-fażi sensitiva (mhux magħrufa) ta' l-organogeneżi bħala pre-rekwiżit għall-induzzjoni ta' effetti teratoġeniċi, ma tistax tkun issopnuta.

Ma saru l-ebda studji b'Xeomin dwar il-ġenotossiċità, il-karċinogeneċità u l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Albumina umana  
Sucrose

### 6.2 Inkompatibilitajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

### 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Il-kunjett mhux miftuh: 3 snin

Soluzzjoni rrikostitwiti: L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu intweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' minn 2 sa 8°C. Mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament.

### 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Il-kunjett mhux miftuh: Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Għall-kundizzjonijiet tal-ħażna tal-prodott mediċinali rrikostitwit (ara sezzjoni 6.3)

### 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett (ħġieg ta' tip 1) b'tapp tal-lastku (lastku tal-bromobutyl) u b'sigill ma jistax isir tbaġħbis fih (aluminju) f'pakkett b'1 (pakkett b'unità waħda), 2, 3 jew 6 kunjetti (pakketti multipli). Pakkett kliniku hu wkoll disponibbli b'6 kunjetti.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għal skop kummerċjali.

### 6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Xeomin hu rrikostitwit qabel l-użu b'soluzzjoni għall-injezzjoni sterili mhux ippreservata ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%). Ir-rikostituzzjoni u dilwizzjoni għandhom jitwettqu bi prattika tajba, partikularment fir-rigward ta' asepsis.

Tkun prattika tajba li twettaq ir-rikostituzzjoni tal-kunjett u l-preparazzjoni tas-siringa fuq xugamani tal-karta b'inforra tal-plastik biex tilqa' ghal xi tixrid li jista' jkun hemm. Ammont adattat ta' solvent (ara t-tabella tad-dilwizzjoni) jingibed go siringa. Il-porzjon espost tat-tapp tal-lastku tal-kunjett jitnaddaf bl-alkohol (70%) qabel iddahhal il-labra. Is-solvent irid ikun injettat bil-mod gol-kunjett. Jekk il-*vacuum* ma jigbidx is-solvent gol-kunjett, il-kunjett irid jintrema. Xeomin irrikostitwit hu soluzzjoni cara u bla kulur, minghajr frak.

Xeomin m'ghandux jintuza jekk is-soluzzjoni rrikostitwita (ippreparata kif deskritt hawn fuq) ikollha dehra mcajpra jew ikun fiha materjal f'sura ta' partikuli jew frak.

Id-dilwizzjonijiet irrakomandati huma indikati fit-tabella li ġejja:

| <b>Solvent miżjud</b><br>(sodium chloride 9 mg/ml (0.9%)<br>soluzzjoni għall-injezzjoni) | <b>Doża li tirriżulta f'unitajiet f'kull 0.1 ml</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 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                                              |

Kwalunkwe soluzzjoni għall-injezzjoni li tkun inhażnet għal aktar minn 24 siegħa, kif ukoll kwalunkwe soluzzjoni għall-injezzjoni mhux użata, għandhom jintremew.

Għal rimi sigur, il-kunjetti mhux użati għandhom jiġu rrikostitwiti b'ammont żgħir ta' ilma u mbagħad ikunu sterilizzati taht pressjoni għolja. Kwalunkwe kunjetti, siringi użati, u tixrid eċċ. għandhom ikunu *autoclaved*, u kwalunkwe residwu ta' Xeomin għandu jkun diżattivat billi tintuza soluzzjoni dilwita ta' sodium hydroxide (0.1 N NaOH).

## 7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

## 8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[To be completed nationally]

## 9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

[To be completed nationally]

## 10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

[To be completed nationally]

**TIKKETTA**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA GHALL-PAKKETT TA' UNITÀ WAHDA (KUNJETT WIEHED)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xeomin 100 LD<sub>50</sub> unitajiet ta' trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni  
Clostridium Botulinum newrotossina ta' tip A (150 kD), hieles minn proteini *complexing*

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

1 kunjett fih 100 LD<sub>50</sub> unità ta' Clostridium Botulinum newrotossina ta' tip A (150 kD), hieles minn proteini *complexing*

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Albumina umana, sucrose

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni  
Kunjett 1

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għall-użu ġol-muskoli.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA META JISKADI**

JIS: XX/SSSS

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Wara r-rikostituzzjoni: il-prodott jista' jinħażen għal massimu ta' 24 jum f'temperatura ta' 2°C sa 8°C.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Għal rimi sigur, il-kunjetti mhux użati għandhom jiġu rikostitwiti b'ammont żgħir ta' ilma u mbagħad ikunu sterilizzati taħt pressjoni għolja. Kwalunkwe kunjetti, siringi użati, u tixrid eċċ. għandhom ikunu *autoclaved*, u kwalunkwe residwu ta' Xeomin għandu jkun diżattivat billi tintuża soluzzjoni dilwita ta' sodium hydroxide (0.1 N NaOH).

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
60048 Frankfurt/Main  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[To be completed nationally]

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

[To be completed nationally]

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

*Il-ġustifikazzjoni biex ma' jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata*

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA GHALL-KUNJETT WIEHED META DAN IKUN PARTI/KOMPONENT TA' PAKKETT MULTIPLU BI 2, 3, 6 KUNJETTI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xeomin 100 LD<sub>50</sub> unitajiet ta' trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni  
Clostridium Botulinum newtossina ta' tip A (150 kD), hieles minn proteini *complexing*

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

1 kunjett fih 100 LD<sub>50</sub> unità ta' Clostridium Botulinum newtossina ta' tip A (150 kD), hieles minn proteini *complexing*.

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Albumina umana, sucrose

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni,  
Kunjett 1

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għall-użu ġol-muskoli.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA META JISKADI**

JIS: XX/SSSS

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Wara r-rikostituzzjoni: il-prodott jista' jinhażen għal massimu ta' 24 jum f'temperatura ta' 2°C sa 8°C.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Għal rimi sigur, il-kunjetti mhux użati għandhom jiġu rikostitwiti b'ammont żgħir ta' ilma u mbagħad ikunu sterilizzati taħt pressjoni għolja. Kwalunkwe kunjetti, siringi użati, u tixrid eċċ. għandhom ikunu *autoclaved*, u kwalunkwe residwu ta' Xeomin għandu jkun diżattivat billi tintuża soluzzjoni dilwita ta' sodium hydroxide (0.1 N NaOH).

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
60048 Frankfurt/Main  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[To be completed nationally]

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

[To be completed nationally]

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

*Il-ġustifikazzjoni biex ma' jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata*

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA GHALL-KUNJETT WIEHED META DAN IKUN PARTI/KOMPONENT MINN PAKKET KLINIKU B'6 KUNJETTI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xeomin 100 LD<sub>50</sub> unitajiet ta' trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni  
Clostridium Botulinum newtossina ta' tip A (150 kD), hieles minn proteini *complexing*

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

1 kunjett fih 100 LD<sub>50</sub> unità ta' Clostridium Botulinum newtossina ta' tip A (150 kD), hieles minn proteini *complexing*.

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Albumina umana, sucrose

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni  
Kunjett 1

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għall-użu ġol-muskoli.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhix mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA META JISKADI**

JIS: XX/SSSS

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.

Wara r-rikostituzzjoni: il-prodott jista' jinhażen għal massimu ta' 24 jum f' temperatura ta' 2°C sa 8°C.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Għal rimi sigur, il-kunjetti mhux użati għandhom jiġu rikostitwiti b'ammont żgħir ta' ilma u mbagħad ikunu sterilizzati taħt pressjoni għolja. Kwalunkwe kunjetti, siringi użati, u tixrid eċċ. għandhom ikunu *autoclaved*, u kwalunkwe residwu ta' Xeomin għandu jkun diżattivat billi tintuża soluzzjoni dilwita ta' sodium hydroxide (0.1 N NaOH).

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
60048 Frankfurt/Main  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[To be completed nationally]

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

[To be completed nationally]

Prodott medicinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

*Il-ġustifikazzjoni biex ma' jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata*

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA GHAL PAKKETT MULTIPLU BI 2, 3, 6 KUNJETTI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xeomin 100 LD<sub>50</sub> unitajiet ta' trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni  
Clostridium Botulinum newtossina ta' tip A (150 kD), hieles minn proteini *complexing*

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

1 kunjett fih 100 LD<sub>50</sub> unità ta' Clostridium Botulinum newtossina ta' tip A (150 kD), hieles minn proteini *complexing*.

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Albumina umana, sucrose

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni  
2 kunjetti  
3 kunjetti  
6 kunjetti

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għall-użu ġol-muskoli.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA META JISKADI**

JIS: XX/SSSS

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Wara r-rikostituzzjoni: il-prodott jista' jinħażen għal massimu ta' 24 jum f'temperatura ta' 2°C sa 8°C.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Għal rimi sigur, il-kunjetti mhux użati għandhom jiġu rikostitwiti b'ammont żgħir ta' ilma u mbagħad ikunu sterilizzati taħt pressjoni għolja. Kwalunkwe kunjetti, siringi użati, u tixrid eċċ. għandhom ikunu *autoclaved*, u kwalunkwe residwu ta' Xeomin għandu jkun diżattivat billi tintuża soluzzjoni dilwita ta' sodium hydroxide (0.1 N NaOH).

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
60048 Frankfurt/Main  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[To be completed nationally]

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

[To be completed nationally]

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

*Il-ġustifikazzjoni biex ma' jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata*

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA GHAL PAKKETT KLINIKU B'6 KUNJETTI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xeomin 100 LD<sub>50</sub> unitajiet ta' trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni  
Clostridium Botulinum newtossina ta' tip A (150 kD), hieles minn proteini *complexing*

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

1 kunjett fih 100 LD<sub>50</sub> unità ta' Clostridium Botulinum newtossina ta' tip A (150 kD), hieles minn proteini *complexing*.

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Albumina umana, sucrose

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni  
6 kunjetti  
Pakkett kliniku Għall-użu fl-isptar biss

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għall-użu ġol-muskoli.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA META JISKADI**

JIS: XX/SSSS

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Wara r-rikostituzzjoni: il-prodott jista' jinħażen għal massimu ta' 24 jum f'temperatura ta' 2°C sa 8°C.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Għal rimi sigur, il-kunjetti mhux użati għandhom jiġu rikostitwiti b'ammont żgħir ta' ilma u mbagħad ikunu sterilizzati taħt pressjoni għolja. Kwalunkwe kunjetti, siringi użati, u tixrid eċċ. għandhom ikunu *autoclaved*, u kwalunkwe residwu ta' Xeomin għandu jkun diżattivat billi tintuża soluzzjoni dilwita ta' sodium hydroxide (0.1 N NaOH).

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
60048 Frankfurt/Main  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[To be completed nationally]

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

[To be completed nationally]

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

*Il-ġustifikazzjoni biex ma' jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata*

|                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN<br/>TIKKETTA TAL-KUNJETT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA</b> |
|---------------------------------------------------------------|

Xeomin 100 LD<sub>50</sub> unitajiet ta' trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni  
Clostridium Botulinum newtossina ta' tip A (150 kD), hieles minn proteini *complexing*

Għall-użu ġol-muskoli.

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA</b> |
|------------------------------------------|

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

|                             |
|-----------------------------|
| <b>3. DATA META JISKADI</b> |
|-----------------------------|

JIS: MM/SSSS

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|--------------------------|

Lott:

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| <b>5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI</b> |
|------------------------------------------------------------------|

100 LD<sub>50</sub> unità

|                  |
|------------------|
| <b>6. OHRAJN</b> |
|------------------|

**FULJETT TA' TAGHRIF**

## **Fuljett ta' Taghrif Informazzjoni ghal min qed jaghmel użu minnha**

### **Xeomin 100 LD<sub>50</sub> unitajiet ta' trab ghal soluzzjoni għall-injezzjoni**

Clostridium Botulinum newtossina ta' tip A (150 kD), hieles minn proteini *complexing*.

#### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.
- Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava, jew jekk tinnotta xi effetti sekondarji li mhumieħ imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

#### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu Xeomin u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tuża Xeomin
3. Kif għandek tuża Xeomin
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħżen Xeomin
6. Aktar tagħrif

## **1. X'INHU XEOMIN U GħALXIEX JINTUŻA**

Xeomin hi medicina li tirrilassa l-muskoli skelettriċi (rilassant tal-muskoli periferali).

Xeomin jintuża għall-kura ta' dawn il-kundizzjonijiet fl-adulti:

- spażmu ta' tebqet il-ġħajn (blefarospaźmu)
- għonq mgħawweġ (*torticollis* spaźmodika)

## **2. QABEL MA TUŻA XEOMIN**

#### **Tużax Xeomin:**

- jekk inti allergiku/a (tbati minn sensitività eċċessiva) għal Botulinum newtossina ta' tip A jew għal xi sustanzi oħra ta' Xeomin (ara Sezzjoni 6 "Aktar tagħrif").
- jekk tbati minn disturbi ġeneralizzati ta' l-attività tal-muskoli (eż. mijastenja gravis, is-sindrome ta' Lambert-Eaton )
- jekk hemm infezzjoni fis-sit propost ta' l-injezzjoni.

#### **Oqgħod attent hafna b'Xeomin**

Għid lit-tabib tiegħek:

- jekk tbati minn kwalunkwe tip ta' disturbi ta' ħruġ ta' demm
- jekk qed tirċievi sustanzi li ma jhallux id-demm jagħqad (terapija b' medicini li jraqqu d-demm)
- jekk tbati minn dgħujfija prominenti jew volum imnaqqas tal-muskoli fil-muskolu fejn tkun ser tiehu l-injezzjoni
- jekk tbati minn marda msejħa sklerosi amijotrofika laterali. Din il-marda twassal għall-qerda ta' tessut tal-muskoli.
- jekk tbati minn kwalunkwe mard li tiddisturba l-interazzjoni bejn in-nervaturi u l-muskoli skelettriċi (disfunzjoni newromuskolari periferali)
- jekk għandek jew kellek diffikultajiet biex tibla'

F'kazijiet ta' injezzjonijiet ripetuti b'Xeomin, l-effett terapewtiku tal-prodott jista' jvarja. Ir-raġunijiet possibbli għal zieda jew tnaqqis huma:

- tekniċi differenti mit-tabib tiegħek li jippreparaw il-prodott
- intervalli differenti tal-kura
- injezzjonijiet f'muskolu ieħor
- effettività li tvarja marginalment tas-sustanza attiva ta' Xeomin
- non-rispons/il-falliment tat-terapija matul il-kors tal-kura.

Jekk kont inattiv/a għal perjodu twil ta' żmien, kwalunkwe attività għandha tinbeda gradwalment wara l-injezzjoni ta' Xeomin.

Jekk tiżviluppa diffikultajiet biex tibla', jew disturbi f'kif titkellem jew biex tiehu n-nifs, jekk jogħġbok ikkuntattja lis-servizzi ta' l-emergenza medika, jew għid lill-qraba tiegħek biex jagħmlu dan (ara sezzjoni 4).

L-użu ta' Xeomin fit-tfal u fl-adolexxenti ma kienx investigat s'issa, u għalhekk mhuwiex irrakomandat.

### ***Spazmu ta' tebqet il-ġhajn (blefarospazmu)***

Jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek qabel kwalunkwe kura, jekk inti:

- kellek operazzjoni f'ġhajnejk. It-tabib tiegħek ser jiehu prekawzjonijiet addizzjonali.
- f'riskju li tiżviluppa marda msejha glawkoma tat-tip angle closure. Din il-marda tista' tikkawża l-pressjoni fl-intern ta' l-ġhajn biex tiżdied, u dan jista' jwassal li ssir ħsara fin-nerv prinċipali t'ġhajnejk. It-tabib tiegħek ser ikun jaf jekk inti tkunx f'riskju.

Matul il-kura, tikek zġhar ta' demm jistgħu jfieggu fit-tessut artab ta' tebqet il-ġhajn. It-tabib tiegħek jista' jillimitahom billi japplika pressjoni ġentili immedjata fis-sit ta' l-injezzjoni.

Wara li tirċievi injezzjoni ta' Xeomin ġol-muskolu t'ġhajnejk, ir-rata tat-teptip t'ġhajnejk tista' tonqos. Dan jista' jwassal għal espożizzjoni twila wisq tal-parti trasparenti tan-naħa ta' quddiem ta' l-ġhajn (kornea). Din l-espożizzjoni tista' twassal għal ħsara fil-wieċ ta' l-ġhajn u infjammazzjoni (ulċerazzjoni tal-kornea). Dan jista' jiġri aktar ta' spiss jekk inti tbat minn disturbi fin-nervituri ta' wieċek.

### ***Għonq mġhawweġ (torticollis spażmodika)***

Wara l-injezzjoni, inti tista' tiżviluppa diffikultajiet biex tibla' li jistgħu ikunu minn ħfief sa severi. Dan jista' jwassal għal problemi biex tiehu n-nifs, u jista' jkolluk riskju oghla li tiġbed sustanzi jew fluwidi barranin man-nifs. Sustanzi barranin fil-pulmuni tiegħek jistgħu iwasslu għal infjammazzjoni jew infezzjoni (pnewmonja). It-tabib tiegħek ser jagħtik kura medika speċjali jekk ikun meħtieġ (eż. fis-sura ta' nutrizzjoni artifiċjali).

Diffikultajiet biex tibla' jistgħu idumu minn tnejn sa tliet gimghat wara l-injezzjoni, iżda hu magħruf li f'pazjent wiehed, id-diffikultajiet damu sa hames xhur.

### **Meta tuża mediċini ohra**

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tiehu jew haċt dan l-aħħar xi mediċini ohra, anki daww mingħajr riċetta.

Teoretikament, l-effett ta' Xeomin jista' jizzied b':

- antibijotiċi aminoglycoside
- prodotti mediċinali li jfixklu t-trasferiment ta' messaġġ minn nerv għal muskolu, eż. rilassanti tal-muskoli tat-tip tubocurarine li jdgħajfu l-muskoli skeletriċi.

Għalhekk, l-użu fl-istess ħin ta' Xeomin ma' aminoglycosides jew spectinomycin jeħtieġ attenzjoni speċjali. Dan hu rilevanti wkoll għal prodotti mediċinali li jdgħajfu l-muskolu. It-tabib tiegħek jista'

jnaqqas id-doża tal-bidu tar-rilassant, jew użu ta' sustanza li tahdem b'mod intermedju minflok jintużaw sustanzi li għandhom effetti li jdumu aktar.

Teoretikament, l-effett ta' Xeomin jista' jitnaqqas minn:

- ċerti mediċini kontra l-malarja/anti-rewmatiċi (4-Aminochinolines).

### **Tqala u Treddigh**

Itlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispizjar tiegħek qabel tiehu xi mediċina.

Jekk inti tqila, Xeomin m'għandux jintuża, hlief jekk it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi jekk hemmx hteġa ċara u jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifikax ir-riskju.

Mhux magħruf jekk is-sustanza attiva ta' Xeomin titneħhiex fil-ħalib tas-sider. Għalhekk, l-użu ta' Xeomin f'nisa li jkunu qed ireddeghu mhuwiex irrakkomandat.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Minhabba n-natura tal-marda tiegħek li qed tiġi kkurata, il-hila li ssuq u thaddem il-magni, tista' titnaqqas. Xi ftit mill-effetti terapewtiċi u/jew sekondarji ta' Xeomin jistgħu wkoll jinterferixxu mal-hila li ssuq u thaddem il-makkinarju. Għalhekk, m'għandekx issuq u thaddem il-makkinarju sakemm il-hiliet tiegħek jiġu lura għan-normal għal kollox.

## **3. KIF TUŻA XEOMIN**

Xeomin jista' jintuża biss minn professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fl-ghoti tat-tossina Botulinum.

Xeomin mahlul hu intenzjonat għal injezzjonijiet ġol-muskoli.

L-aħjar dożaġġ u n-numru ta' siti ta' l-injezzjoni fil-muskolu għall-kura, ser jintgħażlu mit-tabib tiegħek speċifikament għalik. Ir-riżultat tal-kura inizjali b'Xeomin għandu jkun evalwat, u jista' jwassal għal aġġustament fid-doża sakemm jintlaħaq l-effett terapewtiku mixtieq.

Jekk għandek l-impressjoni li l-effett ta' Xeomin hu qawwi jew dgħajef wisq, kellek lit-tabib tiegħek. F'każijiet fejn l-ebda effett terapewtiku ma jkun apparenti, terapiji alternattivi għandhom jiġu kkunsidrati.

Ġismek jista' jiżviluppa antikorpi wara li inti tkun irċivejt preparazzjonijiet ta' tossina Botulinum ta' tip A. L-antikorpi jistgħu inaqqsu l-effikaċja terapewtika tal-prodott.

### ***Spazmu ta' tebqet il-ġhajn (blefarospazmu)***

Normalment, l-ewwel l-bidu ta' l-effett ikun osservat fi żmien erbat ijiem wara l-injezzjoni. L-effett ta' kull kura ġeneralment idum madwar 3-4 xhur, madankollu, jista' jdum aktar jew anqas b'mod sinifikanti. Il-kura tista' tkun ripetuta jekk ikun meħtieġ.

Normalment, l-ebda benefiċċju addizzjonali ma jinkiseb billi tikkura aktar minn darba kull tliet xhur.

### ***Għonq mgħawweġ (torticollis spażmodika)***

Normalment, l-ewwel sinjal ta' l-effett ikun osservat fi żmien erbat ijiem wara l-injezzjoni. L-effett ta' kull kura ġeneralment idum madwar 3-4 xhur, madankollu, jista' jdum għal żmien li jkun itwal jew iqsar b'mod sinifikanti. Il-perijodu bejn kull sessjoni ta' kura għandu jkun ta' mill-anqas 10 ġimgħat.

### **Jekk jintuża aktar Xeomin milli suppost**

#### Sintomi ta' doża eċċessiva

Sintomi ta' doża eċċessiva mhumix apparenti immedjatament wara l-injezzjoni, u jistgħu ikunu dgħufija ġenerali, tebqet il-ġhajn imdendla, tara doppju, diffikultajiet biex tibla' u biex titkellem, u pnemonja.

#### Mizuri f'każijiet ta' doża eċċessiva

Fil-każ li thoss sintomi ta' doża eċċessiva, jekk jogħġbok fittex lis-servizzi ta' l-emergenza medika immedjatament, jew għid lill-qraba tiegħek biex jagħmlu dan, u mur fi sptar. Superviżjoni medika li ddum sa diversi jiem, u ventilazzjoni assistita tista' tkun meħtieġa.

Jekk ikollok aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew lill-ispjazzar tiegħek.

## **4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU**

Bhal kull medicina oħra, Xeomin jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

L-effetti sekondarji jistgħu isehhu minn injezzjonijiet ta' Xeomin li jipparalizzaw temporanjament gruppi ta' muskoli fil-qrib. Doži kbar jistgħu jikkawżaw paralisi f'muskoli mbiegħda mis-sit ta' l-injezzjoni. Normalment, l-effetti sekondarji jkunu osservati matul l-ewwel ġimgħa wara l-kura, u n-natura tagħhom tkun temporanja. Jistgħu ikunu ristretti għaż-żona madwar is-sit ta' l-injezzjoni (eż. uġigh lokali, sensittività fis-sit ta' l-injezzjoni, u emorraġija fis-sit ta' l-injezzjoni).

**Jekk tiżviluppa diffikultajiet biex tibla', jew disturbi f'kif titkellem jew biex tiehu n-nifs, jekk jogħġbok ikkuntattja lis-servizzi ta' l-emergenza medika immedjatament jew għid lill-qraba tiegħek biex jagħmlu dan.**

Bhal ma jiġri bi kwalunkwe medicina, tista' ssehħ reazzjoni allergika b'Xeomin. Reazzjoni allergika tista' tikkawża kwalunkwe mis-sintomi li ġejjin:

- diffikultà biex tiehu n-nifs
- nefha ta' l-idejn, saqajn, għekiesi, wiċċ, xufftejn, haq jew gerżuma.

**Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jew mur fis-sezzjoni ta' l-emergenza ta' l-eqreb sptar jekk ikollok kwalunkwe minn dawn is-sintomi.**

Il-probabbilitajiet ta' l-effetti sekondarji li ġejjin u l-frekwenzi allokatati jintużaw għal kategorizzazzjoni ta' l-effetti sekondarji:

|                            |                                                                                  |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>komuni hafna</i></b> | iktar minn 1 minn kull 10 persuni kkurati                                        |
| <b><i>komuni</i></b>       | inqas minn 1 minn kull 10, iżda iktar minn 1 minn kull 100 persuna kkurata       |
| <b><i>mhux komuni</i></b>  | inqas minn 1 minn kull 100, iżda iktar minn 1 minn kull 1,000 persuna kkurata    |
| <b><i>rari</i></b>         | inqas minn 1 minn kull 1,000, iżda iktar minn 1 minn kull 10,000 persuna kkurata |
| <b><i>rari hafna</i></b>   | inqas minn 1 kull 10,000 persuna kkurata, li jinkludu każijiet iżolati           |

#### ***Spazmu ta' tebqet il-ġhajn (blefarospazmu)***

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrapportati bi Xeomin:

Komuni:           tebqet il-ġhajn imdendla (ptosi), għajnejn xotti

Mhux komuni: dgħjufija fil-muskoli, sensazzjoni bħal qisu xi hadd qed inigġżek bil-labar (parestesija), uġiġħ ta' ras, infjammazzjoni tal-konguntiva (konguntivite), ħalq xott, raxx tal-ġilda, ferita imposta

Flimkien ma' dan, l-effetti sekondarji li ġejjin huma magħrufa għall-kompożizzjoni komparattiv li fih il-kumpless tat-tossina Botulinum ta' tip A konvenzjonali li jintuża fil-provi kliniċi b'Xeomin. Hu possibbli li dawn l-effetti sekondarji jistgħu jsejnhu wkoll b'Xeomin.

Komuni: forma speċjali ta' infjammazzjoni tal-kornea (keratite *punctate* superficjali), ma tkunx tista' tagħlaq għajnejk (*lagophthalmos*), irritazzjoni fl-għajnejn, biża' mid-dawl (fotofobia), dmugħ (lakrimazzjoni)

Mhux komuni: paralisi tal-wiċċ, dgħjufija fil-muskoli tal-wiċċ, infjammazzjoni tal-kornea (keratite), it-tarf ta' tebqet il-għajn ta' ġewwa barra (*ectropion*), tara doppju (diplopja), it-tarf ta' tebqet il-għajn maqlub (*entropion*), disturb tal-vista, vista mċajpra, sturdament, reazzjoni infjammatorja tal-ġilda (dermatite), gheja

Rari: nefha ta' tebqet il-għajn

Rari hafna: marda tan-nervituri tal-vista, normalment assoċjata ma' zieda fil-pressurejoni għol-għajn (glawkoma tat-tip *angle closure*), ulċerazzjoni tal-kornea

### ***Għonq mgħawweġ (torticollis spażmodika)***

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrapportati bi Xeomin:

Komuni: diffikultajiet biex tibla' (disfaġja), dgħjufija fil-muskoli, uġiġħ fid-dahar

Mhux komuni: vuċi tistema' stramba (disfonija), dgħjufija (astenja), uġiġħ fil-muskoli (mijaġġja), uġiġħ ta' ras, roġħda, uġiġħ fl-għajnejn, dijarrea, ħalq xott, rimettar, infjammazzjoni tal-kolon (kolite), raxx tal-ġilda, ħmura tal-ġilda (eritema), ħakk (prurite), zieda fl-għaraq, uġiġħ fl-għadam, infjammazzjoni fis-sit ta' l-injezzjoni, sensitività fis-sit ta' l-injezzjoni

Flimkien ma' dawn, l-effetti sekondarji li ġejjin huma magħrufa għall-kompożizzjoni komparattiv li fih il-kumpless tat-tossina Botulinum ta' tip A konvenzjonali li jintuża fil-provi kliniċi b'Xeomin. Hu possibbli li dawn l-effetti sekondarji jistgħu jsejnhu wkoll b'Xeomin.

Komuni hafna: uġiġħ, dgħjufija lokali

Komuni: telqa ġeneralizzata, sintomi bħal dawġ ta' l-influwenza, telqa, sturdament, tmewwit, irqad (nġhas), infjammazzjoni nażali (rinite), infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, dardir, nixfa orali, feriti fil-ġilda, ebusija, zieda fis-sodizza tal-muskoli (ipertonija)

Mhux komuni: diffikultajiet biex tieħu n-nifs (dispnea), tara doppju (diplopja), tebqet il-għajn imdendla (ptosi), bidla fil-vuċi, deni

Il-kura ta' għonq mgħawweġ tista' tikkawża diffikultajiet biex tibla' bi gradi diversi ta' severità. Dan jista' jwassal li wieħed jista' jtiġbed materjal barrani man-nifs, li jista' jkollu bżonn ta' intervent mediku. Id-diffikultajiet biex tibla' jistgħu jippersistu għal minn tnejn sa tliet ġimgħat wara l-injezzjoni, iżda f'każ wieħed kien irrappurtat li damu ħames xhur. Id-diffikultajiet biex tibla' jidher li jiddependu mid-doża. Fi provi kliniċi bil-kumpless tat-tossina Botulinum ta' tip A, kien irrappurtat li d-diffikultajiet biex tibla' huma anqas komuni b'dozi baxxi.

### ***Ġenerali***

L-informazzjoni addizzjonali li ġejja hi bbażata fuq pubblikazzjonijiet fuq preparazzjonijiet konvenzjonali li fihom il-kumplex tat-tossina Botulinum ta' tip A.

Effetti sekondarji relatati mal-firxa ta' tossina li tkun imbiegħda mis-sit ta' l-ġhoti kienu rrapportati b'mod rari hafna (dghjufija eċċessiva fil-muskoli, diffikultajiet biex tibla', infezzjoni fil-pulmun jew infjammazzjoni minhabba l-ġbid man-nifs ta' sustanzi barranin (pnewmonite ta' l-aspirazzjoni) b'riżultat fatali f'xi każijiet).

Hemm rapporti rari fuq l-effetti sekondarji relatati mas-sistema kardjovaskulari, bhal taħbit irregolari tal-qalb (arritmija) u attakk tal-qalb, li xi whud minnhom kellhom riżultat fatali. Jibqa' mhux ċar jekk dawn l-imwiet kinux ikkaġunati minn preparazzjonijiet konvenzjonali li jkun fihom il-kumplex tat-tossina Botulinum ta' tip A, jew jekk kinux ikkawżati minn mard kardjovaskulari li kien jeżisti minn qabel.

Inkitbu rapporti rari ta' reazzjonijiet severi allergiċi (anafilattiċi) wara injezzjoni ta' preparazzjoni konvenzjonali li fiha kumplex tat-tossina Botulinum ta' tip A.

Każ ta' newropatija periferali kien irrappurtat f'raġel wara li rċieva erba' korsijiet ta' injezzjonijiet ta' preparazzjoni konvenzjonali li kien fiha l-kumplex ta' tip A tat-tossina Botulinum (għal spażmu fl-ghonq u fid-dahar, u wġiġh sever) fuq perijodu ta' 11-il ġimgħa.

Kien hemm pazjenta li żviluppat leżjoni tan-nerv li affettwat id-driegħ (*brachial plexopathy*) jumejn wara l-injezzjoni ta' preparazzjoni konvenzjonali li kien fiha l-kumplex ta' tip A tat-tossina Botulinum, għall-kura ta' għonq mgħawweġ, bil-fejqan li seħħ wara ħames xhur.

Forom varji ta' eruzzjonijiet tal-ġilda (eritema *multiforme*, urtikarja, raxx qisu psorijasi), ħakk, u reazzjonijiet allergiċi, kienu deskritti bl-użu ta' preparazzjonijiet konvenzjonali li jkun fihom il-kumplex tat-tossina Botulinum ta' tip A, iżda mhux ċar jekk il-kawża kinetx l-injezzjoni.

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava, jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumie x imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## 5. KIF TAĦŻEN XEOMIN

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Tużax Xeomin wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kaxxa tal-kartun u fuq il-folja wara "JIS". Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Il-kunjett mhux miftuħ: Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Soluzzjoni rrikostitwita: Aħżen fi friġġ (2 - 8°C)

It-tabib tiegħek ser jirrikostitwixxi l-medicina b'soluzzjoni fiżjoloġika ta' melh fl-ilma qabel l-użu. Din is-soluzzjoni rrikostitwita tista' tinhażen sa 24 siegħa f'temperatura bejn 2 u 8 °C. Madankollu, il-prodott għandu jintuża immedjatament.

It-tabib m'għandux juża Xeomin jekk il-kunjett irrikostitwit skond l-istruzzjonijiet ikun imċajpar jew ikun fih, eż. materjal f'sura ta' partikuli jew frak.

## 6. AKTAR TAGHRIF

### X'fih Xeomin

- Is-sustanza attiva hi *Clostridium Botulinum* newrotossina ta' tip A (150 kD), hielsa minn proteini *complexing*.

1 kunjett fih 100 LD<sub>50</sub> unità\* ta' Clostridium Botulinum newtossina ta' tip A (150 kD), hielsa minn proteini *complexing*. Unità wahda ta' LD<sub>50</sub> tikkorrispondi għall-medjan tad-doża letali (LD<sub>50</sub>) meta l-prodott rikostitwit ikun injettat b'mod intraperitoneali fil-ġrieden taht kundizzjonijiet definiti. Minhabba d-differenzi fl-assaġġ LD<sub>50</sub>, dawn l-unitajiet huma speċifiċi għal Xeomin u mhumiex applikabbli għall-preparazzjonijiet oħrajn tat-tossina Botulinum.

- Is-sustanzi l-oħra huma: albumina umana, sucrose

### **Id-dehra ta' Xeomin u d-daqs tal-pakkett**

Xeomin hu pprezentat bħala trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni. It-trab hu abjad. Meta jinħall, Xeomin hu soluzzjoni ċara u bla kulur, mingħajr frak.

Daqsijiet tal-pakketti ta' 1 (pakkett b'unità wahda), 2, 3 jew 6 kunjetti (pakkett multiplu). Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

### **Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

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

### **Manifattur**

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

### **Dan il-fuljett kien approvat l-aħhar fi**

---

### **It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:**

It-tnaqqis jew iż-żieda fid-doża ta' Xeomin huma possibbli billi tagħti volum ta' l-injezzjoni iżgħar jew ikbar. Aktar ma jkun żgħir il-volum ta' l-injezzjoni, inqas ser tkun is-sensazzjoni ta' pressjoni u inqas il-firxa ta' Botulinum newtossina ta' tip A fil-muskoli injettati. Dan hu ta' benefiċċju fit-tnaqqis ta' effetti fuq muskoli fil-qrib meta gruppi ta' muskoli żgħar ikunu qed jiġu injettati. Xeomin hu rikostitwit qabel l-użu b'soluzzjoni għall-injezzjoni sterili mhux ippreservata ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%).

Tkun Prattika tajba li twestaq ir-rikostituzzjoni tal-kunjett u l-preparazzjoni tas-siringa fuq xugamani tal-karta b'inforra tal-plastik biex tilqa' għal xi tixrid li jista' jkun hemm. Ammont adattat ta' solvent (ara t-tabella tad-dilwizzjoni) jingħbed go siringa. Il-porzjon espost tat-tapp tal-lastku tal-kunjett jitnaddaf bl-alkohol (70%) qabel iddaħhal il-labra. Is-solvent irid ikun injettat bil-mod ġol-kunjett. Il-kunjett irid jintrema, jekk il-vacuum ma jiġbidx is-solvent ġol-kunjett. Xeomin irrikostitwit hu soluzzjoni ċara u bla kulur, mingħajr frak.

Id-dilwizzjonijiet irrakkomandati huma indikati fit-tabella li ġejja:

| Solvent miżjud | Doża li tirriżulta f'unitajiet f'kull 0.1 ml |
|----------------|----------------------------------------------|
|----------------|----------------------------------------------|

|                                                                 |        |
|-----------------------------------------------------------------|--------|
| (sodium chloride 9 mg/ml (0.9%)<br>soluzzjoni għall-injezzjoni) |        |
| 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 |

**Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

Kwalunkwe soluzzjoni għall-injezzjoni li tkun inhażnet għal aktar minn 24 siegħa, kif ukoll kwalunkwe soluzzjoni għall-injezzjoni mhux użata, għandhom jintremew.

Għal rimi li mhux ta' periklu, kwalunkwe kunjetti mhux użati għandhom jinħallu bi ftiit ilma, u imbagħad sterilizzati taħt pressjoni għolja (*autoclaved*). Kwalunkwe kunjetti, siringi użati, u tixrid eċċ. għandhom ikunu sterilizzati bl-użu ta' pressjoni għolja u kwalunkwe residwu ta' Xeomin għandu jkun diżattivat billi tintuża soluzzjoni dilwita ta' sodium hydroxide (0.1 N NaOH).