

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTAĆ(CI) FARMACEUTYCZNA(YCH), MOC(Y) PRODUKTÓW
LECZNICZYCH, DROGA(DRÓG) PODANIA, WNIOSKODAWCA(Y), PODMIOT(Y)
ODPOWIEDZIALNY(E) POSIADAJĄCY(E) POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>	<u>Zawartość (stężenie)</u>
Dania	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstrasse 100 60318 Frankfurt/Main Niemcy		Xeomin	100 jednostek LD ₅₀	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	do wstrzykiwań domięśniowych	
Niemcy	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstrasse 100 60318 Frankfurt/Main Niemcy		Xeomin	100 jednostek LD ₅₀	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	do wstrzykiwań domięśniowych	
Szwecja	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstrasse 100 60318 Frankfurt/Main Niemcy		Xeomin	100 jednostek LD ₅₀	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	do wstrzykiwań domięśniowych	
Austria		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstrasse 100 60318 Frankfurt/Main Niemcy	Xeomin	100 jednostek LD ₅₀	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	do wstrzykiwań domięśniowych	
Finlandia		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstrasse 100 60318 Frankfurt/Main Niemcy	Xeomin	100 jednostek LD ₅₀	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	do wstrzykiwań domięśniowych	
Francja		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstrasse 100 60318 Frankfurt/Main Niemcy	Xeomin	100 jednostek LD ₅₀	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	do wstrzykiwań domięśniowych	
Hiszpania		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstrasse 100 60318 Frankfurt/Main Niemcy	Xeomin	100 jednostek LD ₅₀	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	do wstrzykiwań domięśniowych	
Luksemburg		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstrasse 100 60318 Frankfurt/Main	Xeomin	100 jednostek LD ₅₀	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	do wstrzykiwań domięśniowych	

Norwegia	Niemcy Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstrasse 100 60318 Frankfurt/Main	Xeomin	100 jednostek LD ₅₀	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	do wstrzykiwań domięśniowych
Polska	Niemcy Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstrasse 100 60318 Frankfurt/Main	Xeomin	100 jednostek LD ₅₀	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	do wstrzykiwań domięśniowych
Portugalia	Niemcy Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstrasse 100 60318 Frankfurt/Main	Xeomin	100 jednostek LD ₅₀	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	do wstrzykiwań domięśniowych
Wielka Brytania	Niemcy Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstrasse 100 60318 Frankfurt/Main	Xeomin	100 jednostek LD ₅₀	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	do wstrzykiwań domięśniowych
Włochy	Niemcy Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstrasse 100 60318 Frankfurt/Main Niemcy	Xeomin	100 jednostek LD ₅₀	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	do wstrzykiwań domięśniowych

ANEKS II

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO WNIESIENIA POPRAWEK W
CHARAKTERYSTYKACH PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIU OPAKOWAŃ I
ULOTCE DLA PACJENTA PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA**

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE NAUKOWEJ OCENY PREPARATU XEOMIN <(zob. Aneks I)>

- Kwestie dotyczące jakości

Z punktu widzenia jakości preparat Xeomin jest wysoce oczyszczony i różni się od substancji leczniczej w preparatach Botox® i Dysport® tym, że nie zawiera białek kompleksujących (hemaglutynin).

Żadne kwestie dotyczące jakości nie były źródłem niezgodności podczas procedury wzajemnego uznania.

- Kwestie dotyczące skuteczności

Program rozwoju klinicznego obejmował 5 badań przedstawionych w poniższej tabeli.

Tabela 1: Zestawienie tabelaryczne badań klinicznych

Badanie Kraje	Faza, populacja i projekt	Badane leczenie	Podstawowe kryterium oceny
Ukończone badania			
BTC-9901 Niemcy	Faza 1 14 zdrowych ochotników płci męskiej Badanie otwarte, porównanie jednego leczenia	4 U Xeomin i Botox domięśniowo	Zmiana maksymalnej amplitudy CMAP
MRZ-0113 Niemcy	Faza 1b 32 zdrowych ochotników płci męskiej Podwójnie ślepa próba - porównanie jednego leczenia z oceną profilu zależności odpowiedzi od dawki, dystrybucji w organizmie i czasu utrzymywania się działania	2, 4, 16 lub 32 U Xeomin i Botox domięśniowo	Redukcja CMAP w tygodniu 4 Kontrola po 52 tygodniach
BTC-9801 Niemcy	Badanie fazy 2 z zastosowaniem zmiennych dawek 53 pacjentów z rotacyjną dystonią szyjną Badanie otwarte, randomizowane badanie z aktywną substancją porównawczą	Xeomin: 10/20 U, 20/40 U, 30/60 U Botox 30/60 U domięśniowo	Zmiana maksymalnej amplitudy CMAP po 2 tygodniach
MRZ-0013 Europa i Izrael	Faza 3 466 pacjentów z dystonią szyjną Podwójnie ślepa próba, randomizowane, kontrolowane za pomocą substancji czynnej (Botox), równoległe badanie	70-300 U Xeomin lub Botox domięśniowo	Zmiana TWSTRS – wynik oceny nasilenia choroby po 4 tygodniach
MRZ-0003 Europa i Izrael	Faza 3 304 pacjentów z kurczem powiek Podwójnie ślepa próba, randomizowane, kontrolowane za pomocą substancji czynnej (Botox), równoległe badanie	Do 70 U Xeomin lub Botox domięśniowo	Zmiana łącznego wyniku JRS po 3 tygodniach

TWSTRS: Skala oceny kurczowego kręczy szyi Toronto Western

JRS: Skala oceny Jankovica

EDB: Mięsień prostownik palców krótki

CMAP: Złożony potencjał działania mięśni

U: Jednostki

Przedstawiony program badań klinicznych składał się z:

- dwóch badań fazy I MRZ/BTC-9901 i MRZ/BTC-0113, przy czym to ostatnie badanie zostało przeprowadzone po zakończeniu badań fazy III;
- jednego badania fazy II (MRZ/BTC-9801);
- dwóch badań fazy III (po jednym badaniu dotyczącym każdego z przewidywanych wskazań: odpowiednio kurczowego kręczy szyi (MRZ/BTC-0013) i kurczu powiek (MRZ/BTC-0003)).

Ponadto obecnie trwają trzy badania kliniczne preparatu Xeomin:

- w badaniu spastyczności kończyny górnej (MRZ 0410) 144 pacjentów rozpoczęło drugi cykl wstrzyknięć, w którym podawane są dawki preparatu Xeomin do 400 U;
- w badaniu dystonii szyi (MRZ 0408), w którym podawane są dawki do 240 U preparatu Xeomin, 31 pacjentów rozpoczęło drugi cykl wstrzyknięć;
- w badaniu kurczu powiek (MRZ 0433) jeden pacjent rozpoczął drugi cykl wstrzyknięć.

Dawkowanie

Wnioskodawca przedstawił trzy badania niekliniczne: dwa fazy I, jedno fazy II i jedno fazy III, w celu wykazania, że określono bezpieczne dawkowanie preparatu Xeomin.

- Dane niekliniczne

W badaniach nieklinicznych działanie farmakologiczne (tj. stopień działania porażennego, wpływ na ruchomość, wpływ na porażenie w czasie, czas trwania) preparatu Xeomin porównywano z właściwościami preparatu Botox:

- działanie porażenne preparatów Xeomin i Botox oceniano w teście porażenia regionalnego u myszy po 3 powtarzanych wstrzyknięciach domięśniowych wykonywanych w odstępach 6 i 13 tygodni w dawkach do 0,64 dawki śmiertelnej (LDU)/zwierzę preparatów Xeomin i Botox (około 32 LDU/kg);
- wpływ preparatów Xeomin i Botox na ruchomość (ruchy bierne i czynne) oceniano w badaniu toksyczności ostrej u myszy w dawkach do 68 LDU/kg;
- działanie porażenne preparatów Xeomin i Botox analizowano metodą elektromiografii (EMG) in vivo u samców małp po pojedynczym wstrzyknięciu domięśniowym dawki 16 LDU/kg w mięsień pośladkowy średni lewy.

Dane niekliniczne wyraźnie wykazują, że jedna jednostka preparatu Xeomin jest równoważna jednej jednostce preparatu Botox; dla obu gatunków wykazano też wyraźną zależność odpowiedzi od dawki. Na podstawie tych wyników można uznać, że działanie farmakologiczne preparatów Xeomin i Botox u zwierząt są niemal porównywalne.

- Dane kliniczne

Oba badania fazy I wykazały, że równe dawki preparatu Xeomin są tak samo skuteczne jak dawki preparatu Botox w pomiarach EMG; wyraźnie wykazano, że działania porażenne preparatów Xeomin i Botox nasilają się wraz z rosnącymi dawkami; podobny trend wykazano także w badaniu fazy II.

W badaniu fazy II mającym na celu określenie dawki, skuteczność u pacjentów z rotacyjną dystonią szyi w trzech dawkach (10, 20 i 30 U) preparatu Xeomin porównywano z optymalną dawką preparatu Botox (30 U).

Podstawowym kryterium oceny skuteczności był spadek wyjściowego poziomu najistotniejszego (tj. o najwyższej amplitudzie) poziomu elektromiografii (EMG) powierzchniowej w dystonicznym mięśniu mostkowo-obojczykowo-sutkowym podczas maksymalnej dowolnej aktywacji 14 dni po wstrzyknięciu. Badanie zakończyło się niepowodzeniem w odniesieniu do określenia optymalnej dawki terapeutycznej preparatu Xeomin w leczeniu kurczowego kręczy szyi, gdyż nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic (ogółem ani parzyście), choć możliwe było wykazanie podobnej skuteczności preparatów Xeomin i Botox w pomiarach EMG. Pomimo to, średnia zmiana powierzchniowego poziomu EMG w mięśniu mostkowo-obojczykowo-sutkowym, którą należy rozpatrywać jako parametr obiektywny, wykazała wyraźny trend zależności od dawki preparatu Xeomin.

Biorąc pod uwagę dane z badań nieklinicznych, wczesnego badania fazy I oraz wyciągniętych w nim wniosków, a także badania fazy II – choć wnioski, jakie można z niego wyciągnąć, są ograniczone, dawka preparatu Xeomin w obu badaniach fazy III była oparta na określonej dawce preparatu Botox. Metoda taka jest uznawana za akceptowalną. Podczas procedury doradztwa naukowego w 2000 r. EMEA nie wymagała ani nie wydała zalecenia przeprowadzenia dodatkowych badań fazy II przed wykonaniem badań fazy III.

Wnioskodawca przedstawił dane dotyczące skuteczności z badania fazy III w kurczowym kręczy szyi. Badanie to wykazało równoważność preparatów Xeomin (70–300 U) i Botox (70–300 U). Podobną zależność skuteczności odpowiedzi od dawki wykazano dla preparatów Xeomin i Botox po wstrzyknięciu w kurczowym kręczy szyi w badaniu fazy III.

Połączone dane z programu badań nieklinicznych i klinicznych, który został zaprojektowany z uwzględnieniem doradztwa naukowego, dostarczyły wystarczających dowodów na to, że pod względem skuteczności i bezpieczeństwa stosunek dawek pomiędzy preparatami Xeomin i Botox wynosi 1:1, jak też że odpowiednio uzasadnione jest przyjęcie dawkowania ustalonego dla preparatu Botox. W tym świetle dalszy program szczegółowych badań z zastosowaniem zmiennych dawek nie byłby uzasadniony z etycznego punktu widzenia.

- Dane dotyczące bezpieczeństwa

Liczyby zaobserwowanych zdarzeń niepożądanych w badaniu fazy II i w badaniu fazy III dotyczącym dystonii są przedstawione w poniższej tabeli:

Tabela 2: Zestawienie zdarzeń niepożądanych w badaniu fazy II (BTC 9801) oraz w badaniu fazy III dotyczącym dystonii szyi (MRZ 0013)

	Badanie fazy II dotyczące dystonii szyi (ITT) (BTC-9801)					Badanie fazy III dotyczące dystonii szyi (ITT) (MRZ-0013)	
	Xeomin 10/20 U	Xeomin 20/40 U	Xeomin 30/60 U	Botox 30/60 U	Xeomin razem	Botox	Xeomin
Łączna liczba pacjentów	14	13	14	12	41	232	231
Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane	5 (35,7%)	5 (38,5%)	2 (14,3%)	6 (50,0)	12 (29,3)	57 (24,6)	65 (28,1)

Ze względu na bardzo niską liczbę w każdej grupie, wyniki tego badania fazy II uznano za nieprzydatne z punktu widzenia bezpieczeństwa. Należy zauważyć, że niektóre zdarzenia niepożądane zgłaszano tylko u pacjentów, którzy otrzymywali preparat Xeomin – dotyczy to zaburzeń połykania (zaobserwowanych u jednego pacjenta w każdej z grup otrzymujących preparat Xeomin – nie wystąpiły one u żadnego pacjenta w grupie otrzymującej preparat Botox). Ponadto, dwa zdarzenia niepożądane oceniono jako związane z badanym lekiem, przy czym zdarzeń takich nie odnotowano w grupie otrzymującej preparat Botox. Oba związane z leczeniem zdarzenia niepożądane zaobserwowano u tego samego pacjenta, który otrzymywał preparat Xeomin w dawce 30/60 U (jednym z nich był ból w miejscu wstrzyknięcia, a drugim – zaburzenia połykania).

Fakt, że badania fazy III przeprowadzono z udziałem pacjentów otrzymujących wcześniej preparat Botox, został odpowiednio opisany w ChPL, która obecnie zawiera informację, że „doświadczenia ze stosowaniem preparatu u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia, są ograniczone”.

Brak danych dotyczących podawania dawek wielokrotnych oraz konieczność uzyskania danych na temat immunogenności

- Dane niekliniczne

Przeprowadzono dwa badania niekliniczne u królików, LPT10929 i LPT12444, w których podawano wysokie, wielokrotne dawki preparatu Xeomin (25 LDU/zwierzę w badaniu LPT10929 i 16–40LDU/zwierzę w badaniu LPT12444) w bardzo krótkich odstępach czasu pomiędzy wstrzyknięciami:

- w badaniu LPT10929, w tygodniu 12 badania, dwa tygodnie po podaniu ostatniej dawki leku, przeciwciała neutralizujące przeciwko neurotoksynie botulinowej typu A wykryto u 4 z 8 królików leczonych preparatem Botox, które przeżyły, natomiast przeciwciał takich nie wykryto u żadnego z 10 żyjących królików leczonych preparatem Xeomin;
- w badaniu LPT12444, w tygodniu 36, trzy tygodnie po ostatnim wstrzyknięciu, test ELISA (wskazujący obecność przeciwciał przeciwko neurotoksynie botulinowej typu A) wykazał dodatnią reakcję u siedmiu z 20 królików leczonych preparatem Botox, a u czterech z tych królików stwierdzono aktywność neutralizującą BoNT/A w teście połowicznym przepony (HDA – test wskazujący, czy przeciwciała są neutralizujące, czy nieneutralizujące). Z drugiej strony, u jednego zwierzęcia leczonego preparatem Xeomin wynik testu ELISA był dodatni, lecz w teście HDA nie wykryto aktywności neutralizującej.

W badaniu nieklinicznym preparat Xeomin nie był bardziej ani mniej immunogeny niż preparat Botox, nawet na poziomie dawek wyraźnie przekraczającym zalecane dawki u ludzi.

- Dane kliniczne

Preparaty Botox i Xeomin są różnymi substancjami leczniczymi pod względem zawartości białek *Clostridium*, choć oba preparaty zawierają taką samą dawkę 150 kDa neurotoksyny, która stanowi właściwą substancję czynną. Zawartość białek w preparacie Botox wynosi 5 ng/100U, tj. 150 kDa neurotoksyny i nieskuteczne białka kompleksujące; po podaniu tego preparatu szybko następuje dysocjacja do neurotoksyny i białek kompleksujących. W preparacie Xeomin zawartość białek wynosi zaledwie 0,6 ng/100U, gdyż zawiera on tylko 150 kDa neurotoksyny, bez białek kompleksujących. Ze względu na powyższe fakty jest mało prawdopodobne, aby wstrzyknięcie preparatu Xeomin prowadziło do częstszych niepowodzeń terapeutycznych niż w przypadku preparatu Botox.

Preparat Xeomin opracowano w celu zredukowania ryzyka powstawania przeciwciał neutralizujących, co może prowadzić do wtórnego niepowodzenia leczenia. Przedstawiono prace opisujące badania kliniczne (Jankovic i wsp., 2003¹, 2006², Barnes i wsp., 2005³), które potwierdzają hipotezę, że ilość przeciwciał jest skorelowana z ilością białek *Clostridium*, w związku z czym ryzyko wtórnego braku odpowiedzi może być niższe u pacjentów leczonych preparatem Xeomin.

W 2003 r. Jankovic porównał 130 pacjentów leczonych z powodu dystonii szyi oryginalnym preparatem Botox (25 ng białek/100 U przed 1998 r.), z których 42 otrzymywało wcześniej tylko oryginalny preparat Botox, a 119 było leczonych aktualnym preparatem Botox (5 ng białka/100 U od roku 1998). Przeciwciała hamujące wykryto u 4 z 42 (9,5%) pacjentów leczonych tylko oryginalnym preparatem Botox, lecz nie wykryto ich u żadnego pacjenta leczonego tylko aktualnym preparatem Botox, pomimo wyższej średniej dawki na wizytę w przypadku aktualnego preparatu Botox niż w przypadku oryginalnego preparatu Botox. Wyniki te należy interpretować ostrożnie, gdyż nie wszyscy pacjenci byli systematycznie kontrolowani pod kątem przeciwciał przeciwko toksynie botulinowej.

Reakcje immunologiczne na preparat Xeomin były przedmiotem badania fazy III MRZ-0013 u pacjentów z dystonią szyi. Przedstawiono dane na temat zmian wyniku oceny nasilenia choroby TWSTRS w grupie pacjentów z dodatnim wynikiem testu połowiczego przepony (HAD) pomiędzy wizytą kontrolną (3 tygodnie po jednym wstrzyknięciu) i wizytą końcową (12 tygodni po jednym wstrzyknięciu). Dane te podzielono na 3 podgrupy: pacjenci z ujemnym wynikiem HDA, pacjenci z dodatnim wynikiem badania w kierunku przeciwciał < 5 mU/ml oraz pacjenci z dodatnim wynikiem badania w kierunku przeciwciał > 5 mU/ml.

Wśród pacjentów otrzymujących preparat Xeomin z ujemnym wyjściowym wynikiem testu połowiczego przepony (HAD) u myszy, co wskazuje na niewystępowanie przeciwciał neutralizujących, u 2 osób wynik był dodatni (< 5 mU/ml) podczas wizyty końcowej. Wśród pacjentów otrzymujących preparat Botox, u 4 osób z ujemnym wynikiem wyjściowym wynik był dodatni podczas wizyty końcowej (< 5 mU/ml u 3 pacjentów, > 5 mU/ml u 1 pacjenta). Ponadto miano HDA wzrosło z < 5 mU/ml do > 5 mU/ml u 2 pacjentów w każdej grupie leczenia. W obu grupach leczenia u 4 pacjentów z dodatnim wyjściowym wynikiem HDA podczas wizyty końcowej wynik ten był ujemny.

W badaniu fazy III MRZ-0003 z udziałem pacjentów z kurczem powiek, u żadnego pacjenta w obu grupach leczenia miano przeciwciał HDA było wyższe niż 1 mU/l w badaniu wyjściowym lub podczas wizyty końcowej.

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

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

³ Barnes MP, Best D, Kidd L, Roberts B, Stark S, Weeks P, i wsp. 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.

Wartość informacyjna badań fazy III dotyczących immunogenności jest ograniczona, gdyż pacjenci byli wstępnie leczeni preparatem Botox, a preparat Xeomin podano tylko raz. Dlatego też z uzyskanych wyników nie można wyciągnąć ważnych wniosków na temat immunogenności preparatu Xeomin w porównaniu z preparatem Botox. Nic nie wskazuje jednak na wyższy potencjał antygenowy preparatu Xeomin w porównaniu z preparatem Botox.

Obecnie trwają trzy badania kliniczne preparatu Xeomin (we wszystkich tych badaniach występował okres główny, w którym wykonywano jedno wstrzyknięcie z kontrolą placebo oraz następujące po nim okresy dodatkowe, w których podawano tylko preparat Xeomin). W każdym z trwających badań dane są wciąż zaślepione, lecz do tej pory nie zgłoszono żadnych wtórnych niepowodzeń leczenia z powodu pojawienia się przeciwciał.

W badaniu spastyczności kończyny górnej (MRZ 0410) 144 pacjentów rozpoczęło 2. cykl wstrzyknięć, w którym podawane są dawki preparatu Xeomin do 400 U. 110 pacjentów otrzymuje 3. cykl wstrzyknięć, a 13 pacjentów – 4. cykl. Testy HDA wykonuje się przy rozpoczęciu badania, a następnie powtarza się je w trakcie badania; dostępne są między innymi wyniki dotyczące 107 pacjentów po 2. cyklu wstrzyknięć oraz 73 pacjentów cztery tygodnie po 3. wstrzyknięciu, u których nie wystąpiły żadne przeciwciała neutralizujące.

W badaniu dystonii szyi (MRZ 0408), w którym podawane są dawki do 240 U preparatu Xeomin, 63 pacjentów otrzymało 2. wstrzyknięcie, 27 pacjentów otrzymało 3. wstrzyknięcie, a 6. pacjentów otrzymało 4. wstrzyknięcie. Do tej pory test przesiewowy FIA (test immunofluorescencyjny) nie wykazał tendencji do rozwoju przeciwciał po wstrzyknięciu preparatu Xeomin. Testy HDA dostępnych próbek były wciąż analizowane w chwili przedstawiania odpowiedzi przez wnioskodawcę. W międzyczasie dostępne stały się odpowiednie wyniki – jeden dodatni wynik testu wyjściowego oraz przed 3. wstrzyknięciem oraz dwa dodatnie wyniki cztery tygodnie po 1. wstrzyknięciu i przed 2. wstrzyknięciem. Jednak ze względu na to, że jeden z dwóch wyników cztery tygodnie po 1. wstrzyknięciu i przed 2. wstrzyknięciem u pacjenta otrzymującego wcześniej preparat Botox są dodatnie, a badanie to jest wciąż zaślepione, na podstawie tych wyników nie można wyciągnąć żadnych wniosków na temat immunogenności preparatu Xeomin.

Wnioskodawcę prosi się o przedstawienie wyników wszystkich zaplanowanych testów HDA w badaniu spastyczności kończyny górnej (MRZ 0410) i w badaniu dystonii szyi (MRZ 0408) po odśledzeniu odpowiednich badań.

W badaniu kurczu powiek (MRZ 0433) 6 pacjentów otrzymało 2. wstrzyknięcie.

Dlatego też do tej pory w trwających badaniach, w których preparat Xeomin (lub placebo) podawano wielokrotnie łącznie 213 pacjentom, nie można stwierdzić żadnego wtórnego niepowodzenia leczenia, pomimo iż dawki preparatu Xeomin są częściowo bardzo wysokie (co stanowi zwykle czynnik ryzyka powstawania przeciwciał).

Wnioskodawca zobowiązał się przeprowadzić badanie porejestacyjne, w którym dodatkowo zostanie zbadana immunogenność preparatu Xeomin po podaniu dawek wielokrotnych (do 6 sesji wstrzyknięć). Zaproponowane badanie jest otwartym, prowadzonym w jednej grupie badaniem, w którym planuje się udział 74 pacjentów z dystonią szyi (którzy otrzymywali wcześniej leczenie lub nie byli wcześniej leczeni).

Wreszcie, proponowana ChPL preparatu Xeomin nie informuje o potencjalnie niższym ryzyku pojawienia się przeciwciał po zastosowaniu tego preparatu: „Nie badano, czy wtórny brak odpowiedzi na skutek pojawienia się przeciwciał ma miejsce rzadziej podczas leczenia preparatem Xeomin niż podczas leczenia tradycyjnymi preparatami zawierającymi kompleks neurotoksyny botulinowej typu A. W przypadkach braku odpowiedzi należy rozważyć alternatywne metody leczenia”.

Profil bezpieczeństwa

- Ogólne porównanie zdarzeń niepożądanych w badaniach fazy I – III

Przeprowadzono łącznie pięć badań klinicznych (BTC-9901, MRZ-0113, BTC-9801, MRZ-0013, MRZ-0003) w celu uzyskania danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności preparatu Xeomin. Ogółem w badaniach tych uzyskano dane na temat bezpieczeństwa dotyczące 908 uczestników, przy czym 466 pacjentów było leczonych preparatem Xeomin, a 442 pacjentów było leczonych preparatem Botox.

Wśród 908 uczestników zdarzenia niepożądane wystąpiły u 239 osób. Zdarzenia niepożądane były zgłaszane przez niemal taki sam odsetek pacjentów w obu grupach leczenia (26,6% w grupie przyjmującej preparat Xeomin i 26,0% w grupie przyjmującej preparat Botox). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi z częstością $\geq 1\%$) były: zaburzenia połykania, opadanie powiek, bóle pleców i szkieletu oraz osłabienie mięśni; większość z tych objawów miała niewielkie lub umiarkowane nasilenie. Jedyny ciężki przypadek zaburzeń połykania odnotowano w grupie przyjmującej preparat Botox.

Wnioskodawca przedstawił łączną liczbę zdarzeń niepożądanych, bez rozróżniania pomiędzy zdarzeniami niepożądanymi związanymi i niezwiązanymi z leczeniem. Różnice pomiędzy liczbą zdarzeń niepożądanych związanych lub niezwiązanych z leczeniem pomiędzy preparatami Xeomin i Botox nie były statystycznie istotne.

- Badanie fazy III dotyczące dystonii szyi (MRZ 0013)

W tym badaniu zaobserwowano łącznie 110 zdarzeń niepożądanych u 65 z 231 (28,1%) pacjentów leczonych preparatem Xeomin. W przypadku preparatu Botox zaobserwowano łącznie 90 zdarzeń niepożądanych u 57 z 232 pacjentów (24,6%). Większość zdarzeń niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie w obu grupach. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia połykania (Xeomin 10,8%; Botox 8,2%; $p=0,29$). W grupie przyjmującej preparat Botox odnotowano jeden przypadek ciężkich zaburzeń połykania.

- Badanie fazy III kurczu powiek

W tym badaniu zaobserwowano łącznie 57 zdarzeń niepożądanych u 40 ze 148 pacjentów (27%) leczonych preparatem Xeomin. W przypadku preparatu Botox zaobserwowano łącznie 62 zdarzeń niepożądanych u 45 ze 152 pacjentów (29,6%). Wszystkie zdarzenia niepożądane miały łagodne lub umiarkowane nasilenie, z wyjątkiem jednego przypadku opadania powieki związanego z leczeniem oraz jednego przypadku niezwiązanego z leczeniem zawału serca w grupie przyjmującej preparat Botox. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym było opadanie powiek (Xeomin 6,1%; Botox 4,6%).

Jednak w badaniach klinicznych liczba **zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem** była większa w grupie przyjmującej preparat Xeomin niż w grupie przyjmującej preparat Botox.

	Badanie fazy III dotyczące dystonii szyi (MRZ 60201-0013)		Badanie fazy III dotyczące kurczu powiek (MRZ 60201-0003)	
	XEOMIN (n=231)	BOTOX (n=232)	XEOMIN (n=148)	BOTOX (n=155)
Pacjenci ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem	38 (16,5%)	27 (11,6%)	18 (12,1 %)	13 (8,38 %)
95% CI dla różnic pomiędzy odsetkami zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (Xeomin w porównaniu z preparatem Botox)	(-1,5% ; +11,3%)		(-3,2% ; +11%)	

A zatem zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały częściej w grupie przyjmującej preparat Xeomin niż w grupie przyjmującej preparat Botox.

Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych we wszystkich badaniach wynosiła 2,1% w przypadku preparatu Xeomin i 2,7% w przypadku preparatu Botox. Wszystkie SAE oceniono jako niezwiązane z leczeniem.

W badaniu fazy II dotyczącym dystonii szyi odnotowano jeden zgon (z powodu raka okrężnicy); został on oceniony jako niezwiązany z badanym leczeniem (Botox).

Trzech pacjentów przerwało badanie przedterminowo z powodu zdarzeń niepożądanych uznanych za niezwiązane z badanym lekiem.

Doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu nie wykazały różnic ani nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa preparatu Xeomin w porównaniu z innymi produktami leczniczymi zawierającymi toksynę botulinową.

Zalecenie

Wnioskodawca zobowiązał się do przeprowadzenia badania porejestacyjnego, w którym dodatkowo zostanie zbadana immunogenność preparatu Xeomin po podaniu dawek wielokrotnych (do 6 sesji wstrzyknień).

Wnioskodawcę prosi się o przedstawienie wyników wszystkich zaplanowanych testów HDA w badaniu spastyczności kończyny górnej (MRZ 0410) i w badaniu dystonii szyi (MRZ 0408) po odśledzeniu odpowiednich badań.

Ogólnie rzecz biorąc, dane dotyczące bezpieczeństwa wskazują na to, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych była niemal taka sama w grupie preparatu Xeomin i w grupie preparatu Botox (odpowiednio 26,6% i 26%).

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanim, które było co najmniej potencjalnie związane z leczeniem (odpowiednio 5,2% w przypadku preparatu Xeomin w porównaniu z 3,4% w przypadku preparatu Botox w połączonej próbie oraz 10% w przypadku preparatu Xeomin w porównaniu z 8,2% w badaniu fazy III dotyczącym dystonii szyi) było **zaburzenie połykania**. Nie zaobserwowano statystycznych różnic pomiędzy obiema grupami leczenia. Warto zauważyć, że jedyny ciężki przypadek zaburzeń połykania odnotowano u pacjenta leczonego preparatem Botox.

Drugim najczęstszym zdarzeniem niepożądanim (które było co najmniej potencjalnie związane z leczeniem) było **opadanie powieki**, które zaobserwowano u podobnego odsetka pacjentów (1,9% w przypadku preparatu Xeomin w porównaniu z 1,8% w przypadku preparatu Botox w połączonej próbie oraz 6,1% w przypadku preparatu Xeomin w porównaniu z 4,6% w przypadku preparatu Botox w badaniu fazy III dotyczącym opadania powieki); występowało ono tylko u pacjentów z BPS (kurcz powiek). Związane z leczeniem osłabienie mięśni odnotowano u 1,1% wszystkich pacjentów zrandomizowanych do grupy preparatu Xeomin w porównaniu z 0,2% wszystkich pacjentów otrzymujących preparat Botox, podczas gdy badanie fazy Ib MRZ-0113 nie wykazało różnic w rozkładzie obu preparatów w przylegających mięśniach.

Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była niska we wszystkich badaniach; występowały one z podobną częstością w obu grupach leczenia. Nie zaobserwowano poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem; żaden pacjent nie przerwał też badania z powodu zdarzeń niepożądanych.

Oprócz listy działań kontrolnych omówionych i wymaganych przez CMDh, CHMP zażądał przedstawienia właściwym organom krajowym następujących działań uzupełniających oraz ich oceny koordynowanej przez referencyjne państwo członkowskie:

- przeprowadzenie badania porejestracyjnego w celu potwierdzenia bezpieczeństwa i skuteczności preparatu Xeomin po powtarzanych wstrzyknięciach (do 6 sesji wstrzyknięć);
- przedstawienie wyników badania farmakodynamicznego, w którym „rozkład” neurotoksyny zostanie oceniony ilościowo w porównaniu z dwoma innymi preparatami Botox;
- przedstawienie wyników wszystkich zaplanowanych testów HDA w badaniu spastyczności kończyny górnej (MRZ 0410) i w badaniu dystonii szyi (MRZ 0408) po odślepieniu odpowiednich badań;
- przedstawienie planu zarządzania ryzykiem zgodnie z aktualnymi wytycznymi, obejmującego:
 - szczegółowe strategie edukacji lekarzy, w tym w zakresie odpowiednich technik wstrzykiwania, dawkowania i braku zamienności pomiędzy preparatami, jak również programów ciągłego i udoskonalonego monitorowania rozkładu reakcji w zastosowaniu klinicznym i w badaniach klinicznych;
 - informowanie na temat schematów stosowania oraz typów lekarzy przepisujących/użytkowników preparatu Xeomin w celu identyfikacji, czy ma miejsce stosowanie kosmetyków niezgodne z zatwierdzonym wskazaniem oraz w jakiego typu klinikach ma to miejsce, szczególnie w UE;
 - należy podjąć działania mające na celu zapewnienie odpowiedniego poinformowania pacjentów o kwestiach dotyczących bezpieczeństwa związanego z tymi preparatami, np. odpowiednim oznakowaniu i broszurach dla pacjentów. Informacje te powinny w szczególności zawierać poradę dotyczącą niezwłocznego zasięgnięcia porady lekarza w przypadku pojawienia się zaburzeń połykania, mowy lub oddychania;
 - w szczególności należy uwzględnić zdarzenia dotyczące stosowania toksyny na liście zdarzeń tworzonej w ramach aktywnego monitorowania;
 - ocenę rozkładu reakcji, w szczególności w ramach przyszłych badań;
 - zobowiązanie do powiadomienia właściwych organów krajowych w przypadku istotnej zmiany częstości zgłaszania.

PODSTAWY DO POPRAWEK W CHARAKTERYSTYKACH PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIU OPAKOWAŃ I ULOTCE DLA PACJENTA

Zważywszy na

- zakres przekazania dotyczył potencjalnych zagrożeń dla zdrowia publicznego, dotyczących konieczności uzyskania danych na temat wielokrotnego stosowania oraz danych na temat immunogenności preparatu Xeomin
- dawkowanie preparatu Xeomin,
- profil bezpieczeństwa preparatu Xeomin w dwóch badaniach klinicznych fazy III

na podstawie dokumentacji przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny oraz dyskusji naukowej z Komitetem,

CHMP zalecił udzielenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, dla którego Charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie i ulotka dla pacjenta zostały przedstawione w Aneksie III dla preparatu Xeomin.

ANEKS III

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xeomin 100 jednostek LD₅₀ proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka zawiera 100 jednostek* LD₅₀ toksyny botulinowej typu A (150 kD), wolnej od białek kompleksujących.

*Jedna jednostka odpowiada średniej dawce śmiertelnej (LD₅₀), gdy odtworzony produkt zostanie wstrzyknięty dootrzewnowo myszom w określonych warunkach.

Z powodu różnic w testach do oceny LD₅₀ jednostki te są specyficzne dla preparatu Xeomin i nie mogą być równoważne z innymi preparatami toksyny botulinowej.

Substancje pomocnicze:

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Biały proszek

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Xeomin jest stosowany do objawowego leczenia kurczu powiek i dystonii szyjnej z przewagą komponenty rotacyjnej (kurczowy kręć szyi) u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Jednostki dawkowania zalecane dla produktu Xeomin nie są równoważne z jednostkami dawkowania innych preparatów zawierających toksynę botulinową.

Xeomin może być stosowany jedynie przez lekarzy z odpowiednimi kwalifikacjami i z dużym doświadczeniem w stosowaniu toksyny botulinowej i przeprowadzaniu wymaganych procedur, np. EMG (elektromiografii).

Produkt Xeomin po sporządzeniu roztworu jest przeznaczony do wstrzykiwań domięśniowych.

Optymalna dawka i ilość miejsc wstrzyknięcia do leczonego mięśnia muszą zostać określone przez lekarza indywidualnie dla każdego pacjenta. Zaleca się rozpoczynanie leczenia produktem w małej dawce i zwiększanie dawki do osiągnięcia zamierzonego działania.

W celu zapoznania się z instrukcjami dotyczącymi sporządzania roztworu / rozcieńczania zawartości fiolek patrz punkt 6.6. Po sporządzeniu roztworu lek Xeomin powinien zostać zużyty podczas jednej sesji wstrzykiwań i tylko przez jednego pacjenta.

Zmniejszenie lub zwiększenie dawki produktu Xeomin jest możliwe poprzez podanie jego mniejszej lub większej objętości. Im mniejsza jest wstrzyknięta objętość, tym mniejsze jest uczucie ucisku i rozproszenie toksyny botulinowej typu A w leczonym mięśniu. Jest to korzystne w przypadku leczenia małych grup mięśniowych, ponieważ zmniejsza działanie produktu na sąsiadujące mięśnie.

Kurcz powiek

Sporządzony roztwór produktu Xeomin wstrzykuje się przy użyciu odpowiedniej sterylnej igły (np. 27-30 G/0,30-0,40 mm). Kontrola elektromiograficzna (EMG) nie jest konieczna. Zalecana objętość do wstrzyknięcia wynosi 0,05 do 0,1 ml.

Xeomin wstrzykuje się do przyśrodkowej i bocznej części mięśnia okrężnego oka górnej powieki i do bocznej części mięśnia okrężnego oka dolnej powieki. Dodatkowo można wykonać wstrzyknięcia w obrębie brwi, bocznej części mięśnia okrężnego oka i górnej części twarzy, jeśli na skutek skurczu mięśni w tym rejonie dochodzi do upośledzenia widzenia.

Zalecana dawka początkowa to 1,25-2,5 jednostek (objętość 0,05-0,1 ml) w każdym miejscu wstrzyknięcia. Dawka początkowa nie powinna przekraczać 25 jednostek na jedno oko. W leczeniu kurczu powiek dawka całkowita nie powinna przekroczyć 100 jednostek co 12 tygodni.

Należy unikać wstrzykiwań w pobliżu mięśnia dźwigacza powieki górnej, aby zmniejszyć ryzyko opadania powieki. Przenikanie toksyny botulinowej do mięśnia skośnego dolnego może wywołać podwójne widzenie. Aby zmniejszyć ryzyko tego niepożądanego działania należy unikać wstrzyknięć w przyśrodkową część dolnej powieki.

Początek działania produktu jest obserwowany średnio w ciągu czterech dni po wstrzyknięciu. Działanie produktu utrzymuje się po każdym leczeniu zazwyczaj około 3-4 miesięcy, może jednak utrzymywać się znacznie dłużej lub krócej. Leczenie można powtarzać w razie potrzeby.

Jeżeli dawka początkowa okaże się niewystarczająca, co zazwyczaj stwierdza się na podstawie utrzymywania się działania produktu nie dłużej niż przez dwa miesiące, można ją zwiększyć dwukrotnie podczas kolejnego podania produktu. Wydaje się jednak, że wstrzykiwanie więcej niż 5,0 jednostek w jedno miejsce nie przynosi dodatkowych korzyści. Z reguły nie uzyskuje się też dodatkowej poprawy powtarzając podawanie produktu częściej niż co trzy miesiące.

Kurczowy kręcz szyi

Dawka produktu Xeomin w leczeniu kurczowego kręczu szyi musi być indywidualnie dobrana dla każdego pacjenta w zależności od ustawienia głowy i szyi, umiejscowienia możliwego bólu, przerostu mięśni, masy ciała i odpowiedzi na leczenie. Używając odpowiedniej sterylnej igły np. 25-30 G/0,30-0,50 mm wykonuje się wstrzyknięcia do powierzchownych mięśni, a do wstrzyknięć do mięśni głębokich używa się np. igły 22 G/0,70 mm. Zalecana objętość do wstrzyknięcia wynosi 0,1 do 0,5 ml.

W leczeniu kurczowego kręczu szyi stosuje się zazwyczaj wstrzyknięcia produktu Xeomin w mięsień mostkowo-obojczykowo-sutkowy, mięsień dźwigacz łopatki, mięsień pochyły, mięsień płatowy głowy i (lub) mięsień czworoboczny. Lista ta nie jest kompletna, ponieważ każdy z mięśni odpowiedzialnych za kontrolę ustawienia głowy może być dotknięty procesem chorobowym i wymagać leczenia. W razie trudności z wyizolowaniem pojedynczych mięśni należy wykonać wstrzyknięcie pod kontrolą badania elektromiograficznego. Masa mięśniowa i stopień przerostu lub zaniku mięśniowego muszą być uwzględnione przy wyborze odpowiedniej dawki leku.

W praktyce maksymalna dawka całkowita nie przekracza zazwyczaj 200 jednostek. Dozwolona jest dawka do 300 jednostek. Nie powinno się podawać więcej niż 50 jednostek w każde miejsce wstrzyknięcia.

Wstrzykiwanie produktu Xeomin w wiele miejsc w obrębie dystonicznych mięśni umożliwia jego bardziej równomierne działanie w różnych obszarach unerwienia i jest korzystne szczególnie w przypadku większych mięśni. Optymalna ilość miejsc wstrzykiwania zależy od wielkości mięśnia, który ma zostać chemicznie odnerwiony.

Nie należy wykonywać obustronnych wstrzyknięć do mięśnia mostkowo-obojęczkowo-sutkowego, ponieważ wstrzykiwanie obustronne lub podawanie dawek ponad 100 jednostek do tego mięśnia niesie ze sobą zwiększone ryzyko działań niepożądanych, szczególnie zaburzeń połykania.

Początek działania produktu jest obserwowany średnio w ciągu siedmiu dni po wstrzyknięciu. Działanie produktu utrzymuje się po każdym leczeniu zazwyczaj około 3-4 miesięcy, może jednak utrzymywać się znacznie dłużej lub krócej. Leczenie można powtórzyć nie wcześniej niż po 10 tygodniach.

Wszystkie wskazania

Jeżeli działanie produktu nie będzie widoczne w ciągu miesiąca od pierwszego wstrzyknięcia, należy podjąć następujące środki:

- kliniczną weryfikację działania toksyny na ostrzyknięty mięsień: np. badanie elektromiograficzne w wyspecjalizowanej jednostce
- analizę przyczyny klinicznej oporności na leczenie, np. niewystarczające wyizolowanie mięśnia, do którego wstrzyknięto produkt, zbyt mała dawka produktu, zła technika wstrzykiwania, utrwalony przykurcz mięśnia, zbyt słaby mięsień antagonisty, możliwe wytworzenie przeciwciał
- ocenę, czy wybór leczenia toksyną botulinową typu A był właściwy w danym przypadku
- jeżeli w trakcie początkowego leczenia nie pojawiły się działania niepożądane produktu, można przeprowadzić dodatkową serię wstrzyknięć pod następującymi warunkami: 1) dobranie dawki produktu na podstawie analizy braku odpowiedzi klinicznej na ostatnie podanie produktu, 2) podanie produktu pod kontrolą badania EMG, 3) zalecany minimalny odstęp pomiędzy pierwszym i powtórным podaniem produktu nie został przekroczony

W przypadku braku działania terapeutycznego pierwszej dawki produktu należy przyjąć, że u pacjenta występuje pierwotna oporność na produkt. Nie przeprowadzono badań w celu stwierdzenia, czy wtórna oporność wynikająca z wytworzenia przeciwciał występuje rzadziej podczas leczenia preparatem Xeomin niż podczas leczenia konwencjonalnymi preparatami zawierającymi kompleks toksyny botulinowej typu A. W przypadkach oporności należy rozważyć alternatywne sposoby leczenia.

Produkt Xeomin nie został przebadany w populacji pediatrycznej i dlatego nie jest zalecany w pediatrycznej grupie wiekowej dopóki dodatkowe dane nie będą dostępne.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną toksynę botulinową typu A lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Uogólnione zaburzenia czynności mięśniowej (np. myasthenia gravis, zespół Lamberta-Eatona)

Obecność stanu zapalnego w miejscu planowanego wstrzyknięcia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Donoszono o działaniach niepożądanych związanych z rozległością rozprzestrzeniania się toksyny botulinowej z miejsca podania (patrz punkt 4.8): czasami skutkowały one śmiercią, co w niektórych przypadkach było powiązane z dysfagią, zapaleniem płuc i(lub) znaczącym osłabieniem.

Pacjenci leczeni dawkami terapeutycznymi mogą doświadczać nadmiernego osłabienia mięśni. Pacjenci z chorobami neurologicznymi, w tym z trudnościami z przełykaniem, są w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia tych działań niepożądanych. Toksyna botulinowa powinna być stosowana u tych pacjentów pod nadzorem specjalisty wtedy, gdy korzyść z jej stosowania przewyższa ryzyko. Pacjenci z dysfagią i aspiracją w wywiadzie powinni być traktowani z największą ostrożnością.

Pacjenci lub osoby opiekujące się powinni być pouczeni o konieczności wezwania pogotowia w przypadku pojawienia się zaburzeń przełykania, mowy lub oddychania.

Reakcja anafilaktyczna po wstrzyknięciu toksyny botulinowej typu A może pojawić się rzadko (patrz punkt 4.8). Adrenalina i inne środki stosowane w leczeniu wstrząsu anafilaktycznego powinny być dostępne.

Przed zastosowaniem produktu Xeomin lekarz musi zapoznać się z anatomią pacjenta i ze zmianami w jego anatomii powstałymi na skutek wcześniejszych zabiegów chirurgicznych. Szczególną ostrożność należy zachować podczas wstrzykiwania w miejsca znajdujące się w pobliżu wrażliwych struktur, takich jak tętnica szyjna czy szczyty płuc.

Istnieje ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów, u których dotychczas nie stosowano toksyny botulinowej i w leczeniu długoterminowym.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu Xeomin:

- jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek zaburzenia krwawienia
- jeśli pacjent przyjmuje leki przeciwzakrzepowe
- jeśli u pacjenta występuje stwardnienie boczne zanikowe lub inne choroby wywołujące zaburzenie czynności nerwowo-mięśniowej
- gdy mięśnie, do których ma zostać wstrzyknięty lek, znajdują się w stanie wyraźnego osłabienia lub zaniku.

Nie należy przekraczać zalecanej dawki jednorazowej produktu Xeomin i skracać odstępów pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami.

Działanie terapeutyczne toksyny botulinowej typu A może się zwiększać lub zmniejszać po kolejnych wstrzyknięciach. Możliwe przyczyny to odmienne techniki sporządzania roztworu, zastosowane odstępy między wstrzyknięciami, ostrzykiwane mięśnie i zmieniająca się w nieznacznym stopniu aktywność toksyny wynikająca z zastosowanej procedury testowania biologicznego lub oporność na leczenie powstała w jego trakcie.

Zbyt częste stosowanie toksyny botulinowej może skutkować powstawaniem przeciwciał, które mogą prowadzić do wytworzenia się oporności na leczenie (patrz punkt 4.2).

Pacjenci uprzednio nieaktywni lub prowadzący siedzący tryb życia powinni być nakłaniani do stopniowego zwiększania swojej aktywności po wstrzyknięciu produktu Xeomin.

Xeomin zawiera albuminę pochodzącą z ludzkiej krwi. Standardowe środki stosowane w celu zapobiegania zakażeniom w wyniku stosowania produktów leczniczych wytwarzanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują staranną selekcję dawców, testowanie każdej donacji i puli

osocza na obecność specyficznych znaczników zakażenia i wprowadzanie efektywnych procedur inaktywacji/usuwania wirusów w procesie produkcyjnym. Pomimo to nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych poprzez stosowanie leków wytworzonych z ludzkiej krwi lub osocza. Dotyczy to również nieznanymi lub odkrywanych wirusów oraz innych czynników chorobotwórczych. Nie są znane przypadki przeniesienia wirusów poprzez albuminę przetworzoną w zatwierdzonych procesach produkcji, wyszczególnionych w Farmakopei Europejskiej.

Kurcz powiek

Z powodu działania przeciwocholinergicznego toksyny botulinowej typu A powinna być ona stosowana ostrożnie u pacjentów obciążonych ryzykiem rozwoju jaskry z zamkniętym kątem przesączania.

Aby zapobiec wywinięciu brzegów powieki, należy unikać wstrzyknięć w dolną powiekę, a wszelkie ubytki nabłonka muszą być intensywnie leczone. Konieczne może być stosowanie ochronnych kropli do oczu, maści, miękkich terapeutycznych soczewek kontaktowych lub przykrycie oka opatrunkiem itp.

Zmniejszona częstotliwość mrugania po wstrzyknięciu produktu Xeomin do mięśnia okrężnego oka może prowadzić do narażenia rogówki na działanie czynników zewnętrznych, utrzymujących się ubytków nabłonka i owrzodzenia rogówki, szczególnie u pacjentów z chorobami nerwu VII (twarzowego). U pacjentów po wcześniejszych operacjach oka należy przeprowadzić staranne badanie czucia rogówki.

Drobne wybroczyny krwawe powstają łatwo w miękkich tkankach powieki. Delikatny ucisk w miejscu wstrzyknięcia bezpośrednio po jego wykonaniu może zmniejszyć ryzyko ich powstania.

Kurczowy kręcz szyi

Pacjenci muszą zostać poinformowani, że wstrzyknięcia produktu Xeomin w leczeniu kurczowego kręczu szyi mogą spowodować lekką do ciężkiej dysfagię z ryzykiem aspiracji oraz duszność. Konieczna może okazać się interwencja lekarza, np. w formie założenia sondy dożołądkowej (patrz też punkt 4.8). Zaburzenia połykania mogą trwać do dwóch, trzech tygodni po wstrzyknięciu, ale opisano ich utrzymywanie się do pięciu miesięcy w jednym przypadku. Ograniczenie dawki wstrzykniętej do mięśnia mostkowo-obojęzyczkowo-sutkowego do mniej niż 100 jednostek może zmniejszyć częstość występowania zaburzeń połykania. Pacjenci z mniejszą masą mięśniową szyi lub pacjenci wymagający obustronnych wstrzyknięć do mięśnia mostkowo-obojęzyczkowo-sutkowego są bardziej narażeni. Występowanie dysfagii jest związane z zasięgiem działania farmakologicznego produktu Xeomin jako wynik rozproszenia toksyny na mięśnie przełyku.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Teoretycznie działanie toksyny botulinowej typu A może zostać spotęgowane przez antybiotyki aminoglikozydowe lub inne produkty lecznicze, które wpływają na przewodzenie nerwowo-mięśniowe, np. leki zwiotczające mięśnie z grupy tubokuraryny.

Z tego względu skojarzone stosowanie produktu Xeomin i aminoglikozydów lub spektomycyny wymaga szczególnej ostrożności. Obwodowo działające leki zwiotczające mięśnie powinny być stosowane ostrożnie, w razie potrzeby należy zmniejszyć ich początkową dawkę lub zastosować substancję o pośrednim czasie działania jak wekuronium lub atrakurium zamiast dłużej działających leków.

Leki z grupy 4-aminochinolin mogą osłabić działanie produktu Xeomin.

4.6 Cięża i laktacja

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania toksyny botulinowej typu A u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Produktu Xeomin nie wolno stosować w okresie ciąży jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne i jeśli oczekiwana korzyść nie przewyższa możliwego ryzyka.

Nie wiadomo, czy toksyna botulinowa typu A jest wydzielana w mleku kobiet. Dlatego nie poleca się stosowania produktu Xeomin u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Xeomin wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu.

Zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn może być ograniczona z powodu charakteru leczonej choroby. Ze względu na utajony początek niektóre działania terapeutyczne i(lub) niepożądane leku mogą również wpływać na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Dlatego pacjenci powinni unikać tych czynności aż do odzyskania pełnej sprawności.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane mogą być wynikiem nieprecyzyjnego wstrzyknięcia toksyny botulinowej typu A, co powoduje przemijające porażenie położonych w pobliżu grup mięśniowych. Duże dawki leku mogą wywołać porażenie mięśni odległych od miejsca wstrzyknięcia. Działania niepożądane obserwowane są zazwyczaj w pierwszym tygodniu po leczeniu i mają przemijający charakter. Mogą one być ograniczone do okolicy wokół miejsca wstrzyknięcia (np. ból, tkliwość uciskowa i kwawienie w miejscu wstrzyknięcia).

Częstość dla poszczególnych wskazań

Poniżej podano częstość reakcji niepożądanych dla poszczególnych wskazań na podstawie doświadczenia klinicznego. Kategorie częstości zostały zdefiniowane następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); bardzo rzadko ($< 1/10,000$).

Kurcz powiek

Opisane zostały następujące reakcje niepożądane podczas stosowania produktu Xeomin:

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: parestezje, ból głowy

Zaburzenia oka

Często: opadanie powieki, zespół suchego oka

Niezbyt często: zapalenie spojówek

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Niezbyt często: uczucie suchości w jamie ustnej

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka skórna

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

Niezbyt często: zmniejszenie siły mięśniowej

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Niezbyt często: możliwość wystąpienia urazu

Ponadto znane są następujące działania niepożądane (wraz z częstością ich występowania) konwencjonalnego kompleksu toksyny botulinowej typu A zawartego w preparatach porównywanych w badaniach klinicznych z produktem Xeomin. Możliwe jest, że te działania niepożądane wystąpią również po zastosowaniu produktu Xeomin.

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: zawroty głowy, porażenie nerwu twarzowego

Zaburzenia oka

Często: powierzchowne punkcikowate zapalenie rogówki, niedomykalność powieki, podrażnienie oka, światłowstręt, łzawienie

Niezbyt często: zapalenie rogówki, wywinięcie brzegów powiek, podwójne widzenie, podwinięcie brzegów powiek, zaburzenia wzroku, zamazane widzenie

Rzadko: obrzęk powieki

Bardzo rzadko: jaskra z zamkniętym kątem przesączania, owrzodzenie rogówki

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: zapalenie skóry

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: osłabienie mięśni twarzy

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: uczucie zmęczenia

Kurczowy kręcz szyi

Opisane zostały następujące reakcje niepożądane podczas stosowania produktu Xeomin:

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: ból głowy, drżenie

Zaburzenia oka

Niezbyt często: ból oka

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: dysfonia

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Często: zaburzenia połykania

Niezbyt często: biegunka, uczucie suchości w jamie ustnej, wymioty, zapalenie okrężnicy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka skórna, rumień, świąd, nadmierna potliwość

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

Często: zmniejszenie siły mięśniowej, ból pleców

Niezbyt często: bóle kostne, ból mięśni

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: astenia, stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia, tkliwość uciskowa w miejscu wstrzyknięcia

Ponadto znane są następujące działania niepożądane (wraz z częstością ich występowania) konwencjonalnego kompleksu toksyny botulinowej typu A zawartego w preparatach porównywanych w badaniach klinicznych z produktem Xeomin. Możliwe jest, że te działania niepożądane wystąpią również po zastosowaniu produktu Xeomin:

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, drętwienie, senność

Zaburzenia oka

Niezbyt często: podwójne widzenie, opadanie powieki

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: nieżyt nosa, zakażenie górnych dróg oddechowych

Niezbyt często: duszność, zmiana barwy głosu

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Często: nudności, uczucie suchości w jamie ustnej

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: owrzodzenia skóry

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: sztywność mięśni, wzmożone napięcie mięśniowe

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: ból, miejscowe osłabienie

Często: uogólnione osłabienie, objawy grypopodobne, złe samopoczucie

Niezbyt często: gorączka

Leczenie kurczowego kręczy szyi może spowodować zaburzenia połykania o różnym stopniu ciężkości z ryzykiem aspiracji, które mogą wymagać interwencji lekarza. Zaburzenia połykania mogą utrzymywać się przez dwa do trzech tygodni po wstrzyknięciu, ale opisano przypadek utrzymywania się dysfagii przez pięć miesięcy. Występowanie zaburzeń połykania wydaje się być zależne od dawki leku. W badaniach klinicznych nad kompleksem toksyny botulinowej typu A opisano mniejszą częstotliwość występowania dysfagii, gdy zastosowana jednorazowo dawka całkowita nie przekraczała 200 jednostek.

Informacje ogólne

Poniższe dodatkowe informacje oparte są na publikacjach dotyczących konwencjonalnych preparatów zawierających kompleks toksyny botulinowej typu A.

Bardzo rzadko donoszono o działaniach niepożądanych występujących w związku z zasięgiem rozprzestrzeniania się toksyny od miejsca podania (nadmierne osłabienie mięśni, zaburzenia połykania, zapalenie płuc wskutek aspiracji ze skutkiem śmiertelnym w niektórych przypadkach) (patrz punkt 4.4).

Po wstrzyknięciu preparatu w inne miejsca niż mięśnie szyi odnotowano przypadki zaburzenia połykania.

Znane są rzadkie przypadki działań niepożądanych dotyczących układu krążenia, takich jak arytmia i zawał serca, niektóre ze skutkami śmiertelnymi. Nie wyjaśniono, czy przyczyną tych zgonów było stosowanie konwencjonalnych preparatów zawierających kompleks toksyny botulinowej typu A, czy istniejąca wcześniej choroba układu krążenia.

Opisano przypadek wystąpienia neuropatii obwodowej u mężczyzny, któremu z powodu kurczu szyi i pleców z ciężkimi dolegliwościami bólowymi cztery razy w ciągu 11 tygodni podano konwencjonalny preparat zawierający kompleks toksyny botulinowej typu A.

U kobiety leczonej z powodu dystonii szyjnej dwa dni po wstrzyknięciu konwencjonalnego preparatu zawierającego kompleks toksyny botulinowej typu A wystąpiło porażenie splotu barkowego, które ustąpiło po pięciu miesiącach.

Opisano wystąpienie rumienia wielopostaciowego, pokrzywki, wysypki zbliżonej do występującej w łuszczycy, świądu i reakcji alergicznych w czasie stosowania konwencjonalnych preparatów zawierających kompleks toksyny botulinowej typu A, ale ich związek przyczynowy z podawanym lekiem nie został wyjaśniony.

Po wstrzyknięciu konwencjonalnego kompleksu toksyny botulinowej typu A zaobserwowano w badaniu EMG wzmożoną aktywność elektrofizjologiczną niektórych odległych mięśni, której nie towarzyszyło zmniejszenie siły mięśniowej ani inne zaburzenia elektrofizjologiczne.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania:

Zwiększona dawka toksyny botulinowej typu A może wywołać wyraźne porażenie nerwowo-mięśniowe poza miejscem wstrzyknięcia. Objawy przedawkowania nie występują bezpośrednio po wstrzyknięciu i mogą obejmować ogólne osłabienie, opadanie powieki, podwójne widzenie, zaburzenia połykania i mowy lub porażenie mięśni oddechowych wywołujące zapalenie płuc wskutek aspiracji.

Postępowanie w przypadkach przedawkowania:

W przypadku objawów przedawkowania pacjent musi pozostać przez kilka dni pod opieką lekarską. Jeżeli wystąpią objawy intoksykacji, konieczna będzie hospitalizacja i zastosowanie ogólnych środków wspomagających. Jeśli pojawi się porażenie mięśni oddechowych, konieczna będzie intubacja i wspomaganie oddychania do czasu powrotu ich funkcji.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zwiotczające mięśnie działające obwodowo, kod ATC: M03AX01

Toksyna botulinowa typu A blokuje przewodzenie cholinergiczne w obrębie połączenia nerwowo-mięśniowego przez hamowanie uwalniania acetylocholiny. Zakończenia nerwowe płytek nerwowo-mięśniowych przestają reagować na bodźce nerwowe, co powoduje brak wydzielania neuroprzekaźnika (odnerwienie chemiczne). Przywrócenie przewodzenia bodźców następuje poprzez tworzenie nowych zakończeń nerwowych i płytek ruchowych.

Mechanizm działania toksyny botulinowej typu A na cholinergiczne zakończenia nerwowe można opisać jako proces składający się z trzech kolejnych etapów:

- a) wiązanie z zakończeniami cholinergicznymi nerwu
- b) wniknięcie lub internalizacja z zakończeniami nerwowymi i
- c) blokowanie uwalniania acetylocholiny poprzez efekt zatrucia wewnątrzkomórkowego w obrębie zakończenia nerwowego.

Ciężki łańcuch toksyny botulinowej typu A wykazuje wyjątkowo wysoką wybiórczość wiązania i powinowactwo do receptorów znajdujących się wyłącznie na cholinergicznym

zakończeniach nerwowych. Po wnikięciu toksyny jej lekki łańcuch rozszczepia wybiórczo białko docelowe (SNAP 25), które jest niezbędne do uwolnienia acetylocholino.

Zwykle powrót do stanu wyjściowego następuje w ciągu 3-4 miesięcy po wstrzyknięciu, na skutek wytworzenia się nowych zakończeń nerwowych i połączeń z płytką ruchową.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

a) Ogólna charakterystyka substancji czynnej:

Nie jest możliwe przeprowadzenie klasycznych badań kinetyki i dystrybucji toksyny botulinowej typu A, ponieważ substancja czynna podawana jest w bardzo małych ilościach (pikogramy na iniekcję) i wiąże się bardzo szybko i nieodwracalnie z cholinergicznymi zakończeniami nerwowymi.

Naturalna toksyna botulinowa to kompleks o dużej masie cząsteczkowej, zawierający oprócz samej toksyny (150kD) inne nietoksyczne białka, takie jak hemaglutyniny i nie-hemaglutyniny. Odmiennie niż konwencjonalne preparaty zawierające kompleks toksyny botulinowej typu A produkt Xeomin zawiera czystą toksynę (150 kD) wolną od białek kompleksujących.

Jak wiele innych białek tej wielkości, toksyna botulinowa typu A podlega wstecznemu transportowi aksonalnemu po wstrzyknięciu domięśniowym. Wsteczne przesygnaptyczne przedostawanie się aktywnej toksyny botulinowej typu A do centralnego układu nerwowego nie zostało jednak zaobserwowane.

Związana z receptorem toksyna botulinowa typu A podlega endocytozie do zakończenia nerwowego, gdzie osiąga białko docelowe (SNAP 25) i ewentualnie ulega rozkładowi wewnątrzkomórkowemu. Wolno krążące we krwi cząsteczki toksyny botulinowej typu A, które nie związały się z receptorami przesygnaptycznych cholinergicznymi zakończeniami nerwowych, podlegają fagocytozie lub pinocytozie i zostają rozłożone jak inne niezwiązane białka krążące we krwi.

b) Dystrybucja substancji czynnej u pacjenta:

Badania farmakokinetyki produktu Xeomin u ludzi nie zostały przeprowadzone z wymienionych powyżej powodów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne pokazują, że w oparciu o konwencjonalne badania farmakologii bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego, preparat nie wiąże się z żadnym szczególnym niebezpieczeństwem dla ludzi.

Obserwacje uzyskane w badaniach toksyczności po podaniu wielu dawek leku, przeprowadzonych z produktem Xeomin, były głównie związane z farmakodynamicznym działaniem leku.

Nie obserwowano żadnych cech miejscowego braku tolerancji. Przeprowadzone na królikach badania toksyczności reprodukcyjnej produktu Xeomin nie wykazały żadnych działań niepożądanych w zakresie płodności samców ani samic, ani bezpośredniego wpływu na rozwój zarodka i płodu. Natomiast w badaniach dotyczących toksyczności u płodu podawanie produktu Xeomin w dawkach powodujących objawy toksyczności u matki w odstępach tygodniowych do dwutygodniowych zwiększało ilość poronień u królików. Nie można z pewnością stwierdzić wywołania działania teratogenne poprzez ciągłą ekspozycję układową matki podczas (nieznanej) wrażliwej fazy organogenezy.

Nie przeprowadzono badań dotyczących mutagenności lub działania rakotwórczego ani wpływu na rozwój w okresie przed- i pourodzeniowym z produktem Xeomin.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Albumina ludzka
Sacharoza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6

6.3 Okres trwałości

Nie otwarta fiolka: 3 lata

Sporządzony roztwór: Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną roztworu przez 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być zastosowany natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie otwarta fiolka: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po sporządzeniu roztworu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka (ze szkła typu 1) zamknięta korkiem gumowym (z gumy bromobutyłowej) i zabezpieczona kapsłem (aluminiowym) w opakowaniach po 1 (opakowanie pojedyncze), 2, 3 lub 6 fiolek (opakowanie zbiorcze). Do użytku w lecznictwie zamkniętym dostępne jest również opakowanie zawierające 6 fiolek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Roztwór produktu Xeomin sporządza się przed podaniem przy użyciu jałowego 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Sporządzenie i rozcieńczanie roztworu należy przeprowadzać zgodnie z zasadami dobrej praktyki, w szczególności odnośnie aseptyki.

Zaleca się sporządzanie roztworu i przygotowanie strzykawki nad ręcznikiem papierowym powleczonym folią na wypadek rozlania leku. Do strzykawki nabrać odpowiednią ilość rozpuszczalnika (patrz tabela rozcieńczania). Odsłoniętą część gumowego korka fiolki oczyścić 70-procentowym roztworem alkoholu przed włożeniem igły. Rozpuszczalnik powoli wstrzyknąć do fiolki. Odrzucić fiolkę, jeżeli nie nastąpi wciągnięcie rozcieńczalnika do fiolki pod wpływem próżni. Rozpuszczony produkt Xeomin jest klarownym, bezbarwnym roztworem bez cząstek stałych.

Nie stosować produktu Xeomin, jeśli przygotowany roztwór (sporządzony jak wyżej) ma mętny wygląd lub zawiera kłaczkę lub osad.

Zalecane rozcieńczenia znajdują się w poniższej tabeli:

Dodany rozpuszczalnik (9mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu)	Otrzymana dawka w jednostkach na 0,1 ml
0,5 ml	20,0 U
1,0 ml	10,0 U
2,0 ml	5,0 U
4,0 ml	2,5 U
8,0 ml	1,25 U

Roztwór do wstrzykiwań przechowywany dłużej niż 24 godziny oraz nieużyty roztwór do wstrzykiwań powinny zostać wyrzucone.

W celu bezpiecznego usunięcia lek w fiolkach należy rozpuścić w niewielkiej ilości wody, a następnie poddać sterylizacji w autoklawie. Zużyte fiolki, strzykawki i rozlany lek itp. powinny zostać wysterylizowane w autoklawie, a wszelkie pozostałości produktu Xeomin należy poddać inaktywacji przy użyciu rozcieńzonego wodorotlenku sodu (0,1 N NaOH).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstrasse 100
60318 Frankfurt/Main
Niemcy
Tel.: +49-69/15 03-1
Faks: +49-69/15 03-200

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[To be completed nationally]

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

[To be completed nationally]

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

[To be completed nationally]

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTONIK DLA POJEDYNCZEGO OPAKOWANIA (1 FIOŁKA)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xeomin 100 jednostek LD₅₀ proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Toksyna botulinowa typu A (150kD), wolna od białek kompleksujących

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

1 fiolka zawiera 100 jednostek LD₅₀ toksyny botulinowej typu A (150kD), wolnej od białek kompleksujących

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Albumina ludzka, sacharoza

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do wstrzykiwań domięśniowych.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: MM/RRRR

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Po sporządzeniu roztworu: produkt może być przechowywany maksymalnie przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

W celu bezpiecznego usunięcia należy dodać do niez użytych fiolek niewielką ilość wody, a następnie wysterylizować je pod wysokim ciśnieniem. Zużyte fiołki, strzykawki, rozlany produkt itd. powinny zostać wysterylizowane w autoklawie, a pozostałości preparatu Xeomin z inaktywowane za pomocą rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu (0,1 N NaOH).

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[To be completed nationally]

Pozwolenie nr:

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[To be completed nationally]

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTONIK DLA 1 FIOŁKI WCHODZĄCEJ W SKŁAD OPAKOWANIA ZBIORCZEGO Z 2, 3, 6 FIOŁKAMI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xeomin 100 jednostek LD₅₀ proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Toksyna botulinowa typu A (150kD), wolna od białek kompleksujących

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

1 fiolka zawiera 100 jednostek LD₅₀ toksyny botulinowej typu A (150kD), wolnej od białek kompleksujących

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Albumina ludzka, sacharoza

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do wstrzykiwań domięśniowych.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: MM/RRRR

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Po sporządzeniu roztworu: produkt może być przechowywany maksymalnie przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

W celu bezpiecznego usunięcia należy dodać do niez użytych fiolek niewielką ilość wody, a następnie wysterylizować je pod wysokim ciśnieniem. Zużyte fiolki, strzykawki, rozlany produkt itd. powinny zostać wysterylizowane w autoklawie, a pozostałości preparatu Xeomin z inaktywowane za pomocą rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu (0,1 N NaOH).

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[To be completed nationally]

Pozwolenie nr:

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[To be completed nationally]

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTONIK DLA 1 FIOŁKI WCHODZĄCEJ W SKŁAD OPAKOWANIA
Z 6 FIOŁKAMI DO UŻYTKU W LECZNICTWIE ZAMKNIĘTYM****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xeomin 100 jednostek LD₅₀ proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Toksyna botulinowa typu A (150kD), wolna od białek kompleksujących

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

1 fiolka zawiera 100 jednostek LD₅₀ toksyny botulinowej typu A (150kD), wolnej od białek kompleksujących

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Albumina ludzka, sacharoza

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do wstrzykiwań domięśniowych.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU
LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA
DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: MM/RRRR

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Po sporządzeniu roztworu: produkt może być przechowywany maksymalnie przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

W celu bezpiecznego usunięcia należy dodać do niez użytych fiolek niewielką ilość wody, a następnie wysterylizować je pod wysokim ciśnieniem. Zużyte fiolki, strzykawki, rozlany produkt itd. powinny zostać wysterylizowane w autoklawie, a pozostałości preparatu Xeomin z inaktywowane za pomocą rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu (0,1 N NaOH).

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[To be completed nationally]

Pozwolenie nr:

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[To be completed nationally]

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTONIK DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO Z 2, 3, 6 FIOLKAMI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xeomin 100 jednostek LD₅₀ proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Toksyna botulinowa typu A (150kD), wolna od białek kompleksujących

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

1 fiolka zawiera 100 jednostek LD₅₀ toksyny botulinowej typu A (150kD), wolnej od białek kompleksujących

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Albumina ludzka, sacharoza

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2 fiolki

3 fiolki

6 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do wstrzykiwań domięśniowych.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: MM/RRRR

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Po sporządzeniu roztworu: produkt może być przechowywany maksymalnie przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

W celu bezpiecznego usunięcia należy dodać do niez użytych fiolek niewielką ilość wody, a następnie wysterylizować je pod wysokim ciśnieniem. Zużyte fiołki, strzykawki, rozlany produkt itd. powinny zostać wysterylizowane w autoklawie, a pozostałości preparatu Xeomin z inaktywowane za pomocą rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu (0,1 N NaOH).

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[To be completed nationally]

Pozwolenie nr:

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[To be completed nationally]

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTONIK DLA OPAKOWANIA Z 6 FIOLKAMI DO UŻYTKU W LECZNICTWIE ZAMKNIĘTYM****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xeomin 100 jednostek LD₅₀ proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Toksyna botulinowa typu A (150kD), wolna od białek kompleksujących

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

1 fiolka zawiera 100 jednostek LD₅₀ toksyny botulinowej typu A (150kD), wolnej od białek kompleksujących

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Albumina ludzka, sacharoza

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
6 fiolek
Opakowanie do użytku tylko w lecznictwie zamkniętym

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do wstrzykiwań domięśniowych.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: MM/RRRR

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Po sporządzeniu roztworu: produkt może być przechowywany maksymalnie przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

W celu bezpiecznego usunięcia należy dodać do niez użytych fiolek niewielką ilość wody, a następnie wysterylizować je pod wysokim ciśnieniem. Zużyte fiolki, strzykawki, rozlany produkt itd. powinny zostać wysterylizowane w autoklawie, a pozostałości preparatu Xeomin z inaktywowane za pomocą rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu (0,1 N NaOH).

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[To be completed nationally]

Pozwolenie nr:

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[To be completed nationally]

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Xeomin 100 jednostek LD₅₀ proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Toksyna botulinowa typu A (150 kD), wolna od białek kompleksujących

Do wstrzykiwań domięśniowych.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: MM/RRRR

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

100 jednostek LD₅₀

6. INNE

ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Xeomin 100 jednostek LD₅₀ proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Toksyna botulinowa typu A (150 kD), wolna od białek kompleksujących

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Xeomin i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Xeomin
3. Jak stosować lek Xeomin
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Xeomin
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK XEOMIN I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Xeomin to lek zwiotczający mięśnie.

Xeomin jest stosowany do leczenia następujących stanów u osób dorosłych:

- skurczu powiek (kurcz powiek)
- skrętu szyi (kurczowego kręczy szyi)

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU XEOMIN

Kiedy nie stosować leku Xeomin

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na toksynę botulinową typu A lub którykolwiek z pozostałych składników leku Xeomin (patrz punkt 6 „Inne informacje”)
- jeśli u pacjenta występuje uogólnione zaburzenie czynności mięśniowej (np. myasthenia gravis, zespół Lamberta-Eatona)
- jeśli u pacjenta występuje zakażenie w miejscu wstrzyknięcia.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Xeomin

Należy powiadomić lekarza:

- jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek zaburzenia krwawienia
- jeśli pacjent przyjmuje substancje zapobiegające tworzeniu zakrzepów (leki przeciwzakrzepowe)
- jeśli u pacjenta występuje wyraźne osłabienie lub zmniejszenie masy mięśniowej w mięśniu, do którego ma zostać wstrzyknięty lek

- jeśli u pacjenta występuje choroba nazywana stwardnieniem bocznym zanikowym. Ta choroba prowadzi do zaniku tkanki mięśniowej
- jeśli u pacjenta występuje jakakolwiek choroba, która zaburza interakcje między nerwami i mięśniami szkieletowymi (zaburzenie czynności nerwowo-mięśniowej)
- jeśli występują lub występowały u pacjenta trudności z przełykaniem

W przypadkach powtarzania wstrzykiwania leku Xeomin, efekt terapeutyczny produktu może się zmieniać. Możliwe powody jego wzrostu lub spadku to:

- różne techniki przygotowywania produktu przez lekarza
- różny czas trwania przerw w leczeniu
- wstrzyknięcia do innego mięśnia
- marginalna zmiana efektywności substancji czynnej leku Xeomin
- brak reakcji/niepowodzenie terapii podczas procesu leczenia.

Jeżeli pacjent był nieaktywny przez długi okres czasu, jego aktywność powinna się rozpoczynać stopniowo po wstrzyknięciu leku Xeomin.

W razie wystąpienia zaburzeń połykania, mowy lub oddychania pacjent lub ktoś z jego otoczenia powinien wezwać pogotowie (patrz punkt 4).

Stosowanie leku Xeomin u dzieci i młodzieży nie zostało jeszcze zbadane i dlatego nie jest rekomendowane.

Skurcz powiek (kurcz powiek)

Należy poinformować lekarza przed leczeniem, jeżeli:

- pacjent miał operację oka. Lekarz zastosuje dodatkowe środki ostrożności.
- pacjent jest w grupie ryzyka wykrycia choroby nazywanej jaskrą z zamkniętym kątem przesączania. Ta choroba może powodować wzrost ciśnienia śródgałkowego co może prowadzić do uszkodzenia nerwu wzrokowego. Lekarz powinien wiedzieć, jeżeli pacjent jest w tej grupie ryzyka.

Podczas leczenia mogą powstawać drobne krwawe wybroczyny w miękkich tkankach powieki. Lekarz może zmniejszyć ryzyko ich powstania poprzez delikatny ucisk w miejscu wstrzyknięcia bezpośrednio po jego wykonaniu.

Po wstrzyknięciu leku Xeomin do mięśnia oka częstotliwość mrugania może zostać zmniejszona co może prowadzić do wydłużonej ekspozycji przezroczystej przedniej części oka (rogówki). Ta ekspozycja może prowadzić do uszkodzenia jej powierzchni i zapalenia (owrzodzenie rogówki). Może się to pojawić częściej u pacjentów z chorobami nerwu twarzewego.

Skręt szyi (kurczowy kręć szyi)

Po wstrzyknięciu u pacjenta mogą wystąpić od łagodnych do ciężkich zaburzenia połykania. To może prowadzić do problemów z oddychaniem i do wyższego ryzyka aspiracji obcych substancji lub płynów. Obce substancje w płucach mogą wywoływać zapalenia lub infekcje (zapalenie płuc). Lekarz stosuje specjalne leczenie, jeżeli będzie to konieczne (np. w formie sztucznego odżywiania).

Zaburzenia połykania mogą trwać do dwóch, trzech tygodni po wstrzyknięciu, w jednym przypadku znane jest ich utrzymywanie się do pięciu miesięcy.

Stosowanie leku Xeomin z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Teoretycznie działanie leku Xeominu może zostać zwiększone przez:

- antybiotyki aminoglikozydowe
- produkty lecznicze, które wpływają na przekazywanie bodźców z nerwu do mięśnia, np. leki zwiotczające mięśnie z grupy tubokuraryn, które osłabiają mięśnie.

Z tego względu równoczesne stosowanie leku Xeomin i aminoglikozydów lub spektomycyny wymaga szczególnej ostrożności. To samo odnosi się do leków osłabiających mięśnie. Lekarz może zmniejszyć ich początkową dawkę lub zastosować substancję o pośrednim czasie działania zamiast dłużej działających leków.

Teoretycznie działanie leku Xeomin może być osłabione przez:

- niektóre leki przeciw malarii / przeciwrheumatyczne (z grupy 4-Aminochinolin).

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Jeżeli jesteś w ciąży, lek Xeomin nie powinien być stosowany chyba, że lekarz zdecyduje czy jest to bezwzględnie konieczne i czy oczekiwana korzyść z jego stosowania przewyższa możliwe ryzyko.

Nie wiadomo, czy substancja czynna leku Xeomin jest wydzielana w mleku kobiet. Dlatego nie poleca się stosowania leku Xeomin u kobiet karmiących piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn może być ograniczona z powodu charakteru leczonej choroby. Niektóre działania terapeutyczne i (lub) niepożądane leku Xeomin mogą również wpływać na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Dlatego pacjent powinien unikać prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn aż do odzyskania pełnej sprawności.

3. JAK STOSOWAĆ LEK XEOMIN

Lek Xeomin może być stosowany jedynie przez personel medyczny z doświadczeniem w stosowaniu toksyny botulinowej.

Rozpuszczony lek Xeomin jest przeznaczony do wstrzyknięć domięśniowych.

Optymalna dawka i ilość miejsc wstrzyknięcia do leczonego mięśnia zostaną dobrane przez lekarza indywidualnie dla pacjenta. Skutki początkowego leczenia lekiem Xeomin powinny zostać ocenione i mogą prowadzić do korygowania dawki aż do uzyskania pożądanego efektu terapeutycznego.

Jeżeli pacjent ma wrażenie, że działanie leku Xeomin jest zbyt silne lub zbyt słabe, powinien skontaktować się z lekarzem. W przypadku gdy żaden efekt nie jest widoczny, należy rozważyć inne leczenie.

Organizm może wytwarzać przeciwciała po zastosowaniu preparatu toksyny botulinowej typu A. Przeciwciała mogą osłabiać skuteczność leku.

Skurcz powiek (kurcz powiek)

Zazwyczaj początek działania leku jest obserwowany w ciągu czterech dni po wstrzyknięciu. Działanie leku utrzymuje się po każdym leczeniu zazwyczaj około 3-4 miesięcy, może jednak utrzymywać się znacznie dłużej lub krócej. Leczenie można powtarzać w razie potrzeby.

Zwykle stosowanie leku częściej niż co trzy miesiące nie daje dodatkowych korzyści.

Skręt szyi (kurczowy kręć szyi)

Początek działania leku jest obserwowany zwykle w ciągu siedmiu dni po wstrzyknięciu. Działanie leku utrzymuje się po każdym zastosowaniu leku zazwyczaj około 3-4 miesięcy, może jednak utrzymywać się znacznie dłużej lub krócej. Leczenie można powtórzyć nie wcześniej niż po 10 tygodniach.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Xeomin

Objawy przedawkowania

Objawy przedawkowania nie występują bezpośrednio po wstrzyknięciu i mogą obejmować ogólne osłabienie, opadanie powieki, podwójne widzenie, zaburzenia połykania, mowy lub zapalenie płuc.

Postępowanie w przypadkach przedawkowania

W przypadku objawów przedawkowania pacjent lub ktoś z jego otoczenia powinien natychmiast wezwać pogotowie, może być wymagana hospitalizacja. Niezbędna może stać się kilkudniowa opieka lekarska i wspomaganie oddychania.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Xeomin może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane mogą być wynikiem nieprecyzyjnego wstrzyknięcia leku Xeomin, co powoduje przemijające porażenie położonych w pobliżu grup mięśniowych. Duże dawki leku mogą wywołać porażenie mięśni odległych od miejsca wstrzyknięcia. Działania niepożądane obserwowane są zazwyczaj w pierwszym tygodniu po leczeniu i mają przemijający charakter. Mogą one być ograniczone do okolicy wokół miejsca wstrzyknięcia (np. ból, tkliwość uciskowa i krwawienie w miejscu wstrzyknięcia).

Jeśli pojawią się trudności z połykaniem, zaburzenia mowy lub oddychania, należy niezwłocznie skontaktować się z pogotowiem lub poprosić o to kogoś z bliskich.

Tak jak w przypadku każdego leku, może wystąpić reakcja alergiczna na lek Xeomin. Reakcja alergiczna może wywoływać następujące objawy:

- trudności z oddychaniem
- obrzęk dłoni, stóp, kostek, twarzy, warg, ust lub gardła.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z następujących objawów należy niezwłocznie powiadomić o tym swojego lekarza lub zgłosić się na izbę przyjęć najbliższego szpitala:

Poniżej podana jest klasyfikacja działań niepożądanych na podstawie prawdopodobieństwa i częstości ich występowania:

<i>bardzo często</i>	więcej niż 1 na 10 leczonych osób
<i>często</i>	mniej niż 1 na 10, ale więcej niż 1 na 100 leczonych osób
<i>niezbyt często</i>	mniej niż 1 na 100, ale więcej niż 1 na 1 000 leczonych osób
<i>rzadko</i>	mniej niż 1 na 1 000, ale więcej niż 1 na 10 000 leczonych osób
<i>bardzo rzadko</i>	mniej niż 1 na 10 000 leczonych osób, w tym pojedyncze przypadki

Skurcz powiek (kurcz powiek)

Opisane zostały następujące działania niepożądane podczas stosowania leku Xeomin:

Często: opadanie powieki, zespół suchego oka

Niezbyt często: zmniejszenie siły mięśniowej, uczucie mrowienia i klucia (parestezje), ból głowy, zapalenie spojówek, uczucie suchości w jamie ustnej, wysypka skórna, możliwość wystąpienia urazu

Ponadto znane są następujące działania niepożądane konwencjonalnego kompleksu toksyny botulinowej typu A zawartego w preparatach porównywanych w badaniach klinicznych z lekiem Xeomin. Możliwe jest, że te działania niepożądane wystąpią również po zastosowaniu leku Xeomin:

Często: szczególne formy zapalenia rogówki (powierzchowne punktikowate zapalenie rogówki), niemożność zamknięcia oka (niedomykalność powieki), podrażnienie oka, światłowstręt, łzawienie

Niezbyt często: porażenie nerwu twarzowego, osłabienie mięśni twarzy, zapalenie rogówki, wywinięcie brzegu powieki (ectropion), podwójne widzenie (diplopia), podwinięcie brzegu powieki (entropion), zaburzenia wzroku, zamazane widzenie, zawroty głowy, skórna reakcja zapalna (zapalenie skóry), uczucie zmęczenia

Rzadko: obrzęk powieki

Bardzo rzadko: choroba nerwu wzrokowego zwykle związana ze zbyt wysokim ciśnieniem wewnątrz oka (jaskra z zamkniętym kątem przesączania), owrzodzenie rogówki

Skurcz szyi (kurczowy kręcz szyi)

Opisane zostały następujące działania niepożądane podczas stosowania leku Xeomin:

Często: zaburzenia połykania (dysfagia), zmniejszenie siły mięśniowej, ból pleców

Niezbyt często: zaburzenia mowy (dysfonia), osłabienie (astenia), ból mięśni, ból głowy, drżenie, ból oka, biegunka, uczucie suchości w jamie ustnej, wymioty, zapalenie okrężnicy, wysypka skórna, zaczerwienienie skóry (rumień), świąd, nadmierna potliwość, bóle kostne, stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia, tkliwość uciskowa w miejscu wstrzyknięcia

Ponadto znane są następujące działania niepożądane konwencjonalnego kompleksu toksyny botulinowej typu A zawartego w preparatach porównywanych w badaniach klinicznych z lekiem Xeomin. Możliwe jest, że te działania niepożądane wystąpią również po zastosowaniu leku Xeomin:

Bardzo często: ból, miejscowe osłabienie

Często: uogólnione osłabienie, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, zawroty głowy, drętwienie, senność, nieżyt nosa, zakażenie górnych dróg oddechowych, nudności, uczucie suchości w jamie ustnej, owrzodzenia skóry, sztywność mięśni, wzmożone napięcie mięśniowe

Niezbyt często: duszność, podwójne widzenie (diplopia), opadanie powieki, zmiana barwy głosu, gorączka

Leczenie kurczowego kręczu szyi może spowodować zaburzenia połykania o różnym stopniu ciężkości. To może prowadzić do zainhalowania ciała obcego, co może wymagać interwencji lekarza. Zaburzenia połykania mogą utrzymywać się przez dwa do trzech tygodni po wstrzyknięciu, ale opisano jeden przypadek utrzymywania się zaburzeń przez pięć miesięcy. Występowanie zaburzeń połykania wydaje

się być zależne od dawki leku. W badaniach klinicznych nad kompleksem toksyny botulinowej typu A opisano mniejszą częstotliwość występowania zaburzeń połykania przy zastosowaniu małych dawek.

Informacje ogólne

Poniższe dodatkowe informacje oparte są na publikacjach dotyczących konwencjonalnych preparatów zawierających kompleks toksyny botulinowej typu A.

Rzadko donoszono o działaniach niepożądanych występujących w związku z zasięgiem rozprzestrzeniania się toksyny od miejsca podania (nadmierne osłabienie mięśni, zaburzenia połykania, infekcje płuc lub zapalenia spowodowane inhalacją obcymi substancjami (zapalenie płuc wskutek aspiracji) ze skutkiem śmiertelnym w niektórych przypadkach).

Znane są rzadkie przypadki działań niepożądanych dotyczących układu krążenia, takich jak nieregularne bicie serca (arytmia) i zawał serca, niektóre z nich ze skutkiem śmiertelnym. Nie wyjaśniono, czy przyczyną tych zgonów było stosowanie konwencjonalnych preparatów zawierających kompleks toksyny botulinowej typu A, czy istniejąca wcześniej choroba układu krążenia.

Istnieją doniesienia o silnej reakcji alergicznej (wstrząsie anafilaktycznym) po wstrzyknięciu konwencjonalnego preparatu zawierającego kompleks toksyny botulinowej typu A.

Opisano przypadek wystąpienia neuropatii obwodowej u mężczyzny, któremu z powodu kurczu szyi i pleców z ciężkimi dolegliwościami bólowymi cztery razy w ciągu 11 tygodni podano konwencjonalny preparat zawierający kompleks toksyny botulinowej typu A.

U kobiety leczonej z powodu kurczowego kręczy szyi dwa dni po wstrzyknięciu konwencjonalnego preparatu zawierającego kompleks toksyny botulinowej typu A wystąpiło uszkodzenie nerwu zaopatrującego ramię, które ustąpiło po pięciu miesiącach.

Opisano wystąpienie różnych form wykwitów skórnych (rumienia wielopostaciowego, pokrzywki, wysypki zbliżonej do występującej w łuszczycy), świądu i reakcji alergicznych w czasie stosowania konwencjonalnych preparatów zawierających kompleks toksyny botulinowej typu A, ale ich związek przyczynowy z podawanym lekiem nie został wyjaśniony.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK XEOMIN

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Xeomin po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i fiolce. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie otwarta fiolka: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C

Sporządzony roztwór: Przechowywać w lodówce (w temperaturze od 2 do 8°C).

Lekarz rozpuści lek w soli fizjologicznej przed użyciem. Sporządzony roztwór może być przechowywany do 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, pomimo tego, produkt powinien być zastosowany natychmiast.

Lekarz nie powinien użyć leku Xeomin, jeżeli zawartość fiolki po sporządzeniu roztworu zgodnie z zaleceniami ma mętny wygląd lub zawiera kłaczkę lub osad.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Xeomin

- Substancją czynną leku jest toksyna botulinowa typu A (150 kD), wolna od białek kompleksujących

1 fiolka zawiera 100 jednostek LD₅₀ toksyny botulinowej typu A (150 kD), wolnej od białek kompleksujących. Jedna LD₅₀ jednostka odpowiada średniej dawce śmiertelnej (LD₅₀), gdy sporządzony roztwór zostanie wstrzyknięty dootrzewnowo myszom w określonych warunkach. Z powodu różnic w testach do oceny LD₅₀ jednostki te są specyficzne dla leku Xeomin i nie mogą być stosowane w przypadku innych preparatów toksyny botulinowej.

- Inne składniki leku to: albumina ludzka, sacharoza

Jak wygląda lek Xeomin i co zawiera opakowanie

Xeomin jest proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Proszek jest biały. Po rozpuszczeniu lek Xeomin to klarowny i bezbarwny roztwór nie zawierający cząstek stałych.

Opakowania: 1 fiolka (opakowanie pojedyncze), 2, 3 lub 6 fiolek (opakowania zbiorcze). Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstrasse 100
60318 Frankfurt/Main
Niemcy
Tel.: +49-69/15 03-1
Faks: +49-69/15 03-200

Wytwórca

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

Data zatwierdzenia ulotki

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Zmniejszenie lub zwiększenie dawki leku Xeomin jest możliwe poprzez podanie jego mniejszej lub większej objętości. Im mniejsza jest wstrzyknięta objętość, tym mniejsze jest uczucie ucisku i rozproszenie toksyny botulinowej typu A w leczonym mięśniu. Jest to korzystne w przypadku leczenia małych grup mięśniowych, ponieważ zmniejsza działanie leku na sąsiadujące mięśnie.

Roztwór leku Xeomin sporządza się przed podaniem przy użyciu jałowego 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań.

Zaleca się sporządzanie roztworu leku i przygotowanie strzykawki nad ręcznikiem papierowym powleczonym folią na wypadek rozlania leku. Do strzykawki nabrać odpowiednią ilość rozpuszczalnika

(patrz tabela rozcieńczania). Odsłoniętą część gumowego korka fiolki oczyścić 70% roztworem alkoholu przed wkluciem igły. Rozpuszczalnik powoli wstrzyknąć do fiolki. Odrzucić fiolkę, jeżeli nie nastąpi wciągnięcie rozpuszczalnika do fiolki pod wpływem próżni. Odtworzony lek Xeomin jest klarownym, bezbarwnym roztworem bez cząstek stałych.

Zalecane rozcieńczenia podano w poniższej tabeli:

Dodany rozpuszczalnik (9mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań)	Otrzymana dawka w jednostkach na 0,1 ml	
0,5 ml	20,0	U
1,0 ml	10,0	U
2,0 ml	5,0	U
4,0 ml	2,5	U
8,0 ml	1,25	U

Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Roztwór do wstrzykiwań przechowywany dłużej niż 24 godziny oraz nie zużyty roztwór do wstrzykiwań powinny zostać wyrzucone.

W celu bezpiecznego usunięcia, lek w niezaużytych fiolkach należy rozpuścić przy użyciu niewielkiej ilości wody, a następnie poddać sterylizacji pod wysokim ciśnieniem (w autoklawie). Zużyte fiolki, strzykawki i rozlany lek itp. powinny zostać wysterylizowane pod wysokim ciśnieniem, a wszelkie pozostałości leku Xeomin należy poddać inaktywacji przy użyciu rozcieńzonego wodorotlenku sodu (0,1 N NaOH).