

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMA(ELE) FARMACEUTICĂ(E),
CONCENTRAȚIA(ILE), CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE A(ALE)
MEDICAMENTULUI (ELOR), SOLICITANTUL (ȚII), DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI
DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN STATELE MEMBRE**

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>	<u>Conținutul (concentrația)</u>
Danemarca	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Germania		Xeomin	100 unități LD ₅₀	pulbere pentru soluție injectabilă	intramusculară	
Germania	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Germania		Xeomin	100 unități LD ₅₀	pulbere pentru soluție injectabilă	intramusculară	
Suedia	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Germania		Xeomin	100 unități LD ₅₀	pulbere pentru soluție injectabilă	intramusculară	
Austria		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Germania	Xeomin	100 unități LD ₅₀	pulbere pentru soluție injectabilă	intramusculară	
Finlanda		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Germania	Xeomin	100 unități LD ₅₀	pulbere pentru soluție injectabilă	intramusculară	
Franța		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Germania	Xeomin	100 unități LD ₅₀	pulbere pentru soluție injectabilă	intramusculară	
Italia		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Germania	Xeomin	100 unități LD ₅₀	pulbere pentru soluție injectabilă	intramusculară	
Luxemburg		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Germania	Xeomin	100 unități LD ₅₀	pulbere pentru soluție injectabilă	intramusculară	
Marea Britanie		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main	Xeomin	100 unități LD ₅₀	pulbere pentru soluție injectabilă	intramusculară	

Norvegia	Germania Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main	Xeomin	100 unități LD ₅₀	pulbere pentru soluție injectabilă	intramusculară
Polonia	Germania Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main	Xeomin	100 unități LD ₅₀	pulbere pentru soluție injectabilă	intramusculară
Portugalia	Germania Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main	Xeomin	100 unități LD ₅₀	pulbere pentru soluție injectabilă	intramusculară
Spania	Germania Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Germania	Xeomin	100 unități LD ₅₀	pulbere pentru soluție injectabilă	intramusculară

ANEXA II

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI
(REZUMATELOR) CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETAREA ȘI
PROSPECTUL PREZENTATE DE EMEA**

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE A XEOMIN (a se vedea anexa I)

- Aspecte legate de calitate

Din punct de vedere calitativ, Xeomin este puternic purificat și diferă de substanța medicamentoasă din Botox® și Dysport® prin faptul că nu conține proteine aglutinante (hemaglutinine).

Niciun aspect cu privire la calitate nu a fost subiect de dezacord în timpul procedurii de recunoaștere reciprocă.

- Aspecte legate de eficacitate

Programul de dezvoltare clinică a fost format din 5 studii enumerate în următorul tabel:

Tabelul 1: Tabel de prezentare a studiilor clinice

Țările participante la studiul clinic	Fază de studiu. Populație participantă și descriere	Tratamentul în studiu	Obiectiv primar
STUDII FINALIZATE			
BTC-9901 Germania	Faza I 14 voluntari sănătoși de sex masculin Studiu clinic deschis, prin comparația tratamentului	4 U de Xeomin și de Botox intramuscular	Modificări ale amplitudinii maxime a CMAP
MRZ-0113 Germania	Faza Ib 32 de voluntari sănătoși de sex masculin Studiu dublu-orb, prin comparația tratamentului: examinarea profilului de răspuns la doză, a difuziunii sistemice și a duratei efectului	2, 4, 16 sau 32 U de Xeomin și de Botox intramuscular	Reducerea CMAP în săptămâna a 4-a Monitorizare timp de 52 săptămâni
BTC-9801 Germania	Faza 2 privind stabilirea dozării 53 de pacienți cu distonie cervicală rotațională Studiu clinic deschis, randomizat, cu comparator activ	Xeomin: 10/20U, 20/40U, 30/60U Botox 30/60U intramuscular	Modificări ale amplitudinii maxime a CMAP după 2 săptămâni
MRZ-0013 Europa și Israel	Faza 3 466 de pacienți cu distonie cervicală Studiu clinic paralel, în dublu-orb, randomizat, controlat activ (Botox)	70-300 U de Xeomin sau Botox intramuscular	Modificări ale scorului TWSTRS- Scorul de gravitate după 4 săptămâni
MRZ-0003 Europa și Israel	Faza 3 304 pacienți cu blefarospasm Studiu clinic paralel, în dublu-orb, randomizat, controlat activ (Botox)	Până la 70 U de Xeomin sau Botox intramuscular	Modificări ale scorului sumei JRS după 3 săptămâni

TWSTRS Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (scala de evaluare Toronto Western în cazul torticolisului spasmodic)

JRS Jankovic Rating Scale (scala de evaluare Jankovic)

EDB: mușchiul extensor scurt al degetelor

CMAP: potențial de acțiune muscular compus

U: unități

Programul studiului clinic prezentat a constatat în:

- două studii de fază I MRZ/BTC-9901 și MRZ/BTC-0113, dintre care ultimul s-a efectuat după finalizarea studiilor de fază III,
- un studiu de fază II (MRZ/BTC-9801),

- două studii de fază III (câte un studiu pentru fiecare indicație prevăzută, torticolis spasmodic (MRZ/BTC-0013) și, respectiv, blefarospasm (MRZ/BTC-0003)].

Pe lângă acestea, în prezent, se desfășoară trei studii clinice cu Xeomin:

- în studiul privind spasticitatea membrului superior (MRZ 0410), 144 de pacienți au intrat în al doilea ciclu de injectare, în care se administrează doze de până la 400 U de Xeomin.
- în studiul privind distonia cervicală (MRZ 0408), în care se administrează doze de până la 240 U de Xeomin, 31 de pacienți au intrat în al doilea ciclu de injectare.
- în studiul privind blefarospasmul (MRZ 0433), un pacient a intrat în al doilea ciclu de injectare.

Posologie

Solicitantul a prezentat trei studii non-clinice, două studii de fază I, un studiu de fază II și un studiu de fază III pentru a demonstra că s-a stabilit o posologie sigură pentru Xeomin.

• Date non-clinice

În studiile non-clinice, s-a comparat efectul farmacologic al Xeomin (și anume gradul de activitate paralică, efectul asupra motilității, efectul asupra paraliziei în timp, durata) cu Botox:

- activitatea paralică a Xeomin și a Botox a fost evaluată în testul de paralizie regională la șoarece, după administrarea repetată a trei injecții pe cale intramusculară, la intervale de 6 și 13 săptămâni, până la o doză de 0,64 din unitatea de doză letală (UDL)/animal pentru Xeomin și Botox (aproximativ 32 UDL/kg).

- în cadrul unui studiu privind toxicitatea acută, s-a evaluat influența Xeomin și a Botox asupra motilității (mișcări statice și active), în urma administrării intravenoase, la șoarece, a dozelor de până la 68 UDL/kg.

- eficacitatea paralică a Xeomin și a Botox a fost analizată prin electromiografie (EMG) in vivo la maimuțe masculi, după administrarea intramusculară a unei injecții unice de 16 UDL/kg, în mușchiul gluteu mijlociu stâng.

Datele non-clinice au demonstrat în mod clar faptul că o unitate de Xeomin este echivalentă cu o unitate de Botox, iar la două specii s-a demonstrat o relație clară doză-răspuns. Pe baza rezultatelor obținute, se poate concluziona că efectele farmacologice ale Xeomin și ale Botox sunt relativ comparabile la animale.

• Date clinice

La măsurătorile EMG, ambele studii de fază I au arătat că dozele egale de Xeomin sunt la fel de eficiente ca și Botox; s-a demonstrat în mod clar faptul că efectele paralitice ale Xeomin și ale Botox au crescut odată cu mărirea dozelor, observându-se o tendință comparabilă într-un studiu de fază II.

În studiul clinic de fază II privind stabilirea dozei, eficacitatea Xeomin după administrarea a 3 doze (10, 20 și 30 U) la pacienți cu distonie cervicală rotațională (torticolis) s-a comparat cu doza optimă de Botox (30 U).

Variabila primară a eficacității a constatat într-o reducere față de valoarea inițială, a celui mai relevant nivel (și anume cea mai mare amplitudine) de electromiografie de suprafață (EMG) la mușchiul sternocleidomastoidian distonic, în timpul activării voluntare maxime, la 14 zile după injectare. Studiul nu a reușit să determine doza terapeutică optimă de Xeomin în tratamentul torticolisului spasmodic, deoarece nu s-au observat diferențe terapeutice semnificative din punct de vedere statistic (generale sau pe perechi), dar a putut fi demonstrată eficacitatea similară a Xeomin și a Botox la măsurătorile EMG. Cu toate acestea, modificarea medie a nivelului EMG de suprafață la mușchiul sternocleidomastoidian, care trebuie considerat un parametru obiectiv, a demonstrat o evoluție clară a dozei de Xeomin.

Pe baza datelor obținute din studiile non-clinice, din studiul inițial de fază I și concluziile acestuia, precum și din studiul de fază II – cu toate că nu s-au putut stabili decât concluzii limitate - dozajul Xeomin în ambele studii de fază III s-a bazat pe doza de Botox stabilită. Această abordare este considerată acceptabilă. În anul 2000, în timpul procedurii privind recomandarea științifică, EMEA nu

a solicitat și nici nu a recomandat realizarea unor studii suplimentare de fază II înaintea efectuării studiilor de fază III.

Solicitantul a prezentat date privind eficacitatea studiului de fază III în torticolisul spasmodic. Acest studiu a demonstrat non-inferioritatea Xeomin (70-300 U) în comparație cu Botox (70-300 U). O relație similară doză-eficacitatea răspunsului a fost demonstrată pentru Xeomin și Botox, după administrarea unei singure injecții, în cadrul unui studiu de fază III privind torticolisul spasmodic.

În general, datele non-clinice și clinice ale programului de dezvoltare clinică, realizat cu sprijinul recomandărilor științifice, au furnizat dovezi suficiente cu privire la faptul că se poate stabili un raport de dozare 1:1 între Xeomin și Botox, în ceea ce privește eficacitatea și siguranța, precum și faptul că adoptarea dozării care a fost stabilită pentru Botox se justifică în mod corespunzător. Pe baza acestor date, un program extensiv suplimentar de dozare nu ar fi fost justificabil din punct de vedere etic.

- Date privind siguranța

În următorul tabel este prezentat numărul evenimentelor adverse observate în studiul de fază II și în studiul de fază III privind distonia.

Tabelul 2: Rezumatul evenimentelor adverse în studiul de fază II (BTC 9801) și în studiul de fază III privind distonia cervicală (MRZ 0013)

	Studiu clinic de fază II privind distonia cervicală (ITT) (BTC-9801)					Studiu clinic de fază III privind distonia cervicală (ITT) (MRZ-0013)	
	Xeomin 10/20U	Xeomin 20/40U	Xeomin 30/60U	Botox 30/60U	Xeomin total	Botox	Xeomin
Număr total de subiecți	14	14	12	41		232	231
Subiecți cu EAG	5	2	6	12		57	65
	(35,7%)	(38,5%)	(14,3%)	50,0%)	(29,3)	(24,6)	(28,1)

Datorită numărului foarte scăzut de participanți din fiecare grup, rezultatele studiului de fază II nu au fost considerate utile din punctul de vedere al siguranței. Trebuie remarcat faptul că anumite reacții adverse au fost raportate numai la pacienți cărora li s-a administrat Xeomin, de exemplu disfagia (raportată la câte un pacient din fiecare din grupurile cărora li s-a administrat Xeomin față de niciun pacient în grupul căruia s-a administrat Botox). În plus, două evenimente adverse au fost evaluate ca fiind corelate cu medicația în studiu, față de niciunul în grupul căruia i s-a administrat Botox. Cele două evenimente adverse corelate au fost raportate la același pacient, căruia i s-au administrat 30/60 U de Xeomin (unul a constat în durere la locul administrării injecției, iar celălalt în disfagia).

Faptul că studiile de fază III au fost efectuate la pacienți pretratați cu Botox este menționat în mod specific în RCP, în care se afirmă că „există o experiență limitată la pacienții naivi la tratament” (cei cărora nu li s-a administrat anterior tratamentul).

Lipsa datelor privind administrarea repetată și necesitatea datelor privind imunogenitatea

- Date non-clinice

S-au efectuat două studii non-clinice la iepuri: LPT10929 și LPT12444, cu administrări repetate de Xeomin în doze mari (25 UDL/animal în studiul LPT10929 și 16-40 UDL/animal în studiul LPT12444), la intervale de injecție foarte scurte:

- în studiul LPT10929, în săptămâna a 12-a de studiu, după două săptămâni de la ultima administrare, s-au evidențiat anticorpi neutralizanți față de neurotoxina botulinică de tip A, la 4 dintre cei 8 iepuri supraviețuitori cărora li s-a administrat Botox, dar la niciunul dintre cei 10 iepuri supraviețuitori cărora li s-a administrat Xeomin.

- în studiul LPT12444, în săptămâna a 36-a, după trei săptămâni de la injecția finală, testul ELISA (care indică prezența anticorpilor față de neurotoxina botulinică de tip A) a evidențiat faptul că șapte dintre cei 20 de iepuri cărora li s-a administrat Botox au prezentat un răspuns pozitiv și patru dintre acești iepuri au prezentat activitate neutralizantă BoNT/A la analiza hemidiafragmului (testul HDA care indică dacă anticorpul sunt sau nu neutralizanți). În schimb, unul dintre animalele cărora li s-a

administrat Xeomin a fost testat pozitiv la testul ELISA, dar nu s-a detectat activitate neutralizantă la testul HDA.

În studiul non-clinic, Xeomin nu a fost nici mai mult nici mai puțin imunogenic decât Botox, chiar și la niveluri de dozare care depășeau în mod evident doza recomandată la om.

- Date clinice

Botox și Xeomin sunt substanțe medicamentoase diferite în ceea ce privește conținutul proteinei produse de Clostridium, cu toate că ambele conțin aceeași cantitate de 150 kDa de neurotoxină, care este substanța activă reală. Botox are un conținut de proteine de 5 ng/100U, și anume 150 kDa neurotoxină și proteine aglutinante non-eficace, iar, după administrare, se descompune rapid în neurotoxină și proteine aglutinante. Xeomin are un conținut de proteine de numai 0,6 ng/100U deoarece conține numai 150 kDa neurotoxină, fără proteine aglutinante. Pe baza acestor date este puțin probabil ca injecția cu Xeomin să provoace insuccese terapeutice secundare mai frecvente decât Botox.

Xeomin a fost produs cu scopul de a reduce riscul formării anticorpilor neutralizanți, care pot provoca insuccese terapeutice secundare. Publicațiile studiilor clinice au fost menționate (Jankovic et al, 2003¹, 2006², Barnes et al, 2005³) pentru a susține ipoteza potrivit căreia, cantitatea de anticorpi este corelată cu încărcarea proteică a Clostridium și, în acest mod, ar putea exista un risc mai redus cu privire la absența răspunsurilor secundare la pacienții cărora li se administrează Xeomin.

În 2003, Jankovic a comparat 130 de pacienți cărora li s-a administrat Botox original pentru tratamentul distoniei cervicale (25ng proteină/100 U înainte de 1998), dintre care 42 de pacienți fuseseră expuși numai la tratamentul cu Botox original și 119 pacienți fuseseră tratați cu Botox actual (5ng proteină/100 U din 1998). Anticorpii blocanți au fost detectați la 4 dintre cei 42 (9,5%) pacienți tratați numai cu Botox original și la niciunul din pacienții cărora li s-a administrat Botox actual, cu toate că la fiecare vizită s-a utilizat o doză medie mai mare de Botox actual decât de Botox original. Aceste rezultate trebuie interpretate cu precauție deoarece niciunul dintre pacienți nu a fost testat în mod sistematic pentru depistarea prezenței anticorpilor față de toxina botulinică.

Reacțiile imunologice în cazul administrării Xeomin au fost investigate în mod specific în studiul de fază III MRZ-0013 la pacienți cu distonie cervicală. Au fost prezentate datele cu privire la modificările scorului de severitate TWSTRS (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale), la pacienții din grupul cu rezultate pozitive la testul hemidiafragmului (HDA) între vizita de control (la 3 săptămâni după o injecție) și vizita finală (la 12 săptămâni după o injecție). Aceste date au fost împărțite în 3 subgrupe: pacienți cu teste HDA negative, pacienți cu anticorpi pozitivi < 5 mU/mL și pacienți cu anticorpi pozitivi > 5 mU/mL.

Dintre pacienții cărora li s-a administrat Xeomin și care au prezentat inițial un rezultat negativ la testul hemidiafragmului la șoarece (HDA), ceea ce indica absența anticorpilor neutralizanți, 2 subiecți au prezentat un rezultat pozitiv (<5 mU/mL) la vizita finală. Dintre pacienții cărora li s-a administrat Botox, 4 subiecți cu rezultat negativ la momentul inițial au prezentat un rezultat pozitiv (<5 mU/mL la 3 pacienți, >5 mU/mL la 1 pacient) la vizita finală. În plus, titrul HDA a crescut de la <5 mU/mL la >5 mU/mL, la câte 2 pacienți din fiecare grup de tratament. La ambele grupe de tratament, 4 pacienți cu rezultat pozitiv HDA la momentul inițial au avut un rezultat negativ la vizita finală.

În studiul de fază III MRZ-0003 la pacienți cu blefarospasm, niciun pacient în ambele grupe de tratament nu a avut un titru de anticorpi HDA mai mare de 1 mU/l la momentul inițial sau la vizita finală.

¹ Jankovic J, Vuong KD, Ahsan J. Comparatie privind eficacitatea și imunogenitatea toxinei botulinice originale față de cea actuală în distonia cervicală. *Neurology* 2003; 60(7): 1186-1188.

² Jankovic J, Hunter C, Dolimbek BZ, Dolimbek GS, Adler CH, Brashear A, et al. Aspecte clinico-imunologice ale tratamentului cu toxina botulinică de tip B în distonia cervicală. *Neurology* 2006; 67(12): 2233-2235.

³ Barnes MP, Best D, Kidd L, Roberts B, Stark S, Weeks P, et al. Utilizarea toxinei botulinice de tip B în tratamentul pacienților care nu răspund la tratamentul cu toxina botulinică de tip A –experiențe inițiale. *Eur J Neurol* 2005; 12(12): 947-955.

Valoarea informațională a studiilor de fază III cu privire la imunogenitate este limitată, deoarece pacienții fuseseră pretratați cu Botox, iar Xeomin a fost administrat numai o singură dată. În consecință, datele rezultate nu pot determina concluzii decisive în privința imunogenității Xeomin în comparație cu Botox. Cu toate acestea, nu există indicații cu privire la potențialul antigenic mai mare al Xeomin în comparație cu Botox.

În prezent există trei studii clinice în desfășurare cu Xeomin (toate având o perioadă principală, controlată cu placebo, în care se administrează o singură injecție și perioade extensive ulterioare, în care se administrează numai Xeomin). În fiecare dintre studiile în desfășurare, datele privind tratamentul sunt în continuare în orb (nu sunt relevante), dar până în prezent nu s-au raportat insuccese terapeutice secundare datorate dezvoltării anticorpilor.

În studiul privind spasticitatea membrului superior (MRZ 0410), 144 de pacienți au intrat în al doilea ciclu de injectare, în care s-au administrat doze de Xeomin de până la 400 U. O sută zece pacienți sunt în al treilea ciclu și 13 pacienți sunt în al patrulea ciclu de injectare. Testele HDA sunt efectuate la momentul inițial și, ulterior, în mod repetat în timpul studiului; rezultatele care sunt, printre altele, disponibile pentru 107 pacienți după al doilea ciclu de injectare și pentru 73 de pacienți la patru săptămâni după a treia injecție nu au evidențiat anticorpi neutralizanti.

În studiul privind distonia cervicală (MRZ 0408), în care s-au administrat doze de Xeomin de până la 240 U, la 63 de pacienți s-a administrat a doua injecție, la 27 de pacienți s-a administrat a treia injecție și, respectiv, la 6 pacienți s-a administrat a 4-a injecție. Până în prezent, testul de screening FIA (testul de imunofluorescență) nu a evidențiat nicio tendință de dezvoltare a anticorpilor după injectarea Xeomin. Testele HDA ale probelor disponibile erau încă pe cale de a fi analizate în momentul în care s-a transmis răspunsul solicitantului. Între timp rezultatele respective au devenit disponibile, demonstrând un rezultat pozitiv al testului la momentul inițial și înaintea celei de-a treia injecții și două rezultate pozitive la două săptămâni după prima injecție și înaintea celei de-a doua injecții. Cu toate acestea, având în vedere faptul că unul dintre cele două rezultate pozitive la 4 săptămâni după prima injecție și înaintea celei de-a doua injecții a fost evidențiat la un pacient pretratat cu Botox și deoarece studiul se desfășoară încă în orb, nu se pot stabili concluzii cu privire la imunogenitatea Xeomin pe baza acestor rezultate.

Solicitantul trebuie să prezinte rezultatele tuturor testelor HDA programate privind studiul spasticității membrului superior (MRZ 0410) și studiul distoniei cervicale (MRZ 0408) după revelarea datelor studiilor respective.

În studiul privind blefarospasmul (MRZ 0433), la 6 pacienți li s-a administrat a doua injecție.

În consecință, până în prezent nu există niciun caz de insucces terapeutic secundar rezultat din studiile aflate în desfășurare, în care Xeomin (sau placebo) a fost utilizat în mod repetitiv, la un număr total de 213 pacienți, cu toate că dozele de Xeomin sunt parțial foarte mari (ceea ce de obicei reprezintă un factor de risc în privința formării de anticorpi).

Solicitantul s-a obligat să efectueze un studiu de supraveghere după introducerea medicamentului pe piață, în care imunogenitatea Xeomin va fi investigată ulterior, după administrări repetate (până la 6 ședințe de injectare). Studiul propus este un studiu deschis, cu un singur grup, la care sunt programați să participe 74 de pacienți cu distonie cervicală (naivi la tratament și pretratați).

În sfârșit, RPC propus pentru Xeomin nu indică un risc potențial mai redus privind dezvoltarea anticorpilor în cazul utilizării medicamentului. „Nu s-a investigat dacă lipsa răspunsului secundar datorită dezvoltării anticorpilor este mai puțin frecventă în cazul tratamentului cu Xeomin, în comparație cu tratamentul cu preparate convenționale conținând complex de neurotoxină botulinică de tip A. În cazurile de lipsă a răspunsului, trebuie să se ia în considerare tratamentele alternative”.

Profilul privind siguranța

- Compararea generală a evenimentelor adverse în studiile de fază I - III

Au fost finalizate un număr total de 5 studii clinice (BTC-9901, MRZ-0113, BTC-9801, MRZ-0013, MRZ-0003) pentru a furniza date cu privire la siguranța și eficacitatea Xeomin. În total, în aceste studii au fost incluse date privind siguranța provenite de la 908 participanți: la 466 de subiecți s-a administrat Xeomin, iar la 442 de subiecți s-a administrat Botox.

Dintre cei 908 participanți, 239 au prezentat evenimente adverse (EA). Un procent aproape identic de pacienți în ambele grupe de tratament au raportat EA (26,6% în grupul căruia s-a administrat Xeomin și 26,0% în grupul căruia s-a administrat Botox). Cele mai frecvente EA (de exemplu, cu o incidență $\geq 1\%$) au fost disfagie, ptoză, durere lombară, durere scheletică și slăbiciune musculară; majoritatea acestor reacții au fost evaluate ca având intensitate ușoară sau moderată. Unicul caz de disfagie gravă a apărut în grupul căruia s-a administrat Botox.

Solicitantul a prezentat numărul total de reacții adverse fără a efectua diferențierea între reacțiile adverse corelate sau necorelate. Diferența dintre numărul total de reacții adverse corelate sau necorelate între Xeomin și Botox nu a fost semnificativă statistic.

- Studiu de fază III privind distonia cervicală (MRZ 0013)

În acest studiu, 65 dintre cei 231 de pacienți (28,1%) cărora li s-a administrat Xeomin au raportat un număr total de 110 evenimente adverse. Pentru Botox, 57 dintre cei 232 de pacienți (24,6%) au raportat un număr total de 90 de evenimente adverse. În ambele grupuri, cele mai multe evenimente adverse au fost de gravitate ușoară sau moderată. Evenimentul advers cel mai frecvent raportat a fost disfagia (Xeomin 10,8%; Botox 8,2%; $p=0,29$). Unicul caz de disfagie gravă a apărut în grupul căruia i s-a administrat Botox.

- Studiul de fază III privind blefarospasmul

În acest studiu, 40 dintre cei 148 de pacienți (27,0%) cărora li s-a administrat Xeomin au raportat un număr total de 57 evenimente adverse. Pentru Botox, 45 dintre cei 152 de pacienți (29,6%) au raportat un număr total de 62 evenimente adverse. Toate evenimentele adverse au fost de gravitate ușoară sau moderată, cu excepția unui caz de ptoză legată de tratamentul cu Xeomin și un caz de infarct miocardic fără legătură cu tratamentul în grupul căruia s-a administrat Botox. Evenimentul advers cel mai frecvent raportat a fost ptoza (Xeomin 6,1%; Botox 4,6%).

Cu toate acestea, **evenimentele adverse corelate** în studiile clinice au fost mai frecvente din punct de vedere numeric în grupul căruia i s-a administrat Xeomin în comparație cu grupul căruia i s-a administrat Botox.

	Studiu de fază III privind distonia cervicală (MRZ 60201-0013)		Studiu de fază III privind blefarospasmul (MRZ 60201-0003)	
	XEOMIN (n=231)	BOTOX (n=232)	XEOMIN (n=148)	BOTOX (n=155)
Pacienți cu reacții adverse corelate	38 (16,5%)	27 (11,6%)	18 (12,1%)	13 (8,38 %)
Diferențe (95% II) între procentele reacțiilor adverse corelate (Xeomin în comparație cu Botox)	(-1,5% ; +11,3%)		(-3,2% ; +11%)	

În consecință, reacțiile adverse corelate au apărut mai frecvent în grupul căruia i s-a administrat Xeomin în comparație cu Botox.

Frecvența evenimentelor adverse grave (EAG) în toate studiile au fost de 2,1% în cazul Xeomin și 2,7% în cazul Botox. S-a concluzionat că nu toate EAG au fost legate de tratament.

În timpul studiului de fază II privind distonia cervicală s-a raportat un caz de deces (carcinom de colon), considerat ca nefiind legat de tratamentul în studiu (Botox).

Trei pacienți s-au retras prematur din studiu datorită unor evenimente adverse considerate ca nefiind legate de medicamentul în studiu.

Experiența ulterioară introducerii medicamentului pe piață nu a evidențiat semnale noi sau diferite cu privire la Xeomin în comparație cu alte medicamente care conțin toxina botulinică.

Recomandare

Solicitantul s-a obligat să efectueze un studiu după introducerea medicamentului pe piață, în care imunogenitatea Xeomin va fi ulterior investigată, după administrare repetată (până la 6 ședințe de injectare).

Solicitantul trebuie să prezinte rezultatele tuturor testelor HDA programate privind studiul spasticității membrului superior (MRZ 0410) și studiul distoniei cervicale (MRZ 0408) după revelarea datelor studiilor respective privind tratamentul.

În general, datele privind siguranța indică faptul că prevalența evenimentelor adverse (EA) a fost aproape identică la grupul Xeomin și la grupul Botox (26,6% și, respectiv, 26%).

Cel mai frecvent EA, cel puțin din punctul de vedere al legăturii cu tratamentul, a fost **disfagia** (5,2% pentru Xeomin în comparație cu 3,4% pentru Botox în eșantionul comun și, respectiv, 10% pentru Xeomin față de 8,2% în studiul de fază III privind distonia cervicală). Nu s-au evidențiat diferențe statistice între cele două grupe de tratament. În urma observațiilor realizate, unicul caz grav de disfagie a apărut la un pacient căruia i s-a administrat Botox.

Al doilea EA cel mai frecvent (cel puțin din punctul de vedere al legăturii cu tratamentul), **ptoza**, a fost raportat într-un grad comparabil (1,9% pentru Xeomin în comparație cu 1,8% pentru Botox în eșantionul comun și, respectiv, 6,1% pentru Xeomin față de 4,6% pentru Botox, în studiul de fază III privind blefarospasmul) și a apărut numai la pacienții cu BPS (blefarospasm). Slăbiciunea musculară legată de tratament s-a observat la 1,1% dintre toți pacienții randomizați pentru Xeomin față de 0,2% dintre toți pacienții cărora li s-a administrat Botox, în timp ce studiul de fază Ib MRZ-0113 nu a prezentat nicio diferență în difuziunea ambelor medicamente în mușchii adiacenți.

Incidența evenimentelor adverse grave a fost redusă în toate studiile, cu o frecvență similară la ambele grupe de tratament. Nu s-au raportat EAG legate de medicament și nu au existat retrageri din studiu datorită evenimentelor adverse.

În completarea listei de măsuri de monitorizare, care trebuie discutate și solicitate de CMDh, CHMP a solicitat următoarele măsuri de monitorizare care trebuie prezentate autorităților naționale competente și trebuie evaluate sub coordonarea SMR (statului membru de referință):

- efectuarea unui studiu ulterior introducerii medicamentului pe piață, pentru a confirma siguranța și eficacitatea Xeomin după injectări repetate (până la 6 ședințe de injectare).
- prezentarea rezultatelor unui studiu farmacodinamic în care „difuzarea” neurotoxinei să fie cuantificată în comparație cu alte două preparate care conțin Botox.
- prezentarea rezultatelor tuturor testelor HDA programate, privind studiul spasticității membrului superior (MRZ 0410) și studiul distoniei cervicale (MRZ 0408) după revelarea datelor studiilor respective privind tratamentul.
- prezentarea unui plan de gestionare a riscului, în conformitate cu reglementările actuale, care să cuprindă:
 - strategii detaliate privind educarea medicilor, incluzând tehnici de injectare corespunzătoare, dozare și imposibilitatea substituirii reciproce a medicamentelor, precum și programe pentru monitorizarea continuă și mai eficientă a reacțiilor de difuziune în cazul utilizării clinice și în studiile clinice.
 - informații privind modalitățile de utilizare și tipul de medici care prescriu Xeomin sau persoanele care îl utilizează, pentru a identifica dacă și în ce tip de clinici se practică utilizări cosmetice în afara celor înregistrate în mod oficial, în special în cadrul UE.
 - pașii care trebuie urmați pentru a se asigura că pacienții sunt informați în mod adecvat cu privire la aspectele privind siguranța asociată cu aceste medicamente, de exemplu etichetarea adecvată și broșuri pentru pacienți. Mai exact, aceste informații trebuie să

include recomandări cu privire la solicitarea ajutorului medical imediat, în cazul în care apar dificultăți de deglutiție, de vorbire sau de respirație.

- în mod specific, pe lista de alertă trebuie incluse evenimente privind difuziunea toxinei, în scopul monitorizării active.
- evaluarea reacțiilor de difuziune, în special ca parte a studiilor viitoare.
- obligația de a alerta autoritățile naționale competente dacă apare o modificare semnificativă în rata de raportare.

MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Întrucât

- scopul referatului a fost reprezentat de riscul potențial pentru sănătatea publică cu privire la necesitatea datelor în cazul administrării repetate a Xeonim, precum și a datelor privind imunogenitatea acestuia,
- posologia Xeomin,
- profilul privind siguranța administrării Xeomin în două studii clinice de fază III,

pe baza documentației depuse de către titularul autorizației de introducere pe piață și a dezbaterii științifice din cadrul Comitetului,

CHMP a recomandat aprobarea autorizației de introducere pe piață pentru care Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt stabilite în anexa III pentru Xeomin.

ANEXA III

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xeomin 100 unități LD₅₀ pulbere pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 flacon conține neurotoxină botulinică Clostridium de tip A (150 kD) 100 unități* LD₅₀, fără complexe proteice.

* O unitate corespunde cu doza letală medie (LD₅₀) în cazul injectării intraperitoneale a medicamentului reconstituit la șoareci în condițiile definite.

Datorită diferențelor în evaluarea LD₅₀, aceste unități sunt specifice pentru Xeomin și nu sunt interschimbabile cu alte preparate care conțin toxină botulinică.

Excipient(ți): Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă

Pulbere albă

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Xeomin este indicat pentru tratamentul simptomatic al blefarospasmului și a distoniei cervicale în formă predominant rotativă (torticolis spasmodic) la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Dozele exprimate în unități recomandate pentru Xeomin nu sunt interschimbabile cu cele pentru alte preparate cu toxină botulinică.

Xeomin poate fi utilizat numai de către medici cu calificare adecvată și cu experiență dovedită în utilizarea toxinei botulinice, precum și a echipamentelor necesare, de exemplu EMG (electromiografie).

Xeomin reconstituit este destinat pentru injectare intramusculară.

Doza optimă și numărul de locuri de administrare a injecției în mușchiul tratat trebuie stabilite de către medic individual, pentru fiecare pacient în parte. Trebuie realizată o ajustare a dozei.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea / diluarea medicamentului, vezi pct. 6.6. După reconstituire, Xeomin trebuie utilizat pentru o singură sesiune de injectare și pentru un singur pacient.

Este posibilă reducerea sau creșterea dozei de Xeomin prin administrarea unui volum injectabil mai mic sau mai mare. Cu cât volumul injectat este mai mic, cu atât senzația de presiune este mai mică și are loc o răspândire mai redusă a neurotoxinei botulinice de tip A în mușchiul

injectat. Acest lucru este util pentru reducerea efectelor asupra mușchilor învecinați, atunci când injecția se administrează în grupe musculare mici.

Blefarospasm

După reconstituire, soluția de Xeomin se injectează cu ajutorul unui ac steril potrivit (de exemplu de calibrul 27-30 / 0,30-0,40 mm). Nu este necesară ghidarea electromiografică. Se recomandă un volum injectabil de aproximativ 0,05-0,1 ml.

Xeomin se injectează în mușchiul orbicular median și lateral al pleoapei superioare și în mușchiul orbicular lateral al pleoapei inferioare. De asemenea, injecția se poate administra în zonele adiacente din zona sprâncenei, în mușchiul orbicular lateral și în zona facială superioară, în cazul în care spasmele din această regiune interferează cu vederea.

Doza inițială recomandată este de 1,25-2,5 U (0,05-0,1 ml volum) în fiecare loc. Doza inițială nu trebuie să depășească 25 U pe fiecare ochi. În tratamentul blefarospasmului, doza totală nu trebuie să depășească 100 U la fiecare 12 săptămâni.

Injecțiile administrate în apropierea mușchiului ridicător al pleoapei superioare trebuie evitate, pentru reducerea riscului de apariție a ptozei. Poate apărea diplopia ca urmare a răspândirii neurotoxinei botulinice de tip A în mușchiul oblic inferior. Evitarea injecțiilor în zona mediană a pleoapei inferioare poate reduce riscul apariției acestei reacții adverse.

Prima instalare a efectului mediu se observă în interval de patru zile de la administrarea injecției. În general, efectul fiecărui tratament durează aproximativ 3-4 luni; cu toate acestea, poate dura mult mai mult sau mai puțin. Tratamentul poate fi repetat, dacă este necesar.

La sesiuni repetate de tratament, doza poate fi crescută până la de două ori, dacă răspunsul la tratamentul inițial se consideră insuficient – ceea ce se definește de regulă ca un efect care nu durează mai mult de două luni. Cu toate acestea, se pare că nu se poate obține nici un beneficiu suplimentar din injectarea a mai mult de 5,0 U în fiecare loc. În mod normal, printr-o administrare a tratamentului mai des de o dată la trei luni, nu se obțin beneficii suplimentare.

Torticolis spasmodic

În ceea ce privește abordarea torticolisului spasmodic, doza de Xeomin trebuie ajustată în funcție de fiecare pacient, pe baza poziției capului și gâtului pacientului, localizării durerilor posibile, hipertrofiei musculare, greutatea corporală a pacientului și răspunsului la injecție. Se utilizează un ac steril potrivit (de exemplu de calibrul 25-30 / 0,30-0,50 mm) pentru injecțiile efectuate în mușchii superficiali și se poate utiliza un ac de calibrul 22 / 0,70 mm de exemplu, pentru injecțiile efectuate în musculatura mai profundă. Se recomandă un volum injectabil de aproximativ 0,1-0,5 ml.

În ceea ce privește abordarea terapeutică a torticolisului spasmodic, Xeomin se injectează de regulă în mușchiul(ii) sternocleidomastoidian, ridicător al scapulei, scalen, spleniu al capului și/sau trapez. Această listă nu este exhaustivă, deoarece oricare dintre mușchii responsabili pentru controlarea poziției capului poate fi implicat și, de aceea, poate necesita tratament. În cazul apariției unor dificultăți în izolarea mușchilor singolari, injecțiile trebuie efectuate cu ajutorul ghidajului electromiografic. Masa musculară și gradul de hipertrofie sau de atrofie reprezintă factori care trebuie luați în considerare la selectarea dozei corespunzătoare.

În practică, doza totală maximă este de regulă nu mai mare de 200 U. Se pot administra doze de până la 300 U. Nu trebuie injectată o cantitate mai mare de 50 U într-un singur loc.

Mai multe locuri de injectare permit o acoperire mai uniformă cu Xeomin a zonelor inervate din mușchiul distonic și sunt utile mai ales la mușchii mai mari. Numărul optim de locuri de administrare a injecției depinde de dimensiunea mușchiului care urmează să fie denervat pe cale chimică.

Injectia nu trebuie administrată bilateral în mușchiul sternocleidomastoidian, deoarece există un risc crescut de reacții adverse (mai ales disfagie) în cazul administrării de injecții bilaterale sau de doze mai mari de 100 U în acest mușchi.

Prima instalare a efectului mediu se observă în interval de șapte zile de la administrarea injecției. În general, efectul fiecărui tratament durează aproximativ 3-4 luni; cu toate acestea, poate dura mult mai mult sau mai puțin. Perioada dintre sesiunile de tratament trebuie să fie de cel puțin 10 săptămâni.

Toate indicațiile

Dacă nu apare nici un efect al tratamentului în interval de o lună de la injectarea inițială, trebuie luate următoarele măsuri:

- verificarea clinică a efectului neurotoxinei asupra mușchiului injectat: de exemplu o investigare electromiografică într-o instituție specializată
- analiza motivului lipsei răspunsului, de exemplu o proastă izolare a mușchilor destinați injectării, o doză prea mică, o tehnică defectuoasă de administrare a injecției, contractură fixă, un antagonist prea slab, o posibilă dezvoltare de anticorpi
- revizuirea tratamentului cu neuroxină botulinică de tip A ca o terapie adecvată
- în cazul în care, pe parcursul tratamentului inițial, nu au apărut reacții adverse, se poate efectua încă o serie de tratament, în următoarele condiții: 1) ajustarea dozei, ținând cont de analiza celei mai recente lipse a răspunsului, 2) ghidaj EMG, 3) să nu se depășească intervalul minim recomandat dintre tratamentul inițial și repetarea acestuia

Pacientul trebuie considerat non-responsiv primar în cazul lipsei răspunsului la prima injecție. Nu s-a investigat dacă lipsa secundară a răspunsului, datorată dezvoltării de anticorpi, este mai puțin frecventă în cazul tratamentului cu Xeomin decât în cazul tratamentului cu preparate convenționale care conțin complex de toxină botulinică de tip A. În cazul lipsei răspunsului, trebuie luate în considerare terapii alternative.

Xeomin nu a fost studiat la copii și, de aceea, nu este recomandat la această grupă de vârstă până când nu vor fi disponibile alte date.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă neuroxină botulinică de tip A sau la oricare dintre excipienți.

Tulburări generalizate la nivelul activității musculare (de exemplu miastenie gravă, sindrom Lambert-Eaton).

Prezența unei infecții la locul propus pentru administrarea injecției.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Au fost raportate reacții adverse legate de răspândirea toxinei botulinice la distanță de locul administrării injecției (vezi pct. 4.8), care uneori au determinat decesul și, în unele cazuri, au fost asociate cu disfagie, pneumonie și/sau astenie semnificativă.

Pacienții tratați cu doze terapeutice pot prezenta slăbiciune musculară exagerată. Pacienții cu tulburări neurologice subiacente, inclusiv dificultăți de înghițire, prezintă un risc crescut de apariție a acestor reacții adverse. Medicamentul cu toxină botulinică trebuie utilizat la acești pacienți numai sub supravegherea unui specialist și numai dacă se consideră că beneficiile tratamentului prevalează asupra riscurilor. Pacienții cu disfagie și aspirație în antecedente trebuie tratați cu prudență extremă.

Pacienții sau persoanele care îi îngrijesc trebuie sfătuiți să solicite consult medical imediat în cazul apariției tulburărilor de înghițire, de vorbire sau respiratorii.

Rareori poate apărea o reacție anafilactică după injectarea neurotoxinei botulinice de tip A (vezi pct. 4.8). Este necesar să fie disponibile adrenalina și alt suport medical pentru tratamentul anafilaxiei.

Înainte de administrarea de Xeomin, medicul trebuie să se familiarizeze cu anatomia pacientului și cu orice modificări ale anatomiei datorate unor proceduri chirurgicale anterioare. Este necesară prudență suplimentară în cazul administrării injecției în locuri apropiate de structurile sensibile, cum sunt artera carotidă și apexurile plămânilor.

Experiența este limitată în ceea ce privește tratamentul pacienților care nu au mai fost tratați anterior și al tratamentului pe termen lung.

Xeomin trebuie utilizat cu prudență:

- în cazul apariției unor tulburări de sângerare de orice tip
- la pacienții care urmează tratament cu anticoagulante
- la pacienții care suferă de scleroză laterală amiotrofică sau de alte boli care determină o disfuncție neuromusculară periferică
- în mușchii selectați, care prezintă o slăbiciune sau atrofie pronunțată

Dozele unice recomandate de Xeomin nu trebuie depășite, iar intervalele dintre injecții nu trebuie scurtate.

Efectele clinice ale neurotoxinei botulinice de tip A pot crește sau se pot reduce în urma administrării repetate a injecțiilor. Motivele posibile sunt tehnicile diferite de reconstituire, intervalele alese pentru administrarea injecției, mușchii injectați și limitele de variație ale activității toxinei determinate de procedura de testare biologică implicată sau de lipsa secundară a răspunsului.

Administrarea prea frecventă de toxină botulinică poate determina formarea de anticorpi, ceea ce ar putea conduce la rezistență la tratament (vezi pct. 4.2).

Pacienților anterior sedentari sau achinetici trebuie să li se amintească să-și reia gradat activitățile după administrarea injecției cu Xeomin.

Xeomin conține albumină, un derivat din sângele uman. Măsurile standard pentru prevenirea infecțiilor rezultate din utilizarea medicamentelor preparate din sânge sau plasmă umană includ selectarea atentă a donatorilor, selectarea donațiilor individuale și a fondului plasmatic pentru anumiți markeri ai infecțiilor și includerea unor etape de producție eficace pentru inactivarea/eliminarea virușilor. Cu toate acestea, când se administrează medicamente preparate din sânge sau plasmă umană, posibilitatea transmiterii unor agenți infecțioși nu poate fi exclusă în totalitate. Acest lucru este valabil și pentru virușii și alți agenți patogeni necunoscuți sau neprevăzuți. Nu există cazuri raportate de transmitere virală prin albumina fabricată conform specificațiilor farmacopeei europene prin procesele stabilite.

Blefarospasm

Datorită efectului anticolinergic al neurotoxinei botulinice de tip A, Xeomin trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu risc de apariție a glaucomului cu unghi închis.

Pentru a preveni apariția ectropionului, trebuie evitată administrarea injecțiilor în zona pleoapei inferioare, fiind necesar un tratament energetic al oricărui defect epitelial. Acesta ar putea necesita picături pentru protecție, unguente, lentile de contact cu rol de bandaj sau închiderea ochiului cu ajutorul unui plastru sau prin alte mijloace similare.

Reducerea frecvenței clipirii după administrarea injecției cu Xeomin în mușchiul orbicular poate determina expunere corneană, defecte epiteliale persistente și ulceratie corneană, mai ales la pacienții cu tulburări la nivelul nervilor cranieni (nervul facial). Trebuie efectuată o testare atentă a sensibilității corneene la pacienții cu intervenții chirurgicale anterioare la nivelul ochilor.

Pot apărea cu ușurință echimozele la nivelul țesuturilor moi ale pleoapei. O presiune ușoară aplicată imediat la locul injecției poate limita acest risc.

Torticolis spasmodic

Pacienții trebuie informați în privința faptului că injecțiile cu Xeomin administrate pentru tratamentul torticolisului spasmodic pot determina disfagie ușoară până la severă, cu risc de aspirație și dispnee. Poate fi necesară intervenția chirurgicală (de exemplu sub forma unui tub gastric nutritiv) (vezi și pct. 4.8). Disfagia poate dura până la două-trei săptămâni de la administrarea injecției, însă a fost raportat un caz în care a durat până la cinci luni. Limitarea dozei injectate în mușchiul sternocleidomastoidian la mai puțin de 100 U poate reduce riscul de apariție a disfagiei. Pacienții cu o masă musculară redusă la nivelul gâtului sau cei care necesită administrarea bilaterală de injecții în mușchii sternocleidomastoidieni prezintă un risc crescut. Apariția disfagiei poate fi atribuită răspândirii efectului farmacologic al Xeominului ca urmare a răspândiri neurotoxinei în musculatura esofagiană.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Teoretic, efectul neurotoxinei botulinice poate fi potențat prin administrarea de antibiotice aminoglicozidice sau alte medicamente care interferează cu transmisia neuromusculară, de exemplu miorelaxante de tipul tubocurarinei.

De aceea, utilizarea concomitentă de Xeomin și aminoglicozide sau spectinomycină necesită atenție specială. Miorelaxantele periferice trebuie utilizate cu prudență, reducând dacă este necesar doza inițială de relaxant sau utilizând o substanță cu durată de acțiune intermediară, cum este vecuronium sau atracurium, în locul substanțelor cu efecte de durată mai lungă.

4-aminochinolonele pot reduce efectul Xeominului.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date adecvate privind utilizarea neurotoxinei botulinice de tip A la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut

De aceea, Xeomin nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar și dacă posibilele beneficii justifică riscul.

Nu se cunoaște dacă neurotoxina botulinică de tip A este excretată în laptele matern. De aceea, utilizarea de Xeomin în timpul alăptării nu poate fi recomandată.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Xeomin are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Datorită naturii bolilor tratate, capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje poate fi redusă. Datorită latenței instaurării, unele dintre efectele terapeutice și/sau reacțiile adverse ale Xeominului pot de asemenea interfera cu capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. În consecință, persoanele afectate trebuie să evite aceste activități până la restabilirea completă a acestor capacități.

4.8 Reacții adverse

Pot apărea reacții adverse în urma unor injecții cu neurotoxină botulinică de tip A administrate într-un loc necorespunzător, care paralizează temporar grupele musculare din apropiere. Dozele mari pot determina paralizie la nivelul mușchilor aflați la distanță de locul administrării injecției. De regulă, reacțiile adverse se observă în prima săptămână după administrarea tratamentului și sunt temporare. Acestea pot fi limitate la zona din jurul locului de administrare a injecției (de exemplu durere locală, sensibilitate și hemoragie la locul de administrare a injecției).

Frecvența în funcție de diferite indicații

Pe baza experienței clinice, informațiile privind frecvența reacțiilor adverse pentru indicațiile individuale sunt prezentate mai jos. Categoriile de frecvență se definesc astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100, < 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000, < 1/100$); rare ($\geq 1/10000, < 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$).

Blefarospasm

Au fost raportate următoarele reacții adverse în cazul Xeomin:

Tulburări ale sistemului nervos

Mai puțin frecvente: parestezie, cefalee

Tulburări oculare

Frecvente: ptoză, uscăciunea ochilor

Mai puțin frecvente: conjunctivită

Tulburări gastro-intestinale

Mai puțin frecvente: xerostomie

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: erupție cutanată

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvente: slăbiciune musculară

Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate

Mai puțin frecvente: producerea de leziuni

În plus, se cunosc următoarele reacții adverse și, în mod corespunzător, frecvențele lor, pentru compusul comparativ care conține complex convențional de toxină botulinică de tip A utilizat în cadrul studiilor clinice cu Xeomin. Este posibil ca aceste reacții adverse să apară și în cazul Xeomin.

Tulburări ale sistemului nervos

Mai puțin frecvente: amețeli, paralizie facială

Tulburări oculare

Frecvente: cheratită punctată superficială, lagoftalmie, iritație oculară, fotofobie, secreție lacrimală

Mai puțin frecvente: cheratită, ectropion, diplopie, entropion, tulburări de vedere, vedere încețoșată

Rare: edem palpebral

Foarte rare: glaucom cu unghi închis, ulceratie corneană

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: dermatită

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvente: slăbiciunea mușchiului facial

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente: oboseală

Torticolis spasmodic

Au fost raportate următoarele reacții adverse în cazul Xeomin:

Tulburări ale sistemului nervos

Mai puțin frecvente: cefalee, tremor

Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: durere oculară

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: disfonie

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: disfagie

Mai puțin frecvente: diaree, xerostomie, vărsături, colită

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: erupție cutanată, eritem, prurit, transpirație excesivă

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: slăbiciune musculară, dureri de spate

Mai puțin frecvente: dureri osoase, mialgie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente: astenie, inflamație la locul de administrare a injecției, sensibilitate la locul de administrare a injecției

În plus, se cunosc următoarele reacții adverse și, în mod corespunzător, frecvențele lor, pentru compusul comparativ care conține complex convențional de toxină botulinică de tip A utilizat în cadrul studiilor clinice cu Xeomin. Este posibil ca aceste reacții adverse să apară și în cazul Xeomin.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: amețeli, senzație de amorțire, somnolență

Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: diplopie, ptoză

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: rinită, infecții ale căilor respiratorii superioare

Mai puțin frecvente: dispnee, modificarea vocii

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greață, xerostomie

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: ulceratii cutanate

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: rigiditate, hipertonie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: durere, slăbiciune locală
Frecvente: slăbiciune generalizată, simptome asemănătoare gripei, stare generală de rău
Mai puțin frecvente: febră

Tratamentul torticolisului spasmodic poate determina apariția disfagiei cu grade diferite de severitate, cu potențial de aspirație, care ar putea necesita intervenția medicului. Disfagia poate persista timp de două-trei săptămâni de la administrarea injecției, însă a fost raportat un caz în care a durat cinci luni. Se pare că disfagia depinde de doză. În cadrul studiilor clinice cu complex de toxină botulinică de tip A, s-a raportat că disfagia apare mai puțin frecvent la doze totale mai mici de 200 U la fiecare sesiune de tratament.

Informații generale

Următoarele informații suplimentare se bazează pe publicații privind preparatele convenționale care conțin complex de toxină botulinică de tip A.

Au fost raportate foarte rar reacții adverse legate de răspândirea toxinei la distanță de locul de administrare (slăbiciune musculară exagerată, disfagie, pneumonie de aspirație cu rezultat letal în unele cazuri) (vezi pct. 4.4).

A fost raportată disfagia după administrarea injecției în alte locuri decât musculatura cervicală.

Au existat cazuri rare raportate de reacții adverse la nivelul aparatului cardio-vascular, cum este aritmia și infarctul miocardic, unele dintre ele cu rezultat letal. Rămâne neclar dacă aceste cazuri de deces au fost induse de preparate convenționale care conțin complex de toxină botulinică de tip A sau au fost determinate de o boală cardio-vasculară preexistentă.

A fost raportat un caz de neuropatie periferică la un bărbat după ce i s-au administrat patru seturi de injecții cu un preparat convențional conținând complex de toxină botulinică de tip A (pentru spasmul gâtului și al spatelui și durere severă) de-a lungul unei perioade de 11 săptămâni.

O pacientă a prezentat plexopatie brahială la două zile de la administrarea injecției cu un preparat convențional care conținea complex de toxină botulinică de tip A pentru tratamentul distoniei cervicale, cu recuperare după cinci luni.

În cazul utilizării preparatelor convenționale care conțin complex de toxină botulinică de tip A, a fost descrisă apariția eritemului multiform, a urticariei, erupțiilor cutanate asemănătoare psoriazisului, pruritului și reacțiilor alergice, însă relația de cauzalitate rămâne neclarificată.

După administrarea injecției cu complex convențional de toxină botulinică de tip A, EMG a arătat o creștere a mișcărilor involuntare ale unor mușchi aflați la distanță, care nu au fost asociate cu slăbiciune musculară și nici cu alte tipuri de situații anormale din punct de vedere electrofiziologic.

4.9 Supradozaj

Simptome de supradozaj:

Dozele crescute de neurotoxină botulinică de tip A pot determina o paralizie neuromusculară pronunțată la distanță de locul de administrare a injecției. Simptomele de supradozaj nu apar imediat după administrarea injecției și pot include slăbiciune generalizată, ptoză, diplopie, dificultăți de înghițire și de vorbire sau paralizia mușchilor respiratori, determinând apariția pneumoniei de aspirație.

Măsuri în caz de supradozaj:

În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat din punct de vedere medical timp de câteva zile. În cazul apariției semnelor de intoxicație, este necesară spitalizarea, cu instituirea măsurilor generale de susținere. Intubarea și ventilația pulmonară artificială adjuvantă pot deveni necesare până la ameliorare, dacă intervine paralizia mușchilor respiratori.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: miorelaxante, alte miorelaxante cu acțiune periferică, Codul ATC: M03AX01

Neurotoxina botulinică de tip A blochează transmisia colinergică la nivelul sinapsei neuromusculare, inhibând eliberarea de acetilcolină. Terminațiile nervoase ale sinapsei neuromusculare nu mai răspund la impulsurile nervoase, iar secreția neurotransmițătorului este împiedicată (denervare chimică). Recuperarea transmisiei impulsului se restabilește prin formarea unor noi terminații nervoase și a plăcii motorii.

Mecanismul de acțiune prin care neurotoxina botulinică de tip A își exercită efectele asupra terminațiilor nervoase colinergice poate fi descris printr-un proces secvențial în trei etape, care sunt:

- a) legarea de terminațiile nervoase colinergice
- b) intrarea sau internalizarea în terminația nervoasă și
- c) inhibarea eliberării de acetilcolină prin intoxicare intracelulară în cadrul terminației nervoase.

Lanțul greu al neurotoxinei botulinice de tip A se leagă cu o selectivitate și afinitate extrem de ridicate de receptorii prezenți numai la nivelul terminațiilor colinergice. După internalizarea neurotoxinei, lanțul ușor segmentează foarte specific o proteină țintă (SNAP 25) care este esențială pentru eliberarea de acetilcolină.

Recuperarea după administrarea injecției are loc în mod normal în interval de 3-4 luni, pe măsură ce terminațiile nervoase încep să crească și se reconectează la placa motorie.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

a) Caracteristici generale ale substanței active:

Nu au putut fi realizate studii clasice de cinetică și distribuție cu neurotoxină botulinică de tip A, deoarece substanța activă se aplică în cantități atât de mici (picograme per injecție) și se leagă atât de rapid și ireversibil de terminațiile nervoase colinergice.

Toxina botulinică nativă este un complex cu masă moleculară mare, care, în plus față de neurotoxină (150 kD), conține alte proteine netoxice, cum sunt hemaglutininele și non-hemaglutininele. Spre deosebire de preparatele convenționale care conțin complex de toxină botulinică de tip A, Xeomin conține neurotoxină pură (150 kD), deoarece nu conține complexe proteice.

Ca multe alte proteine de dimensiunea sa, s-a demonstrat că neurotoxina botulinică de tip A suferă un proces de transport axonal retrograd după injectarea intramusculară. Cu toate acestea, nu s-a constatat o trecere transsinaptică retrogradă a neurotoxinei botulinice active de tip A la nivelul sistemului nervos central.

Neurotoxina botulinică de tip A legată de receptor este supusă endocitozei în terminația nervoasă înainte de a-și atinge ținta (SNAP 25) și, eventual, va fi degradată intracelular.

Moleculele de neurotoxină botulinică de tip A care circulă liber și care nu s-au legat de receptorii terminațiilor nervoase colinergice presinaptice vor fi supuse fagocitozei sau pinocitozei și degradate la fel ca orice altă proteină care circulă liber.

b) Distribuția substanței active la pacienți:

Nu au fost efectuate la om studii de farmacocinetică cu Xeomin din motivele sus-menționate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței cardiovasculare.

Constatările la care s-a ajuns în urma studiilor de toxicitate la doze repetate desfășurate cu Xeomin au fost legate în principal de acțiunea sa farmacodinamică.

Nu au fost observate semne de intoleranță locală. Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere cu Xeomin, efectuate la iepuri, nu au arătat prezența unor reacții adverse asupra fertilității masculine sau feminine și nici efecte directe asupra dezvoltării embrio-fetale. Cu toate acestea, administrarea de Xeomin în doze al căror nivel prezintă toxicitate maternă clară la intervale săptămânale până la bisăptămânale a crescut numărul de avorturi în cadrul unui studiu de toxicitate prenatală efectuat la iepuri. Nu se poate presupune neapărat că o expunere sistemică continuă a femelelor pe perioada fazei sensibile (necunoscute) a organogenezei este o premisă a inducerii unor efecte teratogene.

Nu au fost efectuate studii de genotoxicitate, carcinogenitate și de dezvoltare pre și postnatală cu Xeomin.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Albumină umană
Zahăr

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul nedeschis: 3 ani

Soluția reconstituită: Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată pentru 24 ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flaconul nedeschis: A nu se păstra la temperaturi peste 25°C

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentelor reconstituite, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon (sticlă de tip 1) cu dop din cauciuc (cauciuc brombutilic) și sigiliu de siguranță (aluminiiu) în ambalaje a câte 1 (ambalaj unic), 2, 3 sau 6 flacoane (ambalaje multiple). De asemenea, este disponibil un ambalaj de uz spitalicesc cu 6 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Xeomin se reconstituie înainte de utilizare, cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) fără conservanți. Reconstituirea și diluarea trebuie efectuate ținând cont de buna practică, mai ales în ceea ce privește asepsia.

Reprezintă o bună practică efectuarea reconstituirii medicamentului și pregătirea seringii pe prosoape din hârtie căptușite cu plastic, astfel încât să rețină orice scurgeri. O cantitate adecvată de solvent (vezi tabelul de diluții) se extrage într-o seringă. Porțiunea expusă a dopului din cauciuc al flaconului se curăță cu alcool medicinal (70%) înainte de introducerea acului. Solventul trebuie injectat ușor în flacon. Flaconul trebuie aruncat dacă vidul nu trage solventul în interiorul acestuia. Soluția de Xeomin reconstituită este limpede, incoloră, fără particule vizibile.

Xeomin nu trebuie utilizat dacă soluția reconstituită (preparată ca mai sus) este tulbure sau conține particule sau un precipitat floconos.

Diluțiile recomandate sunt indicate în următorul tabel:

Solventul adăugat (soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%))	Doza rezultată în unități per 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

Orice soluție injectabilă care a fost păstrată mai mult de 24 ore, precum și orice soluție injectabilă neutilizată trebuie eliminate.

Pentru o eliminare în condiții de siguranță, medicamentul neutilizat trebuie reconstituit cu o cantitate mică de apă și apoi autoclavat. Orice flacoane utilizate, seringi și lichide pierdute prin scurgere etc. trebuie autoclavate și orice rest de Xeomin trebuie inactivat cu ajutorul unei soluții diluate de hidroxid de sodiu (0,1 N NaOH).

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I- A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

{Tel}

{Fax}

{e-mail}

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

[A se completa la nivel național]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

[A se completa la nivel național]

ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU AMBALAJ UNIC (1 FLACON)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xeomin 100 unități LD₅₀ pulbere pentru soluție injectabilă
Neurotoxină botulinică Clostridium de tip A (150 kD), fără complexe proteice

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 flacon conține neurotoxină botulinică Clostridium de tip A (150 kD) 100 unități LD₅₀, fără complexe proteice

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Albumină umană, zahăr

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție injectabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Intramusculară.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP: LL/AAAA

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

După reconstituire: medicamentul poate fi păstrat timp de maximum 24 ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Pentru o eliminare în condiții de siguranță, flacoanele neutilizate trebuie reconstituite cu o cantitate mică de apă și apoi sterilizate sub înaltă presiune. Orice flacoane utilizate, seringi și lichide pierdute prin scurgere etc. trebuie autoclavate și orice rest de Xeomin trebuie inactivat cu ajutorul unei soluții diluate de hidroxid de sodiu (0,1 N NaOH).

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I- A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

{Tel}

{Fax}

{e-mail}

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU 1 FLACON, DACĂ ACESTA FACE PARTE / ESTE COMPONENTĂ A UNUI AMBALAJ MULTIPLU CU 2, 3, 6 FLACOANE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xeomin 100 unități LD₅₀ pulbere pentru soluție injectabilă
Neurotoxină botulinică Clostridium de tip A (150 kD), fără complexe proteice

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 flacon conține neurotoxină botulinică Clostridium de tip A (150 kD) 100 unități LD₅₀, fără complexe proteice

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Albumină umană, zahăr

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție injectabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Intramusculară.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP: LL/AAAA

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

După reconstituire: medicamentul poate fi păstrat timp de maximum 24 ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Pentru o eliminare în condiții de siguranță, flacoanele neutilizate trebuie reconstituite cu o cantitate mică de apă și apoi sterilizate sub înaltă presiune. Orice flacoane utilizate, seringi și lichide pierdute prin scurgere etc. trebuie autoclavate și orice rest de Xeomin trebuie inactivat cu ajutorul unei soluții diluate de hidroxid de sodiu (0,1 N NaOH).

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I- A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

{Tel}

{Fax}

{e-mail}

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU 1 FLACON, DACĂ ACESTA FACE PARTE / ESTE COMPONENTĂ A UNUI AMBALAJ DE UZ SPITALICESC CU 6 FLACOANE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xeomin 100 unități LD₅₀ pulbere pentru soluție injectabilă
Neurotoxină botulinică Clostridium de tip A (150 kD), fără complexe proteice

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 flacon conține neurotoxină botulinică Clostridium de tip A (150 kD) 100 unități LD₅₀, fără complexe proteice

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Albumină umană, zahăr

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție injectabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Intramusculară.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP: LL/AAAA

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

După reconstituire: medicamentul poate fi păstrat timp de maximum 24 ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Pentru o eliminare în condiții de siguranță, flacoanele neutilizate trebuie reconstituite cu o cantitate mică de apă și apoi sterilizate sub înaltă presiune. Orice flacoane utilizate, seringi și lichide pierdute prin scurgere etc. trebuie autoclavizate și orice rest de Xeomin trebuie inactivat cu ajutorul unei soluții diluate de hidroxid de sodiu (0,1 N NaOH).

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I- A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

{Tel}

{Fax}

{e-mail}

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU AMBALAJ MULTIPLU CU 2, 3, 6 FLACOANE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xeomin 100 unități LD₅₀ pulbere pentru soluție injectabilă
Neurotoxină botulinică Clostridium de tip A (150 kD), fără complexe proteice

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 flacon conține neurotoxină botulinică Clostridium de tip A (150 kD) 100 unități LD₅₀, fără complexe proteice

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Albumină umană, zahăr

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție injectabilă
2 flacoane
3 flacoane
6 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Intramusculară
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP: LL/AAAA

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

După reconstituire: medicamentul poate fi păstrat timp de maximum 24 ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Pentru o eliminare în condiții de siguranță, flacoanele neutilizate trebuie reconstituite cu o cantitate mică de apă și apoi sterilizate sub înaltă presiune. Orice flacoane utilizate, seringi și lichide pierdute prin scurgere etc. trebuie autoclavizate și orice rest de Xeomin trebuie inactivat cu ajutorul unei soluții diluate de hidroxid de sodiu (0,1 N NaOH).

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I- A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

{Tel}

{Fax}

{e-mail}

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU AMBALAJ DE UZ SPITALICESC CU 6 FLACOANE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xeomin 100 unități LD₅₀ pulbere pentru soluție injectabilă
Neurotoxină botulinică Clostridium de tip A (150 kD), fără complexe proteice

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 flacon conține neurotoxină botulinică Clostridium de tip A (150 kD) 100 unități LD₅₀, fără complexe proteice

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Albumină umană, zahăr

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție injectabilă
6 flacoane
Ambalaj de uz spitalicesc

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Intramusculară.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP: LL/AAAA

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

După reconstituire: medicamentul poate fi păstrat timp de maximum 24 ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Pentru o eliminare în condiții de siguranță, flacoanele neutilizate trebuie reconstituite cu o cantitate mică de apă și apoi sterilizate sub înaltă presiune. Orice flacoane utilizate, seringi și lichide pierdute prin scurgere etc. trebuie autoclavizate și orice rest de Xeomin trebuie inactivat cu ajutorul unei soluții diluate de hidroxid de sodiu (0,1 N NaOH).

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I- A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

{Tel}

{Fax}

{e-mail}

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Xeomin 100 unități LD₅₀ pulbere pentru soluție injectabilă
Neurotoxină botulinică Clostridium de tip A (150 kD), fără complexe proteice

Intramusculară.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP: LL/AAAA

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

100 unități LD₅₀

6. ALTE INFORMAȚII

PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Xeomin 100 unități LD₅₀ pulbere pentru soluție injectabilă
Neurotoxina botulinică Clostridium de tip A (150 kD), fără complexe proteice

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Xeomin și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Xeomin
3. Cum să utilizați Xeomin
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xeomin
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE XEOMIN ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Xeomin este un medicament care relaxează mușchii .

Xeomin este utilizat pentru tratamentul următoarelor boli la adulți:

- spasmul pleoapei (blefarospasm)
- torticolis spasmodic (gât răsucit)

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI XEOMIN

Nu utilizați Xeomin

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la neurotoxina botulinică de tip A sau la oricare dintre celelalte componente ale Xeomin (vezi pct. 6 „Informații suplimentare”)
- dacă suferiți de tulburări generalizate ale activității musculare (de exemplu miastenie gravă, sindrom Lambert-Eaton)
- dacă există o infecție la nivelul locului de administrare a injecției.

Aveți grijă deosebită când utilizați Xeomin

Spuneți-i medicului dumneavoastră:

- dacă suferiți de tulburări de sângerare de orice tip
- dacă vi se administrează substanțe care împiedică coagularea sângelui (tratament cu anticoagulante)
- dacă suferiți de slăbiciune pronunțată sau un volum muscular redus la nivelul mușchilor în care urmează să vi se administreze injecția
- dacă suferiți de o boală denumită scleroză laterală amiotrofică. Această boală determină slăbirea țesutului muscular.
- dacă suferiți de orice altă boală care afectează interacțiunea dintre nervi și mușchii scheletici (disfuncție neuromusculară periferică)

- dacă aveți sau ați avut dificultăți de înghițire

În cazul injecțiilor repetate cu Xeomin, efectul terapeutic al medicamentului poate varia. Motivele posibile ale creșterii sau reducerii acestuia sunt:

- tehnici diferite de preparare a medicamentului de către medic
- intervale diferite între sesiunile de tratament
- injecții administrate în alt mușchi
- limitele de variație ale eficacității a substanței active din Xeomin
- lipsa răspunsului / eșecul terapiei pe parcursul tratamentului.

Dacă ați fost inactiv o perioadă lungă de timp, orice activitate trebuie începută gradat, după administrarea injecției cu Xeomin.

Dacă prezentați dificultăți de înghițire, de vorbire sau tulburări respiratorii, apelați serviciul medical de urgență sau cereți rudelor dumneavoastră să facă acest lucru (vezi pct. 4).

Utilizarea de Xeomin la copii și adolescenți nu a fost investigată încă și, de aceea, nu se recomandă.

Spasmul pleoapei (blefarospasm)

Informați medicul dumneavoastră înainte de orice tratament dacă:

- ați suferit o intervenție chirurgicală la ochi. Medicul dumneavoastră va lua măsuri suplimentare de precauție.
- prezentați un risc de apariție a unei boli denumite glaucom cu unghi închis. Această boală poate determina creșterea presiunii în interiorul ochiului și o deteriorare a nervului optic. Medicul dumneavoastră va ști dacă prezentați acest risc.

Pe parcursul tratamentului, pot apărea mici sângerări punctiforme la nivelul țesuturilor moi ale pleoapei. Medicul dumneavoastră poate limita aceste sângerări, aplicând o presiune ușoară la locul de administrare a injecției.

După ce vi se administrează o injecție cu Xeomin în mușchiul ochiului, frecvența clipirii se poate reduce. Acest lucru poate determina o expunere prelungită a părții frontale transparente a ochiului (corneea). Această expunere poate determina o deteriorare la suprafață și o inflamație (ulcerație corneană). Aceasta poate apărea mai frecvent dacă suferiți de tulburări ale nervilor faciali.

Torticolis spasmodic (gât răsucit)

După injecție, este posibil să prezentați dificultăți de înghițire ușoare până la severe. Acestea pot determina apariția unor probleme respiratorii și este posibil să prezentați un risc crescut de inhalare a unor corpuri străine sau a unor lichide. Corpurile străine ajunse în plămâni pot determina inflamație sau infecție (pneumonie). Medicul dumneavoastră vă va aplica un tratament medical special, dacă este necesar (de exemplu sub formă de hrănire artificială).

Dificultățile de înghițire pot dura până la două-trei săptămâni de la administrarea injecției, dar se cunoaște o situație în care durată a fost de până la cinci luni pentru un pacient.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Teoretic, efectul Xeominului poate fi crescut de către:

- antibiotice aminoglicozidice
- medicamente care interferează cu transferul impulsului de la un nerv la un mușchi, de exemplu relaxante musculare de tipul tubocurarinei, care slăbesc mușchii.

De aceea, utilizarea concomitentă de Xeomin și aminoglicozide sau spectinomycină necesită atenție specială. De asemenea, acest lucru este relevant pentru medicamentele care slăbesc mușchii. Medicul

dumneavoastră poate reduce doza inițială de relaxant sau poate utiliza o substanță cu acțiune intermediară în locul substanțelor cu efecte de lungă durată.

Teoretic, efectul Xeominului poate fi redus de către:

- anumite medicamente antimalarie / antireumatice (4-aminochinoline).

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Dacă sunteți gravidă, Xeomin nu trebuie utilizat decât dacă medicul dumneavoastră poate decide dacă este neapărat necesar și dacă posibilele beneficii justifică riscul.

Nu se cunoaște dacă substanța activă din Xeomin este excretată în laptele matern. De aceea, utilizarea de Xeomin la femeile care alăptează nu este recomandată.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Datorită naturii bolii tratate, capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje poate fi redusă. Unele dintre efectele terapeutice și/sau reacțiile adverse ale Xeominului pot de asemenea interfera cu capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. În consecință, trebuie să evitați să conduceți vehicule și să folosiți utilaje până când capacitățile dumneavoastră nu sunt complet restabilite.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI XEOMIN

Xeomin poate fi utilizat numai de către membrii personalului medical cu experiență în tratamente cu toxină botulinică.

Xeomin dizolvat este destinat a fi utilizat sub formă de injecții în mușchi.

Doza optimă și numărul de locuri de administrare a injecției în mușchiul tratat vor fi alese de către medicul dumneavoastră în mod individual. Rezultatele tratamentului inițial cu Xeomin trebuie evaluate și pot determina o ajustare a dozei, până la atingerea efectului terapeutic dorit.

Dacă aveți impresia că efectul Xeomin este prea puternic sau prea slab, discutați cu medicul dumneavoastră. În cazul în care nu apare nici un efect terapeutic, trebuie luate în considerare terapii alternative.

Este posibil ca organismul dumneavoastră să dezvolte anticorpi după ce vi se administrează preparate cu toxină botulinică de tip A. Anticorpii pot reduce eficacitatea terapeutică a medicamentului.

Spasmul pleoapei (blefarospasm)

De regulă, prima instalare a efectului se observă în interval de patru zile de la administrarea injecției. În general, efectul fiecărui tratament durează aproximativ 3-4 luni; cu toate acestea, poate dura mult mai mult sau mai puțin. Tratamentul poate fi repetat, dacă este necesar.

În mod normal, printr-o administrare a tratamentului mai des de o dată la trei luni, nu se obțin beneficii suplimentare.

Torticolis spasmodic (gât răsucit)

De regulă, prima instalare a efectului se observă în interval de șapte zile de la administrarea injecției. În general, efectul fiecărui tratament durează aproximativ 3-4 luni; cu toate acestea, poate dura mult mai mult sau mai puțin. Perioada dintre sesiunile de tratament trebuie să fie de cel puțin 10 săptămâni.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Xeomin

Simptome de supradozaj

Simptomele de supradozaj nu apar imediat după administrarea injecției și pot include slăbiciune generalizată, căderea pleoapei, vedere dublă, dificultăți de înghițire și de vorbire și pneumonie.

Măsuri în caz de supradozaj

În cazul în care prezentați simptome de supradozaj, apălați imediat serviciul medical de urgență sau cereți rudelor dumneavoastră să facă acest lucru și internați-vă în spital. Poate fi necesară supraveghere medicală timp de până la câteva zile, precum și ventilație pulmonară artificială adjuvantă.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Xeomin poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Pot apare reacții adverse în urma unor injecții cu Xeomin administrate într-un loc necorespunzător, care paralizază temporar grupele musculare din apropiere. Dozele mari pot determina paralizie la nivelul mușchilor aflați la distanță de locul administrării injecției. De regulă, reacțiile adverse se observă în prima săptămână după administrarea tratamentului și sunt temporare. Acestea pot fi limitate la zona din jurul locului de administrare a injecției (de exemplu durere locală, sensibilitate și hemoragie la locul de administrare a injecției).

Dacă prezentați dificultăți de înghițire, de vorbire sau tulburări respiratorii, apălați imediat serviciul medical de urgență sau cereți rudelor dumneavoastră să facă acest lucru.

La fel ca în cazul oricărui medicament, poate apărea o reacție alergică în cazul utilizării de Xeomin. O reacție alergică poate determina apariția oricăruia dintre următoarele simptome:

- dificultăți de respirație
- umflarea mâinilor, picioarelor, gleznelor, feței, buzelor, gurii sau gâtului.

Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome, spuneți-i imediat medicului dumneavoastră sau prezentați-vă la camera de gardă a celui mai apropiat spital.

Pentru clasificarea reacțiilor adverse se folosesc următoarele probabilități de apariție a acestora și frecvențele corespunzătoare:

<i>foarte frecvente</i>	mai mult de 1 persoană tratată din 10
<i>frecvente</i>	mai puțin de 1 persoană tratată din 10 și mai mult de 1 persoană tratată din 100
<i>mai puțin frecvente</i>	mai puțin de 1 persoană tratată din 100 și mai mult de 1 persoană tratată din 1.000
<i>rare</i>	mai puțin de 1 persoană tratată din 1.000 și mai mult de 1 persoană tratată din 10.000
<i>foarte rare</i>	mai puțin de 1 persoană tratată din 10.000, inclusiv cazuri izolate

Spasmul pleoapei (blefarospasm)

Au fost raportate următoarele reacții adverse în cazul Xeomin:

Frecvente: căderea pleoapei (ptoză), uscăciunea ochilor

Mai puțin frecvente: slăbiciune musculară, senzație de ace și înțepături (parestezie), durere de cap, inflamația conjunctivei (conjunctivită), uscăciunea gurii, erupție pe piele producere de leziuni

În plus, se cunosc următoarele reacții adverse pentru compusul comparativ care conține complex convențional de toxină botulinică de tip A utilizat în cadrul studiilor clinice cu Xeomin. Este posibil ca aceste reacții adverse să apară și în cazul Xeomin:

Frecvente: o formă specială de inflamație a corneei (cheratită punctiformă superficială), incapacitatea de a închide ochiul (lagofthalmie), iritația ochiului, teama de lumină (fotofobie), lacrimație

Mai puțin frecvente: paralizie facială, slăbirea mușchiului facial, inflamația corneei (cheratită), întoarcerea marginii pleoapei către exterior (ectropion), vedere dublă (diplopie), întoarcerea marginii pleoapei către interior (entropion), tulburări de vedere, vedere încețoșată, amețeli, reacție inflamatorie la nivelul pielii (dermatită), oboseală

Rare: umflarea pleoapei

Foarte rare: lezarea nervului optic, de regulă asociată cu o presiune crescută în interiorul ochiului (glaucom cu unghi închis), ulcerarea corneană

Torticolis spasmodic (gât răsucit)

Au fost raportate următoarele reacții adverse în cazul Xeomin:

Frecvente: dificultăți de înghițire (disfagie), slăbiciune musculară, dureri de spate

Mai puțin frecvente: tulburări de vorbire (disfonie), slăbiciune (astenie), dureri musculare (mialgie), durere de cap, tremurături (tremor), durere de ochi, diaree, uscăciunea gurii, vărsături, inflamația colonului (colită), erupție pe piele, înroșirea pielii (eritem), mâncărimi (prurit), transpirație excesivă, dureri osoase, inflamație la locul de administrare a injecției, sensibilitate la locul de administrare a injecției

În plus, se cunosc următoarele reacții adverse pentru compusul comparativ care conține complex convențional de toxină botulinică de tip A utilizat în cadrul studiilor clinice cu Xeomin. Este posibil ca aceste reacții adverse să apară și în cazul Xeomin:

Foarte frecvente: durere, slăbiciune locală

Frecvente: slăbiciune generalizată, simptome asemănătoare gripei, stare generală de rău, amețeli, senzație de amorțeală, somnolență, inflamație nazală (rinită), infecții la nivelul căilor respiratorii superioare, greață, uscăciunea gurii, ulcerări cutanate, rigiditate, creșterea tonusului muscular (hipertonie)

Mai puțin frecvente: dificultăți de respirație (dispnee), vedere dublă (diplopie), căderea pleoapei (ptoză), modificarea vocii, febră

Tratamentul torticolisului poate determina apariția dificultăților de înghițire cu grade diferite de severitate. Acestea pot determina aspirația corpurilor străine, care ar putea necesita intervenția medicului. Dificultățile de înghițire pot persista timp de două-trei săptămâni de la administrarea injecției, însă a fost raportat un caz în care a durat cinci luni. Se pare că dificultățile de înghițire depind de doză. În cadrul studiilor clinice cu complex de toxină botulinică de tip A, s-a raportat că dificultățile de înghițire apar mai puțin frecvent la doze mici.

Informații generale

Următoarele informații suplimentare se bazează pe publicații privind preparatele convenționale care conțin complex de toxină botulinică de tip A.

Au fost raportate foarte rar reacții adverse legate de răspândirea toxinei la distanță de locul de administrare (slăbiciune musculară excesivă, dificultăți de înghițire, infecții sau inflamații la plămâni, datorită inhalării unor corpuri străine (pneumonie de aspirație), cu rezultat letal în unele cazuri).

Există cazuri rare raportate de reacții adverse la nivelul aparatului cardio-vascular, cum sunt bătăi neregulate ale inimii (aritmie) și infarct miocardic, unele dintre acestea cu rezultat letal. Rămâne neclar dacă aceste cazuri de deces au fost induse de preparate convenționale care conțin complex de toxină botulinică de tip A sau au fost determinate de o boală cardio-vasculară preexistentă.

Au fost primite rapoarte rare de reacții alergice severe (anafilactice) după administrarea injecției cu un preparat convențional care conținea complex de toxină botulinică de tip A.

A fost raportat un caz de neuropatie periferică la un bărbat după ce i s-au administrat patru seturi de injecții cu un preparat convențional conținând complex de toxină botulinică de tip A (pentru spasmul gâtului și al spatelui și durere severă) de-a lungul unei perioade de 11 săptămâni.

O pacientă a prezentat o leziune nervoasă care afectează brațul (plexopatie brahială) la două zile de la administrarea injecției cu un preparat convențional care conținea complex de toxină botulinică de tip A pentru tratamentul torticolisului, cu recuperare după cinci luni.

În cazul utilizării preparatelor convenționale care conțin complex de toxină botulinică de tip A, a fost descrisă apariția diferitelor tipuri de erupții pe piele (eritem multiform, urticarie, erupție pe piele asemănătoare psoriazisului), mâncărimilor și reacțiilor alergice, însă relația de cauzalitate rămâne neclarificată.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ XEOMIN

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Xeomin după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului, după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Flaconul nedeschis: A nu se păstra la temperaturi peste 25°C

Soluția reconstituită: A se păstra la frigider (2°C – 8°C)

Medicul dumneavoastră va reconstitui medicamentul cu ser fiziologică înainte de utilizare. Această soluție reconstituită poate fi păstrată până la 24 ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C. Cu toate acestea, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Medicul dumneavoastră nu trebuie să utilizeze Xeomin dacă soluția reconstituită conform instrucțiunilor este tulbure sau conține particule vizibile sau un precipitat floconos.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Xeomin

- Substanța activă este neurotoxină botulinică Clostridium de tip A (150 kD), fără complexe proteice

1 flacon conține neurotoxină botulinică Clostridium de tip A (150 kD) 100 unități LD₅₀, fără complexe proteice. O unitate LD₅₀ corespunde cu doza letală medie (LD₅₀) în cazul injectării intraperitoneale a medicamentului reconstituit la șoareci în condițiile definite. Datorită diferențelor în evaluarea LD₅₀, aceste unități sunt specifice pentru Xeomin și nu se aplică în cazul altor preparate cu toxină botulinică.

- Celelalte componente sunt: albumină umană, zahăr

Cum arată Xeomin și conținutul ambalajului

Xeomin se prezintă sub formă de pulbere pentru soluție injectabilă. Pulberea este albă. Când este dizolvată, soluția de Xeomin este limpede și incoloră, fără particule vizibile.

Ambalaje cu 1 (ambalaj unic), 2, 3 sau 6 flacoane (ambalaje multiple).
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

[Vezi Anexa I- A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

{Tel}

{Fax}

{e-mail}

Producătorul

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA

Eckenheimer Landstraße 100

60318 Frankfurt/Main

Germania

Telefon: +49-69/15 03-1

Fax: +49-69/15 03-200

Acest prospect a fost aprobat în

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și personalului medical:

Este posibilă reducerea sau creșterea dozei de Xeomin prin administrarea unui volum injectabil mai mic sau mai mare. Cu cât volumul injectat este mai mic, cu atât senzația de presiune este mai mică și are loc o răspândire mai redusă a neurotoxinei botulinice de tip A în mușchiul injectat. Acest lucru este util pentru reducerea efectelor asupra mușchilor învecinați, atunci când injecția se administrează în grupe musculare mici.

Xeomin se reconstituie înainte de utilizare, cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) fără conservanți.

Reprezintă o bună practică efectuarea reconstituirii medicamentului și pregătirea seringii pe prosoape din hârtie câptușite cu plastic, astfel încât să rețină orice scurgeri. O cantitate adecvată de solvent (vezi tabelul de diluții) se extrage într-o seringă. Porțiunea expusă a dopului din cauciuc al flaconului se curăță cu alcool medicinal (70%) înainte de introducerea acului. Solventul trebuie injectat ușor în flacon. Flaconul trebuie aruncat dacă vidul nu trage solventul în interiorul acestuia. Soluția de Xeomin reconstituită este limpede, incoloră, fără particule vizibile.

Diluțiile recomandate sunt indicate în următorul tabel:

Solventul adăugat (soluție injectabilă de clorură de sodiu)	Doza rezultată în unități per 0,1 ml
---	---

9 mg/ml (0,9%))	
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

Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice soluție injectabilă care a fost păstrată mai mult de 24 ore, precum și orice soluție injectabilă neutilizată trebuie eliminate.

Pentru o eliminare în condiții de siguranță, orice medicament neutilizat trebuie dizolvat cu o cantitate mică de apă și apoi sterilizat sub înaltă presiune (autoclavate). Orice flacoane utilizate, seringi și lichide pierdute prin scurgere etc. trebuie sterilizate sub înaltă presiune și orice rest de Xeomin trebuie inactivat cu ajutorul unei soluții diluate de hidroxid de sodiu (0,1 N NaOH).