

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, FARMACEUTICKÝCH FORIEM, MNOŽSTVÁ ÚČINNÝCH LÁTOK
V LIEKU(LIEKOC), SPÔSOB(Y) PODÁVANIA, UCHÁDZAČ(I), DRŽITEĽ(DRŽITELIA)
ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Uchádzač</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Množstvo aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>	<u>Obsah (koncentrácia)</u>
Dánsko	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt nad Mohanom Nemecko		Xeomin	100 LD ₅₀ jednotiek	prášok na injekčný roztok	na intramuskulárne použitie	
Nemecko	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt nad Mohanom Nemecko		Xeomin	100 LD ₅₀ jednotiek	prášok na injekčný roztok	na intramuskulárne použitie	
Švédsko	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt nad Mohanom Nemecko		Xeomin	100 LD ₅₀ jednotiek	prášok na injekčný roztok	na intramuskulárne použitie	
Fínsko		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt nad Mohanom Nemecko	Xeomin	100 LD ₅₀ jednotiek	prášok na injekčný roztok	na intramuskulárne použitie	
Francúzsko		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt nad Mohanom Nemecko	Xeomin	100 LD ₅₀ jednotiek	prášok na injekčný roztok	na intramuskulárne použitie	
Luxembursko		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt nad Mohanom Nemecko	Xeomin	100 LD ₅₀ jednotiek	prášok na injekčný roztok	na intramuskulárne použitie	
Nórsko		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt nad Mohanom Nemecko	Xeomin	100 LD ₅₀ jednotiek	prášok na injekčný roztok	na intramuskulárne použitie	
Poľsko		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt nad Mohanom Nemecko	Xeomin	100 LD ₅₀ jednotiek	prášok na injekčný roztok	na intramuskulárne použitie	
Portugalsko		Telefón: +49-69/15 03-1 Fax: +49-69/15 03-200 Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100	Xeomin	100 LD ₅₀ jednotiek	prášok na injekčný roztok	na intramuskulárne použitie	

Rakúsko	60318 Frankfurt nad Mohanom Nemecko	Xeomin	100 LD ₅₀ jednotiek	prášok na injekčný roztok	ne použitie
	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt nad Mohanom Nemecko				na intramuskulár ne použitie
Španielsko	60318 Frankfurt nad Mohanom Nemecko	Xeomin	100 LD ₅₀ jednotiek	prášok na injekčný roztok	na intramuskulár ne použitie
	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt nad Mohanom Nemecko				na intramuskulár ne použitie
Taliansko	60318 Frankfurt nad Mohanom Nemecko	Xeomin	100 LD ₅₀ jednotiek	prášok na injekčný roztok	na intramuskulár ne použitie
	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt nad Mohanom Nemecko				na intramuskulár ne použitie
Veľká Británia	60318 Frankfurt nad Mohanom Nemecko	Xeomin	100 LD ₅₀ jednotiek	prášok na injekčný roztok	na intramuskulár ne použitie
	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt nad Mohanom Nemecko				na intramuskulár ne použitie

PRÍLOHA II

**ODBORNÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ÚPRAV V SÚHRNE (SÚHRNOCH)
CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ NA OBALE A PÍSOMNEJ
INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV PREDLOŽENÉ AGENTÚROU EMEA**

ODBORNÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN ODBORNÉHO HODNOTENIA PRÍPRAVKU XEOMIN <(pozri prílohu I)>

- Otázky kvality

Xeomin je z hľadiska kvality značne purifikovaný a odlišuje sa od liekovej substancie liekov Botox® a Dysport®, v ktorých neobsahuje komplexotvorné proteíny (hemaglutiníny).

Predmetom nezhody počas postupu vzájomného uznávania neboli aspekty kvality.

- Otázky účinnosti

Klinický vývojový program pozostával z 5 štúdií uvedených v nasledujúcej tabuľke:

Tabuľka 1: Tabuľka uvádzajúca klinické štúdie

Krajiny, v ktorých sa vykonáva skúška	Fáza, populácia a rozvrh	Skúmaná liečba	Primárny parameter
DOKONČENÉ ŠTÚDIE			
BTC 9901 Nemecko	Fáza 1 14 zdravých dobrovoľníkov (muži) Otvorená, porovnávanie liečby	4 U Xeominu a Botoxu intramuskulárne	Zmena maximálnej amplitúdy CMAP
MRZ-0113 Nemecko	Fáza 1b 32 zdravých dobrovoľníkov (muži) Dvojito zaslepená, porovnávanie liečby, skúmajúca profil reakcie na dávku, systémovú difúziu a trvanie účinku	2, 4, 16 alebo 32 U Xeominu a Botoxu intramuskulárne	Zníženie CMAP v 4. týždni Sledovanie počas 52 týždňov
BTC-9801 Nemecko	Fáza 2, štúdia skúmajúca dávkový rozsah 53 pacientov s rotačnou cervikálnou dystóniou Otvorená, randomizovaná skúška s účinným porovnávacím liekom	Xeomin: 10/20 U, 20/40 U, 30/60 U Botox: 30/60 U intramuskulárne	Zmena maximálnej amplitúdy CMAP po 2 týždňoch
MRZ-0013 Európa a Izrael	Fáza 3 466 pacientov s cervikálnou dystóniou Dvojito zaslepená, randomizovaná, aktívne kontrolovaná (Botox) skúška s paralelnou skupinou	70-300 U Xeominu alebo Botoxu intramuskulárne	Zmena skóre závažnosti TWSTRS po 4 týždňoch
MRZ-0003 Európa a Izrael	Fáza 3 304 pacientov s blefarospazmom Dvojito zaslepená, randomizovaná, aktívne kontrolovaná (Botox) skúška s paralelnou skupinou	Až do 70 U Xeominu alebo Botoxu intramuskulárne	Zmena súhrnného skóre JRS po 3 týždňoch

TWSTRS: Torontská západná stupnica hodnotenia spastickej tortikolis

JRS: Jankovicova stupnica hodnotenia

EDB: Extensor digitorum brevis (krátky natáľhovač prstov)

CMAP: Zložený akčný potenciál svalu

U: jednotky

Predložený program klinickej skúšky pozostával z:

- dvoch štúdií v 1. fáze, MRZ/BTC-9901 a MRZ/BTC-0113, pričom druhá štúdia sa uskutočnila po dokončení štúdií v 3. fáze,
- jednej štúdie v 2. fáze (MRZ/BTC-9801),

- dvoch štúdií v 3. fáze (jedna štúdia pre každú zamýšľanú indikáciu, pre spastickú tortikolis (MRZ/BTC-0013), respektíve pre blefarospazmus (MRZ/BTC-0003)).

V súčasnosti okrem toho pokračujú tri klinické štúdie skúmajúce Xeomin:

- V štúdii spasticity horných končatín (MRZ 0410) 144 pacientov vstúpilo do druhého cyklu injekcií, v ktorom sa podávajú dávky až do 400 U Xeominu.
- V štúdii cervikálnej dystónie (MRZ 0408), v ktorej sa podávajú dávky až do 240 U Xeominu, 31 pacientov vstúpilo do druhého cyklu injekcií.
- V štúdii blefarospazmu (MRZ 0433) jeden pacient vstúpil do druhého cyklu injekcií.

Dávkovanie

Žiadateľ predložil tri neklinické štúdie, dve štúdie v 1. fáze, jednu štúdiu v 2. fáze a jednu štúdiu v 3. fáze, aby dokázal, že v prípade Xeominu bolo stanovené bezpečné dávkovanie.

- **Neklinické údaje**

V neklinických štúdiách sa porovnával farmakologický účinok (t. j. stupeň paralytického účinku, účinok na pohyblivosť, účinok na paralýzu v priebehu času, trvanie) Xeominu s Botoxom:

- Paralytický účinok Xeominu a Botoxu sa stanovil na základe skúšky regionálnej paralýzy myší po 3 opakovaných intramuskulárnych injekciách v šesťtýždňových a trinásťtýždňových intervaloch v dávke do 0,64 jednotky letálnej dávky (LDU)/zvíra pre Xeomin a Botox (približne 32 LDU/kg).
- Vplyv Xeominu a Botoxu na pohyblivosť (statický a aktívny pohyb) sa stanovil v rámci štúdie akútnej intravenózne toxicity v prípade myší v dávke do 68 LDU/kg.
- Paralytická účinnosť Xeominu a Botoxu sa analyzovala pomocou elektromyografie in vivo v prípade samcov opíc po jednej intramuskulárnej injekcii 16 LDU/kg podanej do svalu gluteus medius na ľavej strane.

Neklinické údaje jasne dokázali, že jedna jednotka Xeominu je ekvipotenčná s jednou jednotkou Botoxu, pričom jasná reakcia na dávku sa dokázala v prípade dvoch druhov. Na základe výsledkov by sa dal urobiť záver, že farmakologický účinok Xeominu a Botoxu na zvieratá je takmer porovnateľný.

- **Klinické údaje**

Obidve štúdie v 1. fáze na základe meraní elektromyografie dokázali, že rovnaké dávky Xeominu sú také účinné ako Botox; jasne sa dokázalo, že paralytické účinky Xeominu a Botoxu sa zvyšujú so stúpajúcimi dávkami, pričom v štúdii v 2. fáze sa pozoroval porovnateľný trend.

V skúške v 2. fáze skúmajúcej dávkovanie sa porovnávala účinnosť troch dávok (10, 20 a 30 U) Xeominu s optimálnou dávkou Botoxu (30 U) v prípade pacientov s rotačnou cervikálnou dystóniou.

Premennou primárnej účinnosti bol pokles najrelevantnejšej (t. j. najvyššia amplitúda) povrchovej hladiny elektromyografie v dystonickom sternokleidomastoidnom svalu počas maximálnej ovládanej aktivácie 14 dní po injekcii. Štúdia zlyhala vzhľadom na stanovenie optimálnej terapeutickkej dávky Xeominu pri liečbe spastickej tortikolis, pretože sa nepozorovali štatisticky významné rozdiely v liečbe (celkové ani párové), avšak mohla sa dokázať podobná účinnosť Xeominu a Botoxu na základe elektromyografických meraní. Priemerná zmena povrchovej hladiny elektromyografie v sternokleidomastoidnom svalu, ktorá sa považuje za objektívny parameter, napriek tomu dokázala jasný dávkový trend Xeominu.

Berúc do úvahy údaje z neklinických štúdií, počiatočnú štúdiu v 1. fáze a jej závery a štúdiu v 2. fáze – hoci sa z nej dajú vyvodiť len obmedzené závery, dávkovanie Xeominu v obidvoch štúdiách v 3. fáze bolo založené na stanovenej dávke Botoxu. Tento prístup sa považuje za prijateľný. Agentúra EMEA počas postupu vedeckej rady v roku 2000 nepožadovala ani neodporučila, aby sa pred uskutočnením štúdií v 3. fáze vykonali ďalšie štúdie v 2. fáze.

Žiadateľ predložil údaje o účinnosti zo štúdie spastickej tortikolis v 3. fáze. Táto štúdia dokázala, že Xeomin (70 – 300 U) nie je horší ako Botox (70 – 300 U). V štúdii spastickej tortikolis v 3. fáze sa v prípade Xeominu a Botoxu dokázal podobný vzťah reakcie na dávku a účinnosti po jednej injekcii.

Teda údaje z neklinického a klinického vývojového programu, ktorý bol navrhnutý za pomoci vedeckej rady, poskytli dostatočný dôkaz, že pomer dávok Xeominu a Botoxu 1:1 je účinný a bezpečný, a prijatie dávkovania, ktoré bolo stanovené pre Botox, je dostatočne opodstatnené. Z etického hľadiska by nebolo opodstatnené oproti týmto podmienkam vytvoriť ďalší rozsiahly program dávkového rozsahu.

- Údaje o bezpečnosti

Nasledujúca tabuľka uvádza počty nežiaducich udalostí v štúdiu v 2. fáze a v štúdiu dystónie v 3. fáze:

Tabuľka 2: Súhrn nežiaducich udalostí v štúdiu v 2.fáze (BTC 9801) a v štúdiu cervikálnej dystónie v 3. fáze (MRZ 0013)

	Skúška cervikálnej dystónie v 2. fáze (ITT) (BTC-9801)					Skúška cervikálnej dystónie v 3. fáze (ITT) (MRZ-0013)	
	Xeomin 10/20 U	Xeomin 20/40 U	Xeomin 30/60 U	Botox 30/60 U	Botox celkom	Botox	Xeomin
Celkový počet jedincov	14	13	14	12	41	232	231
Jedinci s nežiaducimi udalosťami	5 (35,7 %)	5 (38,5 %)	2 (14,3 %)	6 (50,0)	12 (29,3)	57 (24,6)	65 (28,1)

Vzhľadom na veľmi malý počet v každej skupine sa výsledky tejto štúdie v 2. fáze nepovažovali za použiteľné z hľadiska bezpečnosti. Treba poznamenať, že niektoré nežiaduce udalosti boli hlásené len v prípade pacientov, ktorí dostávali Xeomin, napríklad dysfágia (hlásená v prípade jedného pacienta v každej skupine, ktorá dostávala Xeomin, v porovnaní so žiadnym pacientom v skupine, ktorá dostávala Botox). Okrem toho, dve nežiaduce udalosti boli hodnotené ako súvisiace s liekom skúmaným v štúdiu v porovnaní so žiadnou udalosťou v skupine, ktorá dostávala Botox. Tieto dve súvisiace nežiaduce udalosti boli hlásené v prípade toho istého pacienta, ktorý dostal 30/60 U Xeominu (jednu udalosťou bola bolesť na mieste podania injekcie a ďalšou udalosťou bola dysfágia).

Skutočnosť, že štúdie v 3. fáze sa uskutočnili v prípade pacientov, ktorí boli predtým liečení Botoxom, je dostatočne objasnená v súhrne charakteristických vlastností lieku, v ktorom sa teraz uvádza, že v prípade dosiaľ neliečených pacientov sú len obmedzené skúsenosti.

Nedostatok údajov o opakovanom podávaní a potreba údajov o imunogenite

- Neklinické údaje

V prípade králikov sa uskutočnili dve neklinické štúdie, LPT10929 a LPT12444, s opakovaným podávaním vysokých dávok Xeominu (25 LDU/zviera v štúdiu LPT10929 a 16 – 40 LDU/zviera v štúdiu LPT12444), s veľmi krátkymi intervalmi medzi jednotlivými injekciami:

- V štúdiu LPT10929 sa v 12. týždni štúdie, dva týždne po poslednom podaní lieku, zistili neutralizačné protilátky proti Botulínu, neurotoxínu typu A, v prípade 4 z 8 prežívajúcich králikov, liečených Botoxom, ale v prípade žiadneho z 10 prežívajúcich králikov liečených Xeominom.

- V štúdiu LPT12444 test ELISA (udávajúci prítomnosť protilátok proti Botulínu, neurotoxínu typu A) v 36. týždni, tri týždne po poslednej injekcii v prípade siedmich z 20 králikov, liečených Botoxom, odhalil pozitívnu reakciu a v prípade štyroch z týchto králikov sa na základe hemidiafragmatického testu (HDA udáva, či sú protilátky neutralizačné alebo nie sú neutralizačné) dokázal neutralizačný účinok na BoNT/A. Jedno zviera liečené Xeominom malo napriek tomu pozitívny test ELISA, avšak na základe HDA sa nezistila neutralizačná aktivita.

V neklinickej štúdiu nebol Xeomin viac ani menej imunogenickejší ako Botox, dokonca ani keď dávkové hladiny výrazne prekročili odporúčanú dávku pre ľudí.

- Klinické údaje

Botox a Xeomin sú odlišné liekové substancie vzhľadom na obsah klostridiálnych proteínov, hoci obidva lieky obsahujú rovnaký neurotoxín s molekulovou hmotnosťou 150 kDa, ktorý je skutočnou účinnou látkou. Botox má obsah proteínov 5 ng/100 U, t. j. neurotoxín s molekulovou hmotnosťou 150 kDa a neúčinné komplexotvorné proteíny, a po podaní sa rýchlo disociuje na neurotoxín

a komplexotvorné proteíny. Xeomin má obsah proteínov len 0,6 ng/100 U, pretože obsahuje len neurotoxín s molekulovou hmotnosťou 150 kDa bez komplexotvorných proteínov. Preto je nepravdepodobné, že injekcia Xeominu by viedla k častejšiemu zlyhaniu sekundárnej liečby než v prípade Botoxu.

Xeomin bol vyvinutý s cieľom znížiť riziko tvorby neutralizačných protilátok, ktoré môžu viesť k zlyhaniu sekundárnej liečby. Na podporu hypotézy, že množstvo protilátok koreluje s množstvom klostridiálneho obsahu proteínov, teda že pacienti liečení Xeominom by mohli mať menšie riziko, že sa nevytvorí sekundárna reakcia, boli uvedené publikácie z klinických štúdií (Jankovic a kol., 2003¹, 2006², Barnes a kol., 2005³).

Jankovic v roku 2003 porovnával 130 pacientov liečených na cervikálnu dystóniu pôvodným Botoxom (25 ng proteínu/100 U pred rokom 1998), pričom 42 pacientov bolo vystavených len pôvodnému Botoxu a 119 pacientov bolo liečených súčasným Botoxom (5 ng proteínu/100 U od roku 1998). Zablokovanie protilátok sa zistilo v prípade 4 zo 42 (9,5 %) pacientov liečených len pôvodným Botoxom a v prípade žiadneho z pacientov liečených len súčasným Botoxom, napriek vyššej priemernej dávke súčasného Botoxu na jedno podanie v porovnaní s pôvodným Botoxom. Tieto výsledky sa musia interpretovať opatrne, pretože všetci pacienti neboli systematicky testovaní na protilátky proti toxínu Botulinum.

Imunologické reakcie na Xeomin sa skúmali konkrétne v štúdií MRZ-0013 v 3. fáze v prípade pacientov s cervikálnou dystóniou. Boli predložené údaje o zmenách skóre závažnosti TWSTRS v prípade pacientov, ktorí mali pozitívny hemidiafragmatický test (HDA) v čase medzi kontrolnou návštevou (3 týždne po jednej injekcii) a poslednou návštevou (12 týždňov po jednej injekcii). Tieto údaje sa rozdelili do troch podskupín: pacienti s negatívnym testom HDA, pacienti s pozitívnymi protilátkami < 5 mU/ml a pacienti s pozitívnymi protilátkami > 5 mU/ml.

Pokiaľ ide o pacientov liečených Xeominom, ktorí mali negatívny výsledok myšieho hemidiafragmatického testu (HDA) vo východiskovom bode, čo naznačuje, že nie sú prítomné žiadne neutralizačné protilátky, 2 jedinci mali pri poslednej návšteve pozitívny výsledok (< 5 mU/ml). Štyria jedinci z pacientov liečených Botoxom, ktorí mali negatívny výsledok vo východiskovom bode, mali pri poslednej návšteve pozitívny výsledok (< 5 mU/ml v prípade 3 pacientov, > 5 mU/ml v prípade 1 pacienta). Okrem toho, titer HDA sa zvýšil z < 5 mU/ml na > 5 mU/ml v prípade 2 pacientov v každej liečebnej skupine. Štyria pacienti v každej liečebnej skupine s pozitívnym výsledkom HDA vo východiskovom bode mali pri poslednej návšteve negatívny výsledok.

V štúdií MRZ-0003 v 3. fáze, ktorá sa uskutočnila v prípade pacientov s blefarospazmom, nemal žiadny pacient v obidvoch liečených skupinách titer protilátok HDA vyšší než 1 mU/l vo východiskovom bode ani pri poslednej návšteve.

Informačná hodnota štúdií v 3. fáze týkajúcich sa imunogenity je obmedzená, pretože pacienti boli predtým liečení Botoxom a Xeomin bol podaný len raz. Z výsledných údajov sa preto nedajú vyvodiť platné závery o imunogenite Xeominu v porovnaní s Botoxom. Avšak nič nenaznačuje vyšší antigénový potenciál Xeominu v porovnaní s Botoxom.

V súčasnosti pokračujú tri klinické štúdie skúmajúce Xeomin (vo všetkých je hlavné obdobie, v ktorom sa podáva jedna injekcia, a ďalšie rozšírené obdobia, v ktorých sa podáva len Xeomin, kontrolované placebo). V každej pokračujúcej štúdií sú údaje stále zaslepené, avšak dosiaľ nebolo hlásené žiadne zlyhanie sekundárnej liečby v dôsledku tvorby protilátok.

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

² Jankovic J., Hunter C., Dolimbek B. Z., Dolimbek G. S., Adler C. H., Brashear A. a kol.: Clinicoimmunologic aspects of botulinum toxin type B treatment of cervical dystonia, *Neurology* 2006; 67(12): 2233 – 2235.

³ Barnes M. P., Best D., Kidd L., Roberts B., Stark S., Weeks P. a kol.: The use of Botulinum toxin type-B in the treatment of patients who have become unresponsive to Botulinum toxin type-A - initial experiences, *Eur J Neurol* 2005; 12(12): 947 – 955.

V štúdií spasticity horných končatín (MRZ 0410) 144 pacientov vstúpilo do 2. cyklu injekcií, v ktorom sa podávali dávky Xeominu až do 400 U. Stodesať pacientov je v 3. cykle a 13 pacientov je v 4. cykle injekcií. Testy HDA sa vykonávajú vo východiskovom bode a opakovane v priebehu štúdie, pričom výsledky, ktoré sú dostupné pre 107 pacientov po 2. cykle injekcií a pre 73 pacientov štyri týždne po 3. injekcii, nepreukázali žiadne neutralizačné protilátky.

V štúdií cervikálnej dystónie (MRZ 0408), v ktorej sa podávajú dávky Xeominu až do 240 U, 63 pacientov dostalo druhú injekciu, 27 pacientov dostalo 3. injekciu a 6 pacientov dostalo 4. injekciu. Skriningový test FIA (imunologický fluorescenčný test) dosiaľ neodhalil žiadny trend tvorby protilátok po injekcii Xeominu. Testy HDA dostupných vzoriek sa počas skúmania odpovede žiadateľa stále analyzovali. Zatiaľ sú dostupné jednotlivé výsledky, pričom jeden výsledok testu bol pozitívny vo východiskovom bode a pred 3. injekciou a dva výsledky boli pozitívne štyri týždne po 1. injekcii a pred 2. injekciou. Ale keďže jeden z dvoch pozitívnych výsledkov štyri týždne po 1. injekcii a pred 2. injekciou bol zistený v prípade pacienta, ktorý bol predtým liečený Botoxom a štúdia je stále zaslepená, z týchto výsledkov sa nedajú vyvodiť žiadne závery o imunogenite Xeominu.

Žiadateľ bol požiadaný, aby predložil výsledky všetkých určených testov HDA zo štúdie spasticity horných končatín (MRZ 0410) a zo štúdie cervikálnej dystónie (MRZ 0408) po sprístupnení príslušných štúdií.

V štúdií blefarospazmu (MRZ 0433) 6 pacientov dostalo 2. injekciu.

Z pokračujúcich štúdií, v ktorých bol opakovane použitý Xeomin (alebo placebo) celkovo v prípade 213 pacientov, sa teda dosiaľ nedá vyvodiť žiadny prípad zlyhania sekundárnej liečby, dokonca ani keď boli dávky Xeominu čiastočne veľmi vysoké (čo je zvyčajne rizikový faktor tvorby protilátok).

Žiadateľ sa zaviazal uskutočniť štúdiu sledovania po uvedení na trh, v ktorej sa bude ďalej skúmať imunogenita Xeominu po opakovanom podaní (až do 6 injekcií). Navrhovaná štúdia je otvorená štúdia s jednou skupinou, do ktorej sa plánuje zapojiť 74 pacientov s cervikálnou dystóniou (dosiaľ neliečení a predtým liečení pacienti).

Navrhovaný súhrn charakteristických vlastností lieku pre Xeomin teda neuvádza potenciálne nižšie riziko tvorby protilátok produktu. „Neskúmalo sa, či je sekundárna chýbajúca reakcia v dôsledku tvorby protilátok menej častá pri liečbe Xeominom než pri liečbe konvenčnými prípravkami obsahujúcimi Botulinum, neurotoxínový komplex typu A. V prípadoch chýbajúcej reakcie by sa mohla zväziť alternatívna liečba“.

Profil bezpečnosti

- Celkové porovnanie nežiaducich udalostí v štúdiách v 1. – 3. fáze

Celkovo sa uskutočnilo päť klinických skúšok (BTC-9901, MRZ-0113, BTC-9801, MRZ-0013, MRZ-0003), v ktorých sa získali údaje o bezpečnosti a účinnosti Xeominu. Do týchto skúšok boli zahrnuté údaje o bezpečnosti celkovo od 908 účastníkov, pričom 466 jedincov bolo liečených Xeominom a 442 jedincov bolo liečených Botoxom.

Nežiaduce udalosti sa pozorovali v prípade 239 z 908 účastníkov. Nežiaduce udalosti hlásilo takmer rovnaké percento pacientov v obidvoch liečebných skupinách (26,6 % v skupine, ktorá dostávala Xeomin, a 26,0 % v skupine, ktorá dostávala Botox). K najčastejším nežiaducim udalostiam (t. j. výskyt ≥ 1 %) patrila dysfágia, ptóza, bolesť chrbta a kostí a svalová slabosť, pričom väčšina z nich bola hodnotená ako mierna až stredne závažná. Jediný závažný prípad dysfágie sa pozoroval v skupine, ktorá dostávala Botox.

Žiadateľ predložil celkový počet nežiaducich udalostí, pričom sa nerozlišovalo medzi súvisiacimi a nesúvisiacimi nežiaducimi udalosťami. Rozdiel v celkovom počte súvisiacich alebo nesúvisiacich nežiaducich udalostí medzi Xeominom a Botoxom nebol štatisticky významný.

- Štúdia cervikálnej dystónie v 3. fáze (MRZ 0013)

V tejto skúške hlásilo 65 z 231 pacientov (28,1 %) liečených Xeominom celkovo 110 nežiaducich udalostí. Pokiaľ ide o Botox, 57 z 232 pacientov (24,6 %) hlásilo celkovo 90 nežiaducich udalostí.

Väčšina nežiaducich udalostí bola mierna až stredne závažná v oboch skupinách. Najčastejšie hlásená nežiaduca udalosť bola dysfágia (Xeomin 10,8 %; Botox 8,2 %; $p = 0,29$). Jeden prípad závažnej dysfágie bol hlásený v skupine, ktorá dostávala Botox.

- Štúdia blefarospazmu v 3. fáze

V tejto skúške hlásilo 40 zo 148 pacientov (27,0 %) liečených Xeominom celkovo 57 nežiaducich udalostí. Pokiaľ ide o Botox, 45 zo 152 pacientov (29,6 %) hlásilo celkovo 62 nežiaducich udalostí. Všetky nežiaduce udalosti boli mierne alebo stredne závažné s výnimkou jedného prípadu ptózy súvisiacej s liečbou v skupine, ktorá dostávala Xeomin, a jedného prípadu nesúvisiaceho infarktu myokardu v skupine, ktorá dostávala Botox. Najčastejšie hlásená nežiaduca udalosť bola ptóza (Xeomin 6,1 %; Botox 4,6 %).

Avšak v klinických skúškach boli **súvisiace nežiaduce udalosti** vzhľadom na počet častejšie v skupine, ktorá dostávala Xeomin než v skupine, ktorá dostávala Botox.

	Štúdia cervikálnej dystónie v 3. fáze (MRZ 60201-0013)		Štúdia blefarospazmu v 3. fáze (MRZ 60201-0003)	
	XEOMIN (n = 231)	BOTOX (n = 232)	XEOMIN (n = 148)	BOTOX (n = 155)
Pacienti so súvisiacimi nežiaducimi účinkami	38 (16,5 %)	27 (11,6 %)	18 (12,1 %)	13 (8,38 %)
95 % IS rozdielov medzi pomermi súvisiacich nežiaducich účinkov (Xeomin verzus Botox)	(- 1,5 %; + 11,3 %)		(- 3,2 %; + 11 %)	

V porovnaní so skupinou, ktorá dostávala Botox, sa súvisiace nežiaduce účinky pozorovali častejšie v skupine, ktorá dostávala Xeomin.

Miera závažných nežiaducich udalostí vo všetkých štúdiách bola 2,1 % pre Xeomin a 2,7 % pre Botox. Všetky závažné nežiaduce udalosti boli hodnotené ako nesúvisiace s liečbou.

Počas štúdie cervikálnej dystónie v 2. fáze bolo hlásené jedno úmrtie (karcinóm hrubého čreva), hodnotené ako nesúvisiace s liečbou v rámci štúdie (Botox).

Troja pacienti predčasne ukončili štúdie v dôsledku nežiaducich udalostí, ktoré sa považovali za nesúvisiace so skúmaným liekom.

Skúsenosti po uvedení na trh neodhalili v prípade Xeominu žiadny rozdiel ani nové signály pre bezpečnosť v porovnaní s inými liekmi obsahujúcimi botulínový toxín.

1.3 ODPORÚČANIE

Žiadateľ sa zaviazal uskutočniť štúdiu po uvedení na trh, v ktorej bude ďalej skúmaná imunogenita Xeominu po opakovanom podaní (až do 6 injekcií).

Žiadateľ bol požiadaný, aby predložil výsledky všetkých určených testov HDA zo štúdie spasticity horných končatín (MRZ 0410) a zo štúdie cervikálnej dystónie (MRZ 0408) po sprístupnení príslušných štúdií.

Z údajov o bezpečnosti celkovo vyplýva, že väčšina nežiaducich udalostí bola takmer rovnaká v skupine, ktorá dostávala Xeomin, a v skupine, ktorá dostávala Botox (26,6 % verzus 26 %).

Najčastejšou, prinajmenšom potenciálne súvisiacou nežiaducou udalosťou bola **dysfágia** (5,2 % pre Xeomin verzus 3,4 % pre Botox v spoločnej vzorke, a 10 % pre Xeomin verzus 8,2 % v štúdiu cervikálnej dystónie v 3. fáze). Medzi obidvomi liečebnými skupinami sa nezistili žiadne štatisticky významné rozdiely. Jediný závažný prípad dysfágie sa pozoroval v prípade pacienta, ktorý bol liečený Botoxom.

Druhá najčastejšia (prinajmenšom potenciálne súvisiaca) nežiaduca udalosť **ptóza** bola hlásená v porovnateľnej miere (1,9 % pre Xeomin verzus 1,8 % pre Botox v spoločnej vzorke, a 6,1 % pre Xeomin verzus 4,6 % pre Botox v štúdiu blefarospazmu v 3. fáze) a pozorovala sa len v prípade pacientov BPS. Svalová slabosť súvisiaca s liečbou sa pozorovala v prípade 1,1 % všetkých pacientov, ktorí boli randomizovaní na Xeomin v porovnaní s 0,2 % všetkých pacientov liečených Botoxom, zatiaľ čo štúdia MRZ-0113 vo fáze 1b nepreukázala žiadny rozdiel v difúzii obidvoch prípravkov do okolitých svalov.

Výskyt závažných nežiaducich udalostí bol vo všetkých štúdiách nízky, pričom frekvencia bola v obidvoch liečebných skupinách podobná. Neboli hlásené žiadne závažné nežiaduce udalosti súvisiace s liekom a v žiadnom prípade sa nevyskytlo vysadenie lieku v dôsledku nežiaducich udalostí.

Okrem zoznamu opatrení na sledovanie, o ktorých diskutovala a ktoré požadovala Koordinačná skupina EÚ, výbor CHMP žiadal, aby boli príslušným vnútroštátnym úradom predložené nasledujúce opatrenia na sledovanie a aby boli vyhodnotené za koordinácie referenčného členského štátu:

- Uskutočniť štúdiu po uvedení na trh na potvrdenie bezpečnosti a účinnosti Xeominu po opakovaných injekciách (až do 6 injekcií).
- Predložiť výsledky farmakodynamickej štúdie, v ktorej bude kvantifikované „šírenie“ neurotoxínu v porovnaní s dvomi ďalšími Botoxovými prípravkami.
- Predložiť výsledky všetkých určených testov HDA zo štúdie spasticity horných končatín (MRZ 0410) a zo štúdie cervikálnej dystónie (MRZ 0408) po sprístupnení príslušných štúdií.
- Predložiť plán riadenia rizika podľa súčasného predpisu vrátane:
 - podrobných stratégií na výuku lekárov vrátane príslušných injekčných techník, dávkovania a potreby zameniteľnosti produktov, ako aj programov pokračujúceho a zlepšeného sledovania rozšírených reakcií pri klinickom používaní a pri klinických skúškach,
 - informácií o schémach používania a o typoch lekárov predpisujúcich liek/užívateľoch Xeominu, aby sa zistilo či prebieha neoznačené kozmetické používanie lieku a na akom type kliniky, najmä v EÚ,
 - krokov, ktoré sa majú uskutočniť, aby boli pacienti dostatočne informovaní o otázkach bezpečnosti, ktoré sú spojené s týmito produktmi, ako je napr. primerané označenie a brožúry pre pacientov; tieto informácie by konkrétne mali obsahovať poučenie o bezprostrednom vyhľadaní lekárskej pomoci v prípade problémov s prehĺtaním, rečou alebo dýchaním,
 - konkrétnych udalostí spojených so šírením toxínu v zozname príznakov udalostí pre aktívne sledovanie,
 - vyhodnotenia rozšírených reakcií, konkrétne ako súčasť budúcich štúdií,
 - poverenia upozorniť príslušné vnútroštátne úrady, ak nastane výrazná zmena v miere hlásení.

ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNKOV V SÚHRNE CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ NA OBALE A PÍSOMNEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV

Keďže

- konanie zahŕňalo potenciálne riziko pre verejné zdravie týkajúce sa potreby údajov o opakovanom podávaní a údajov o imunogenite Xeominu,
- sa určilo dávkovanie Xeominu,
- sa určil profil bezpečnosti Xeominu v dvoch klinických štúdiách v 3. fáze,

na základe dokumentácie, ktorú predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh a odbornej rozpravy v rámci výboru,

výbor CHMP odporučil udeliť povolenie na uvedenie na trh, pre ktoré sú súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a písomná informácia pre používateľov uvedené v prílohe III pre Xeomin.

PRÍLOHA III

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, VONKAJŠÍ A VNÚTORNÝ
OBAL, PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Xeomin, 100 LD₅₀ jednotiek, prášok na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 injekčná liekovka obsahuje 100 LD₅₀ jednotiek* neurotoxínu Clostridium Botulinum typu A (150 kD), bez komplexotvorných bielkovín.

* Jedna jednotka zodpovedá strednej letálnej dávke (LD₅₀), keď sa rekonštituovaný liek podá injekčne intraperitoneálne myši za definovaných podmienok.

Vzhľadom na rozdiely pri určení dávky LD₅₀ sú tieto jednotky špecifické pre Xeomin a nie sú zameniteľné s inými botulotoxínovými prípravkami.

Pomocné látky:

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok

Biely prášok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Xeomin je indikovaný na symptomatickú liečbu blefarospazmu a cervikálnej dystónie s prevládajúcou rotačnou formou (kŕčovitú strnutie šíje) u dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Jednotkové dávky odporúčané pre Xeomin sa nesmú zamieňať s dávkami iných prípravkov obsahujúcich botulotoxín.

Xeomin môžu používať iba lekári s príslušnou kvalifikáciou a potvrdenými skúsenosťami s podávaním botulotoxínu a s používaním potrebného zariadenia, napr. EMG (elektromyografia).

Rekonštituovaný Xeomin je určený na intramuskulárne injekčné podávanie.

Optimálne dávkovanie a počet miest vpichu na liečenom svale musí určiť lekár individuálne pre každého pacienta. Má sa vykonať titrácia dávky.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie injekčných liekoviek, pozri časť 6.6. Po rekonštitúcii sa má Xeomin používať iba pre jednu injekčnú aplikáciu a iba pre jedného pacienta.

Dávka Xeominu sa môže znížiť alebo zvýšiť podaním injekcie s väčším alebo menším objemom. Čím je menší objem injekcie, tým je menší pocit tlaku a dochádza k menšiemu rozšíreniu

botulínového neurotoxínu typu A v svalu, do ktorého bola vpichnutá injekcia. Toto je výhodou pri znižovaní účinku v susedných svaloch pri podávaní injekcie do malých svalových skupín.

Blefarospasmus

Po rekonštitúcii sa roztok Xeominu vstrekuje pomocou vhodnej sterilnej ihly (napríklad veľkosť 27 – 30/0,30 – 0,40 mm). Elektromyografické navádzanie nie je potrebné. Odporúča sa objem injekcie približne 0,05 až 0,1 ml.

Xeomin sa vstrekuje do stredného a laterálneho kruhového očnému svalu horného viečka a laterálneho kruhového očnému svalu dolného viečka. Injekcia sa môže vpichnúť aj do ďalších miest v oblasti obočia, laterálneho kruhového svalu a hornej časti tváre, ak spazmus v týchto oblastiach ruší videnie.

Počiatočná odporúčaná dávka je 1,25 – 2,5 U (objem 0,05 – 0,1 ml) na každom mieste. Počiatočná dávka nesmie prekročiť 25 U na jedno oko. Pri liečbe blefarospazmu nesmie celková dávka prekročiť 100 U počas každých dvanástich týždňov.

Injekcie by sa nemali vpichovať v blízkosti zdvíhača horného viečka (palpebrae superioris), aby sa obmedzil výskyt ptózy. V dôsledku difúzie neurotoxínu Botulinum typu A do dolného šikmého svalu hlavy sa môže rozvinúť diplopia. Táto nepriaznivá reakcia sa môže obmedziť nevypichovaním mediálnych injekcií do dolného viečka.

Priemerný prvý nástup účinkov sa obyčajne pozoruje do štyroch dní od injekcie. Účinok každej liečby všeobecne trvá približne 3 – 4 mesiace, môže však trvať aj výrazne dlhšie alebo kratšie. Liečba sa môže v prípade potreby zopakovať.

Pri opakovanej liečbe sa dávky môžu zvyšovať až na dvojnásobok, ak sa odpoveď na pôvodnú liečbu nepovažuje za dostatočnú – obyčajne sa definuje ako účinok, ktorý netrvá dlhšie ako dva mesiace. Zdá sa však, že pri injekčnom podaní viac ako 5,0 U na jednom mieste sa nedosahuje ďalší pozitívny účinok. Častejšou liečbou ako každé tri mesiace sa obyčajne nezíska žiaden ďalší prínos.

Kŕčovité strnutie šije

Pri liečbe kŕčovitého strnutia šije sa dávkovanie Xeominu musí prispôbiť pre jednotlivých pacientov podľa polohy hlavy a šije pacienta, miesta možnej bolesti, hypertrofie svalov, telesnej hmotnosti pacienta a reakcie na injekciu. Na injekcie do superficiálnych svalov sa používa vhodná sterilná ihla (napríklad veľkosť 25 – 30/0,30 – 0,50 mm) a na injekcie do hlbšieho svalstva sa môže použiť napríklad ihla veľkosti 22/0,70 mm. Odporúča sa objem injekcie približne 0,1 až 0,5 ml.

Pri liečbe kŕčovitého strnutia šije sa Xeomin obyčajne vstrekuje do kývača hlavy, zdvíhača lopatky, šikmého svalu, zdvíhača hlavy alebo trapézových svalov. Tento zoznam nie je úplný, pretože postihnutý môže byť každý sval, ktorý ovláda polohu hlavy, a preto sa musí liečiť. Ak problémy vznikajú v izolovaných jednotlivých svaloch, pri podávaní injekcií sa musí používať elektromyografické navádzanie. Pri výbere vhodnej dávky sa musí prihliadať na faktory, ako sú hmota svalov a stupeň hypertrofie alebo atrofie.

Maximálna celková dávka v praxi obyčajne nie je väčšia ako 200 U. Podávať sa môžu dávky až do 300 U. V jednom mieste vpichu sa nemá podávať viac ako 50 U.

Viacere miesta vpichu umožňujú rovnomernejšie pokrytie inervovaných oblastí dystonických svalov Xeominom a sú obzvlášť užitočné vo veľkých svaloch. Optimálny počet miest vpichu závisí od veľkosti svalu, ktorý sa má chemicky denervovať.

Do kývača hlavy sa injekcie nesmú vpichovať bilaterálne, pretože existuje zvýšené riziko nežiaducich reakcií (najmä dysfágie), ak sa do tohto svalu podávajú bilaterálne injekcie alebo dávky väčšie ako 100 U.

Priemerný prvý nástup účinkov sa obyčajne pozoruje do siedmych dní od injekcie. Účinok každej liečby všeobecne trvá približne 3 – 4 mesiace, môže však trvať aj výrazne dlhšie alebo kratšie. Interval medzi jednotlivými liečbami má byť aspoň 10 týždňov.

Všetky indikácie

Ak sa nedosiahne žiadny liečebný účinok v priebehu mesiaca po prvej injekcii, musia sa podniknúť nasledujúce opatrenia:

- klinické overenie účinku neurotoxínu na sval, do ktorého bola vpichnutá injekcia: napríklad elektromyografické vyšetrenie v špecializovanom zariadení,
- analýza dôvodov nedostavenia sa reakcie, napríklad nedostatočná izolácia svalov určených na podanie injekcie, príliš nízka dávka, nesprávna technika vpichovania injekcie, fixovaná kontraktúra, príliš slabý antagonista, možný vývoj protilátok,
- revízia liečby botulínovým neurotoxínom typu A ako primeranej liečby,
- ak sa počas počiatočnej liečby nevyskytnú žiadne nežiaduce reakcie, pri ďalšej liečbe sa môže postupovať podľa nasledujúcich podmienok: 1) úprava dávky s ohľadom na analýzu posledných neúspechov s dosiahnutím odpovede na liečbu, 2) navádzanie pomocou EMG, 3) neprekročenie odporúčaného minimálneho intervalu medzi počiatočnou a opakovanou liečbou.

Pacient sa má považovať za primárneho pacienta nereagujúceho na liečbu v prípadoch, keď prvá injekcia nie je úspešná. Neskúmalo sa, či sekundárne nedostavenie sa odpovede na liečbu spôsobené vývojom protilátok je pri liečbe Xeominom menej časté ako pri liečbe bežnými prípravkami obsahujúcimi komplex botulotoxínu typu A. V prípadoch, keď sa nedostaví odpoveď na liečbu, sa má uvažovať o alternatívnej liečbe.

Xeomin sa neskúmal v pediatrickej populácii, a preto sa neodporúča pre pediatrickú vekovú skupinu, až kým nebudú k dispozícii ďalšie údaje.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo botulínový neurotoxín typu A alebo na niektorú z pomocných látok.

Celkové poruchy svalovej aktivity (napríklad myasténia gravis, Lambertov-Eatonov syndróm).

Výskyt infekcie v požadovanom mieste vpichu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Boli hlásené vedľajšie účinky súvisiace so šírením botulotoxínu ďalej z miesta podania (pozri časť 4.8), niekedy končiacie smrťou, čo bolo v niektorých prípadoch spojené s dysfágiou, pneumóniou a/alebo značnou telesnou slabosťou.

U pacientov liečených terapeutickými dávkami sa môže vyskytovať zvýšená svalová slabosť. Pacienti so súvisiacimi neurologickými poruchami vrátane problémov s prehĺtaním sú v zvýšenej miere ohrození týmito vedľajšími účinkami. Botulotoxínový liek sa má používať u týchto pacientov pod dohľadom špecialistu a má sa používať iba v prípade, ak výhody liečby prevažujú nad rizikami. Pacienti s dysfágiou a aspiráciou v anamnéze sa majú liečiť s extrémnou opatrnosťou.

Pacienti alebo ošetrovatelia sa majú informovať o potrebe vyhľadania okamžitej lekárskej starostlivosti v prípade vzniku porúch prehĺtania, reči alebo dýchania.

Po injekcii botulínového neurotoxínu typu A sa môže v zriedkavých prípadoch vyskytnúť anafylaktická reakcia (pozri časť 4.8). K dispozícii musí byť adrenalín a ďalšie lekárske pomôcky na liečbu anafylaxie.

Pred podávaním Xeominu sa lekár musí oboznámiť s anatómiou pacienta a všetkými zmenami anatómie spôsobenými predchádzajúcimi chirurgickými zákrokmi. Mimoriadna opatrnosť sa vyžaduje pri vpichovaní injekcií do miest v blízkosti citlivých štruktúr, ako sú krčná tepna a pľúcne hroty.

Existuje málo skúseností s pacientmi, ktorí ešte neboli liečení, a s dlhodobým liečením.

Xeomin sa má používať opatrne:

- ak sa vyskytujú poruchy krvácania akékoľvek typu,
- u pacientov podstupujúcich antikoagulačnú liečbu,
- u pacientov trpiacich amyotrofickou laterálnou sklerózou alebo inými ochoreniami, ktoré spôsobujú periférnu neuromuskulárnu dysfunkciu,
- v prípade cieľových svalov, u ktorých sa prejavuje výrazná slabosť alebo atrofia.

Odporúčané jednotlivé dávky Xeominu sa nesmú prekračovať a intervaly medzi injekciami sa nesmú skracovať.

Klinické účinky botulínového neurotoxínu typu A sa môžu zvýšiť alebo znížiť opakovanými injekciami. Možnými dôvodmi sú rôzne techniky rekonštitúcie, zvolené intervaly medzi injekciami, svaly, do ktorých sa injekcia podáva, a nepatrne odlišná aktivita toxínu, ktorá je výsledkom použitého biologického testovacieho postupu alebo sekundárneho nedostavenia sa odpovede na liečbu.

Príliš časté podávanie botulotoxínu môže spôsobiť tvorbu protilátok, čo môže viesť k vzniku rezistencie na liečbu (pozri časť 4.2).

Pacientov s predchádzajúcou akinézou alebo nepohyblivých pacientov treba upozorniť, aby po injekcii Xeominu obnovovali aktivitu postupne.

Xeomin obsahuje albumín, derivát ľudskej krvi. Medzi štandardné opatrenia na zabránenie infekciám spôsobeným použitím liekov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy patrí starostlivý výber darcov, kontrola jednotlivých odberov a zdrojov plazmy na špecifické indikátory infekcie a zahrnutie účinných výrobných krokov na deaktiváciu a odstraňovanie vírusov. Napriek týmto opatreniam sa pri podávaní liekov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy nedá úplne vylúčiť možnosť prenosu infekcie. Toto sa týka aj neznámych alebo novoobjavených vírusov a ďalších patogénov. Neexistujú žiadne správy o prenose vírusov s albumínom vyrobeným podľa predpisov Európskeho liekopisu zavedenými postupmi.

Blefarospazmus

Vzhľadom na anticholinergický účinok botulínového neurotoxínu typu A sa v prípade pacientov ohrozených vývojom glaukómu s uzatvoreným uhlom musí Xeomin používať opatrne.

Aby sa zabránilo vzniku ektropia, treba sa vyhnúť podávaniu injekcií do oblasti dolných viečok. Potrebná je rázna liečba každého epitelového defektu. To môže vyžadovať ochranné kvapky, masti, mäkké bandážové kontaktné šošovky alebo uzatvorenie oka náplasťou alebo podobnými prostriedkami.

Obmedzené žmurkanie po injekcii Xeominu do kruhového svalu môže viesť k expozícii rohovky, pretrvávajúcim poruchám epitelu a ulcerácii rohovky, najmä u pacientov s poruchami kraniálneho nervu (tvárový nerv). V prípade pacientov s prechádzajúcimi operáciami očí sa musí vykonať dôkladné testovanie citlivosti rohovky.

V mäkkých tkanivách očného viečka ľahko vznikajú ekchymózy. Toto nebezpečenstvo je možné obmedziť okamžitým jemným stlačením miesta vpichu.

Kŕčové strnutie šije

Pacientov treba informovať, že injekcie Xeominu pri liečbe kŕčovitého strnutia šije môžu spôsobovať miernu až závažnú dysfágiu s rizikom aspirácie a dyspnoe. Môže byť potrebný lekársky zásah (napríklad vo forme žalúdočnej zavádzacej trubice) (pozri aj časť 4.8). Dysfágia môže trvať dva až tri týždne po injekcii, v jednom prípade však bolo hlásené trvanie až päť mesiacov. Výskyt dysfágie sa môže znížiť obmedzením dávky vstreknutej do svalu kývača hlavy na menej ako 100 U. Riziko je väčšie v prípade pacientov s menšou hmotou šíjových svalov alebo pacientov, ktorí potrebujú bilaterálne injekcie do svalov kývača hlavy. Výskyt dysfágie sa pripisuje rozšíreniu farmakologického účinku Xeominu v dôsledku rozšírenia neurotoxínu do pažerákového svalstva.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinok botulínového neurotoxínu môžu teoreticky zosilniť aminoglykozidové antibiotiká alebo iné lieky, ktoré interferujú s prenosom neuromuskulárnych vzruchov, ako sú napríklad svalové relaxanciá tubokurárinového typu.

Pri súbežnom používaní Xeominu s aminoglykozidmi alebo spektinomycínom sa preto musí postupovať mimoriadne opatrne. Pri používaní relaxancií periférnych svalov sa musí postupovať opatrne, v prípade potreby sa musí znížiť počiatočná dávka relaxancia alebo sa musí použiť látka so strednedlhodobým účinkom, ako je vekurónium alebo atrakúrium, namiesto látok s dlhšie trvajúcimi účinkami.

4-aminochinolíny môžu znižovať účinok Xeominu.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití botulínového neurotoxínu typu A u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Xeomin preto má byť užívaný počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch a ak je riziko odôvodnené potenciálnym prínosom.

Nie je známe, či sa botulínový neurotoxín typu A vylučuje do materského mlieka. Používanie Xeominu počas laktácie sa preto neodporúča.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Xeomin má malý alebo stredný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Vzhľadom na povahu liečených chorôb môže byť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje znížená. Vzhľadom na latentný začiatok účinku môžu niektoré terapeutické alebo nežiaduce účinky Xeominu taktiež narušať schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ovplyvnené osoby preto nemajú vykonávať tieto činnosti, až kým sa úplne neobnovia ich schopnosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Po injekčnom podaní botulínového neurotoxínu typu A na nesprávnom mieste sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky dočasne paralyzujúce susedné svalové skupiny. Veľké dávky môžu spôsobiť paralýzu svalov vzdialených od miesta vpichu. Nežiaduce účinky sa obvyčajne pozorujú počas prvého týždňa po liečbe a majú dočasný charakter. Môžu byť obmedzené na oblasť okolo miesta vpichu (napríklad lokálna bolesť, bolestivosť miesta vpichu a krvácanie v mieste vpichu).

Frekvencia výskytu podľa rôznych indikácií

Informácie o frekvencii výskytu nežiaducich reakcií pre jednotlivé indikácie na základe klinických skúseností sú uvedené nižšie. Kategórie frekvencií výskytu sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Blefarospazmus

V prípade Xeominu sa pozorovali nasledujúce nežiaduce reakcie:

Poruchy nervového systému

Menej časté: parestézia, bolesť hlavy

Ochorenia oka

Časté: ptóza, suché oči

Menej časté: zápal spojoviek

Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu

Menej časté: sucho v ústach

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: kožná vyrážka

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Menej časté: svalová slabosť

Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu

Menej časté: spôsobené zranenie

Okrem toho sú známe nasledujúce nežiaduce účinky a príslušné frekvencie výskytu pre porovnávacie prípravky obsahujúce bežný komplex botulotoxínu typu A použité pri klinických štúdiách s Xeominom. Tieto nežiaduce účinky sa môžu prejaviť aj v prípade Xeominu.

Poruchy nervového systému

Menej časté: závrat, paralýza tváre

Ochorenia oka

Časté: povrchový bodkovitý zápal rohovky, lagofthalmus, podráždenie oka, fotofóbia, slzenie

Menej časté: keratitída, ektropium, diplopia, entropium, poruchy zraku, rozmazané videnie

Zriedkavé: opuch očného viečka

Veľmi zriedkavé: glaukóm s uzatvoreným uhlom, ulcerácia rohovky

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: dermatitída

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Menej časté: slabosť tvárových svalov

Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania

Menej časté: únava

Kŕčovitité strnutie šije

V prípade Xeominu sa pozorovali nasledujúce nežiaduce reakcie:

Poruchy nervového systému

Menej časté: bolesť hlavy, tremor

Ochorenia oka

Menej časté: bolesť očí

Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: dysfónia

Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu

Časté: dysfágia

Menej časté: hnačka, sucho v ústach, vracanie, kolitída

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: kožné vyrážky, erytém, pruritus, zvýšené potenie

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté: svalová slabosť, bolesť chrbta

Menej časté: bolesť kostí, myalgia

Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania

Menej časté: asténia, zápal v mieste vpichu, bolestivosť miesta vpichu

Okrem toho sú známe nasledujúce nežiaduce účinky a príslušné frekvencie výskytu pre porovnávacie prípravky obsahujúce bežný komplex botulotoxínu typu A použité pri klinických štúdiách s Xeominom. Tieto nežiaduce účinky sa môžu prejaviť aj v prípade Xeominu.

Poruchy nervového systému

Časté: závrat, strata citlivosti, ospalosť

Ochorenia oka

Menej časté: diplopia, ptóza

Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: rinitída, infekcia horného respiračného traktu

Menej časté: dyspnoe, zmena hlasu

Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu

Časté: nevoľnosť, sucho v ústach

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: bolestivosť pokožky

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté: strnulosť, hypertonia

Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania

Veľmi časté: bolesti, lokálna slabosť

Časté: celková slabosť, príznaky podobné chrípke, malátnosť

Menej časté: horúčka

Liečba kľčovitého strnutia šije môže spôsobovať dysfágiu s rôznymi stupňami závažnosti a s možnosťou vdýchnutia cudzích predmetov, čo môže vyžadovať lekársky zásah. Dysfágia môže trvať dva až tri týždne po injekcii, v jednom prípade však bolo hlásené trvanie až päť mesiacov. Ukazuje sa, že dysfágia závisí od dávky. Pri klinických skúškach komplexu botulotoxínu typu A sa pozorovalo, že dysfágia sa vyskytovala menej často v prípade celkových dávok menších ako 200 U v jednej liečbe.

Všeobecné

Nasledujúce doplnkové informácie sú založené na publikáciách o bežných preparátoch obsahujúcich komplex botulotoxínu typu A.

Veľmi zriedkavo boli hlásené vedľajšie účinky súvisiace so šírením toxínu ďalej z miesta podania (značná telesná slabosť, dysfágia, aspiračná pneumónia končiaca v niektorých prípadoch smrťou) (pozri časť 4.4).

Dysfágia sa pozorovala po injekcii do iných miest, ako je krčné svalstvo.

K dispozícii sú zriedkavé správy o vedľajších účinkoch súvisiacich s kardiovaskulárnym systémom, ako je napríklad arytmia a infarkt myokardu, niektoré z nich končiace smrťou. Zostáva nejasné, či tieto prípady úmrtia boli vyvolané bežnými preparátmi obsahujúcimi komplex botulotoxínu typu A, alebo boli spôsobené už existujúcim kardiovaskulárnym ochorením.

Bol pozorovaný prípad periférnej neuropatie trvajúcej viac ako 11 týždňov u muža po podaní štyroch súborov injekcií bežného prípravku obsahujúceho komplex botulotoxínu typu A (spazmus šije a chrbta a závažná bolesť).

V prípade pacientky sa dva dni po injekcii bežného prípravku obsahujúceho komplex botulotoxínu typu A pri liečbe cervikálnej distónie vyvinula brachiálna plexopatia. Rekonvalescencia trvala päť mesiacov.

Pri použití bežných prípravkov obsahujúcich komplex botulotoxínu typu A boli popísané príznaky ako multiformný erytém, žihľavka, vyrážky podobné psoriáze, svrbenie a alergické reakcie, ich príčinná súvislosť však zostáva nejasná.

Po injekcii bežného komplexu botulotoxínu typu A sa na EMG prejavovala zvýšená triaška niektorých vzdialených svalov, ktorá nebola spojená so svalovou slabosťou ani inými typmi elektrofyziológických anomálií.

4.9 Predávkovanie

Príznaky predávkovania:

Zvýšené dávky botulínového neurotoxínu typu A môžu spôsobiť výraznú neuromuskulárnu paralýzu vzdialenú od miesta vpichu. Príznaky predávkovania sa neprejavujú ihneď po injekcii. Môže to byť celková slabosť, ptóza, diplopia, problémy s prehĺtaním a rečové problémy alebo paralýza dýchacích svalov spôsobujúca aspiračnú pneumóniu.

Opatrenia v prípadoch predávkovania:

V prípade predávkovania sa musí niekoľko dní sledovať zdravotný stav pacienta. Ak sa prejavujú príznaky intoxikácie, je nevyhnutná hospitalizácia so všeobecnou podpornou liečbou. V prípade výskytu paralýzy dýchacieho svalstva je nevyhnutná intubácia a umelé dýchanie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: svalové relaxancium, periférne pôsobiaca látka, ATC kód: M03AX01

Botulínový neurotoxín typu A blokuje cholinergický prenos na neuromuskulárnom spojení inhibíciou uvoľňovania acetylcholínu. Nervové zakončenia neuromuskulárnych spojení potom nereagujú na nervové impulzy a zabraňuje sa vylučovaniu neurotransmitera (chemická denervácia). Prenos impulzov sa obnoví vytvorením nových nervových zakončení a zakončení motorických nervov.

Mechanizmus účinku, ktorý sa uplatňuje pri pôsobení botulínového neurotoxínu typu A na cholinergické nervové zakončenia, je možné popísať trojstupňovým sekvenčným postupom, ktorý obsahuje nasledujúce kroky:

- a) naviazanie na cholinergické nervové zakončenia,
- b) vstup alebo preniknutie do nervového zakončenia a
- c) inhibícia uvoľňovania acetylcholínu vnútrobunkovou otravou vnútri nervového zakončenia.

Ťažký reťazec botulínového neurotoxínu typu A sa viaže s výnimočnou selektivosťou a s výnimočnou afinitou k receptorom, ktoré sa nachádzajú len na cholinergických zakončeniach. Po preniknutí neurotoxínu začne ľahký reťazec veľmi špecificky štiepiť cieľovú bielkovinu (SNAP 25), ktorá je nevyhnutná na uvoľňovanie acetylcholínu.

Rekonvalescencia po injekcii obyčajne trvá 3 až 4 mesiace. V tom čase sa vyvinú nové nervové zakončenia a opäť sa spoja so zakončeniami motorického nervu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

a) Všeobecné vlastnosti liečiva:

Klasické štúdie kinetiky a distribúcie sa v prípade botulínového neurotoxínu typu A nedajú vykonať, pretože liečivo sa aplikuje vo veľmi malých množstvách (pikogramy v jednej injekcii) a viaže sa veľmi rýchlo a ireverzibilne na cholinergické nervové zakončenia.

Natívny botulotoxín je komplex s vysokou molekulárnou hmotnosťou, ktorý okrem neurotoxínu (150 kD) obsahuje ďalšie netoxické bielkoviny, ako napríklad hemaglutiníny a bielkoviny nehemaglutinínového typu. Xeomin obsahuje na rozdiel od bežných prípravkov obsahujúcich komplex botulotoxínu typu A čistý neurotoxín (150 kD), pretože neobsahuje komplexotvorné bielkoviny.

Ukázalo sa, že tak ako mnohé iné bielkoviny tejto veľkosti, aj botulínový neurotoxín typu A po intramuskulárnej injekcii podlieha retrográdnemu axonálnemu prenosu. Retrográdný transsynaptický prenos aktívneho botulínového neurotoxínu typu A do centrálného nervového systému však nebol zistený.

Botulínový neurotoxín typu A viazaný na receptor je prenášaný endocytózou do nervového zakončenia pred dosiahnutím cieľa (bielkoviny SNAP 25) a napokon bude v bunke podliehať degradácii. Voľne cirkulujúce molekuly botulínového neurotoxínu typu A, ktoré nie sú viazané na receptory presynaptických cholinergických nervových zakončení, budú fagocytované alebo pinocytované a degradované ako všetky iné voľne cirkulujúce bielkoviny.

b) Distribúcia liečiva v tele pacientov:

Farmakokinetické štúdie Xeominu u ľudí sa nevykonávali z dôvodov uvedených vyššie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neklinické údaje na základe obvyklých štúdií kardiovaskulárnej bezpečnostnej farmakológie neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Údaje získané v štúdiách toxicity po opakovanom podaní Xeominu sa týkali hlavne jeho farmakodynamického účinku.

Nezistil sa žiaden dôkaz lokálnej neznášanlivosti. Štúdie reprodukčnej toxicity Xeominu vykonané na zajacoch nepreukázali žiadne nežiaduce účinky na plodnosť samcov a samic ani priame účinky na embryofetálny vývoj. Avšak podávanie Xeominu v týždňových alebo

dvojťždňových intervaloch v dávkach vykazujúcich jednoznačnú materskú toxicitu zvyšovalo počet potratov v štúdiu prenatálnej toxicity na zajacoch. Nepretržitá systémová expozícia samíc počas (neznámej) citlivej fázy organogenézy ako podmienka vyvolania teratogénnych účinkov nie je nevyhnutne predpokladom.

Neboli vykonané žiadne štúdie genotoxicity, karcinogenosti ani štúdie prenatálneho a postnatálneho vývoja so Xeominom.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Ľudský albumín
Sacharóza

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka: 3 roky

Rekonštituovaný roztok: Bolo preukázané, že používaný roztok je chemicky a fyzikálne stabilný 24 hodín pri teplote 2°C až 8°C. Z mikrobiologického hľadiska sa produkt musí použiť okamžite.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neotvorená injekčná liekovka: Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25°C.
Podmienky na uchovávanie rekonštituovaného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka (typ 1, sklenená) s gumenou zátkou (brómbutylová guma) a tesnením zabezpečeným proti porušeniu (hliník) v baleniach obsahujúcich 1 (jednokusové balenie), 2, 3 alebo 6 injekčných liekoviek (viackusové balenia). K dispozícii je aj klinické balenie so 6 injekčnými liekovkami.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Xeomin sa rekonštituuje pred použitím pomocou čerstvého sterilného injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Rekonštitúcia a riedenie sa majú vykonávať podľa zásad dobrej praxe, najmä čo sa týka asepsie.

Je dobrou praxou používať pri rekonštitúcii injekčnej liekovky a príprave injekčnej striekačky papierové utierky s plastovým povrchom na zachytenie rozliatej kvapaliny. Príslušné množstvo rozpúšťadla (pozrite si tabuľku s údajmi o riedení) sa natiahne do injekčnej striekačky. Pred zavedením ihly sa odkrytá časť gumovej zátky injekčnej liekovky vyčistí alkoholom (70 %). Rozpúšťadlo sa musí pomaly vstrekať do injekčnej liekovky. Ak sa rozpúšťadlo nevtiahne do injekčnej liekovky podtlakom, injekčná liekovka sa musí zlikvidovať. Rekonštituovaný Xeomin tvorí čirý, bezfarebný roztok bez pevných častíc.

Xeomin sa nesmie použiť, ak rekonštituovaný roztok (pripravený podľa postupu uvedeného vyššie) vyzerá zakalený alebo obsahuje vločky alebo pevné častice.

Odporúčané riedenia sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

Pridávané rozpúšťadlo (injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %))	Výsledná dávka (jednotky na 0,1 ml)
0,5 ml	20,0 U
1,0 ml	10,0 U
2,0 ml	5,0 U
4,0 ml	2,5 U
8,0 ml	1,25 U

Každý injekčný roztok, ktorý bol uchovávaný dlhšie ako 24 hodín, ako aj každý nepoužitý injekčný roztok sa musí zlikvidovať.

Kvôli bezpečnej likvidácii sa nepoužité injekčné liekovky musia rekonštituovať s malým množstvom vody a potom sterilizovať v autokláve. Všetky použité injekčné liekovky, injekčné striekačky a rozliaty obsah je nutné sterilizovať v autokláve a zvyšky Xeominu sa musia deaktivovať pomocou zriedeného roztoku hydroxidu sodného (0,1 N NaOH).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt nad Mohanom
Nemecko
Telefón: +49-69/15 03-1
Fax: +49-69/15 03-200

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[To be completed nationally]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

[To be completed nationally]

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

[To be completed nationally]

VONKAJŠÍ A VNÚTORNÝ OBAL

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA PRE SAMOSTATNÉ BALENIE (1 INJEKČNÁ LIEKOVKA)

1. NÁZOV LIEKU

Xeomin, 100 LD₅₀ jednotiek, prášok na injekčný roztok
Neurotoxín Clostridium Botulinum typu A (150 kD), bez komplexotvorných bielkovín

2. LIEČIVO

1 injekčná liekovka obsahuje 100 LD₅₀ jednotiek neurotoxínu Clostridium Botulinum typu A (150 kD), bez komplexotvorných bielkovín

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Ľudský albumín, sacharóza

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOBY A CESTY PODANIA

Na intramuskulárne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: MM/RRRR

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Po rekonštitúcii: liek sa môže uchovávať maximálne 24 hodín pri teplote 2°C až 8°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Kvôli bezpečnej likvidácii sa nepoužité injekčné liekovky musia rekonštituovať s malým množstvom vody a potom sterilizovať pod vysokým tlakom. Všetky použité injekčné liekovky, injekčné striekačky a rozliaty obsah je nutné sterilizovať v autokláve a zvyšky Xeominu sa musia deaktivovať pomocou zriedeného roztoku hydroxidu sodného (0,1 N NaOH).

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

[To be completed nationally]

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[To be completed nationally]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[To be completed nationally]

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEA PRE 1 INJEKČNÚ LIEKOVKU, KTORÁ JE ČASŤOU/ZLOŽKOU MULTIBALENIA S 2, 3 a 6 INJEKČNÝMI LIEKOVKAMI

1. NÁZOV LIEKU

Xeomin, 100 LD₅₀ jednotiek, prášok na injekčný roztok
Neurotoxín Clostridium Botulinum typu A (150 kD), bez komplexotvorných bielkovín

2. LIEČIVO

1 injekčná liekovka obsahuje 100 LD₅₀ jednotiek neurotoxínu Clostridium Botulinum typu A (150 kD), bez komplexotvorných bielkovín

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Ľudský albumín, sacharóza

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOBY A CESTY PODANIA

Na intramuskulárne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP: MM/RRRR

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE
--

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Po rekonštitúcii: liek sa môže uchovávať maximálne 24 hodín pri teplote 2°C až 8°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ
--

Kvôli bezpečnej likvidácii sa nepoužité injekčné liekovky musia rekonštituovať s malým množstvom vody a potom sterilizovať pod vysokým tlakom. Všetky použité injekčné liekovky, injekčné striekačky a rozliaty obsah je nutné sterilizovať v autokláve a zvyšky Xeominu sa musia deaktivovať pomocou zriedeného roztoku hydroxidu sodného (0,1 N NaOH).

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

[To be completed nationally]

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[To be completed nationally]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[To be completed nationally]

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**ŠKATULEA PRE 1 INJEKČNÚ LIEKOVKU, KTORÁ JE ČASŤOU/ZLOŽKOU
KLINICKÉHO BALENIA SO 6 INJEKČNÝMI LIEKOVKAMI**

1. NÁZOV LIEKU

Xeomin, 100 LD₅₀ jednotiek, prášok na injekčný roztok
Neurotoxín Clostridium Botulinum typu A (150 kD), bez komplexotvorných bielkovín

2. LIEČIVO

1 injekčná liekovka obsahuje 100 LD₅₀ jednotiek neurotoxínu Clostridium Botulinum typu A (150 kD), bez komplexotvorných bielkovín

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Ľudský albumín, sacharóza

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOBY A CESTY PODANIA

Na intramuskulárne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO
DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: MM/RRRR

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE
--

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Po rekonštitúcii: liek sa môže uchovávať maximálne 24 hodín pri teplote 2°C až 8°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Kvôli bezpečnej likvidácii sa nepoužité injekčné liekovky musia rekonštituovať s malým množstvom vody a potom sterilizovať pod vysokým tlakom. Všetky použité injekčné liekovky, injekčné striekačky a rozliaty obsah je nutné sterilizovať v autokláve a zvyšky Xeominu sa musia deaktivovať pomocou zriedeného roztoku hydroxidu sodného (0,1 N NaOH).

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

[To be completed nationally]

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[To be completed nationally]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[To be completed nationally]

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEA PRE MULTIBALENIE S 2, 3 a 6 INJEKČNÝMI LIEKOVKAMI

1. NÁZOV LIEKU

Xeomin, 100 LD₅₀ jednotiek, prášok na injekčný roztok
Neurotoxín Clostridium Botulinum typu A (150 kD), bez komplexotvorných bielkovín

2. LIEČIVO

1 injekčná liekovka obsahuje 100 LD₅₀ jednotiek neurotoxínu Clostridium Botulinum typu A (150 kD), bez komplexotvorných bielkovín

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Ľudský albumín, sacharóza

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok
2 injekčné liekovky
3 injekčné liekovky
6 injekčných liekoviek

5. SPÔSOBY A CESTY PODANIA

Na intramuskulárne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHL'ADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohl'adu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: MM/RRRR

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE
--

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Po rekonštitúcii: liek sa môže uchovávať maximálne 24 hodín pri teplote 2°C až 8°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Kvôli bezpečnej likvidácii sa nepoužité injekčné liekovky musia rekonštituovať s malým množstvom vody a potom sterilizovať pod vysokým tlakom. Všetky použité injekčné liekovky, injekčné striekačky a rozliaty obsah je nutné sterilizovať v autokláve a zvyšky Xeominu sa musia deaktivovať pomocou zriedeného roztoku hydroxidu sodného (0,1 N NaOH).

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

[To be completed nationally]

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[To be completed nationally]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[To be completed nationally]

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA PRE KLINICKÉ BALENIE SO 6 INJEKČNÝMI LIEKOVKAMI

1. NÁZOV LIEKU

Xeomin, 100 LD₅₀ jednotiek, prášok na injekčný roztok
Neurotoxín Clostridium Botulinum typu A (150 kD), bez komplexotvorných bielkovín

2. LIEČIVO

1 injekčná liekovka obsahuje 100 LD₅₀ jednotiek neurotoxínu Clostridium Botulinum typu A (150 kD), bez komplexotvorných bielkovín

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ľudský albumín, sacharóza

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok
6 injekčných liekoviek
Klinické balenie. Len na použitie v nemocniciach

5. SPÔSOBY A CESTY PODANIA

Na intramuskulárne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: MM/RRRR

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE
--

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Po rekonštitúcii: liek sa môže uchovávať maximálne 24 hodín pri teplote 2°C až 8°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ
--

Kvôli bezpečnej likvidácii sa nepoužité injekčné liekovky musia rekonštituovať s malým množstvom vody a potom sterilizovať pod vysokým tlakom. Všetky použité injekčné liekovky, injekčné striekačky a rozliaty obsah je nutné sterilizovať v autokláve a zvyšky Xeominu sa musia deaktivovať pomocou zriedeného roztoku hydroxidu sodného (0,1 N NaOH).

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

[To be completed nationally]

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[To be completed nationally]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[To be completed nationally]

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODANIA

Xeomin, 100 LD₅₀ jednotiek, prášok na injekčný roztok
Neurotoxín Clostridium Botulinum typu A (150 kD), bez komplexotvorných bielkovín

Na intramuskulárne použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: MM/RRRR

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

100 LD₅₀ jednotiek

6. INÉ

PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Xeomin, 100 LD₅₀ jednotiek, prášok na injekčný roztok

Neurotoxín Clostridium Botulinum typu A (150 kD), bez komplexotvorných bielkovín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Xeomin a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete Xeomin
3. Ako používať Xeomin
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Xeomin
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE XEOMIN A NA ČO SA POUŽÍVA

Xeomin je liek, ktorý uvoľňuje svalstvo.

Xeomin sa používa na liečbu nasledujúcich stavov u dospelých pacientov:

- krčový sťah očnému viečka (blefarospasmus)
- strnutie šije (krčové strnutie šije).

2. SKÔR AKO POUŽIJETE XEOMIN

Nepoužívajte Xeomin

- keď ste alergický (precitlivený) na neurotoxín Botulinum typu A alebo na niektorú z ďalších zložiek Xeominu (pozri časť 6 „Ďalšie informácie“),
- keď trpíte celkovými poruchami svalovej aktivity (napríklad myasténia gravis, Lambertov-Eatonov syndróm),
- v prípade výskytu infekcie v mieste vpichu.

Buďte zvlášť opatrný pri používaní Xeominu

Oznámte svojmu lekárovi:

- keď trpíte akýmkoľvek typom poruchy krvácania,
- keď dostávate látky, ktoré zabraňujú zrážaniu krvi (antikoagulačná liečba),
- keď trpíte výraznou slabosťou alebo zmenšeným svalovým objemom svalu, do ktorého dostanete injekciu,
- keď trpíte ochorením nazývaným amyotrofická laterálna skleróza. Toto ochorenie spôsobuje úbytok svalového tkaniva.
- keď trpíte akýmkoľvek ochorením, ktoré naruša interakciu medzi nervami a kostrovým svalstvom (periférna neuromuskulárna dysfunkcia),
- keď máte alebo ste mali problémy s prehĺtaním.

V prípade opakovaných injekcií Xeominu sa terapeutický účinok tohto lieku môže líšiť. Možné dôvody zvýšenia alebo zníženia účinku sú nasledujúce:

- rôzne techniky prípravy lieku lekárom,
- rôzne intervaly liečby,
- injekcie do iného svalu,
- nepatrná odlišná účinnosť liečiva Xeominu,
- nereagovanie na liečbu alebo zlyhanie liečby počas liečebného cyklu.

Ak ste dlhšiu dobu viedli neaktívny životný štýl, po injekcii Xeominu sa má začať s aktivitami postupne.

Ak sa vyskytnú problémy s prehĺtaním, poruchy reči alebo dýchania, vyhľadajte lekársku pohotovostnú službu alebo požiadajte príbuzných, aby tak urobili (pozri časť 4).

Používanie Xeominu u detí a mladistvých sa zatiaľ neskúmalo, a preto sa neodporúča.

Kľúčový sťah očnému viečka (blefarospasmus)

Pred každou liečbou informujte svojho lekára, ak:

- ste podstúpili operáciu očí. Váš lekár podnikne ďalšie preventívne opatrenia.
- ste ohrozený rozvojom ochorenia s názvom glaukóm s uzatvoreným uhlom. Toto ochorenie môže spôsobovať zvýšenie vnútroočného tlaku a môže spôsobovať poškodenie zrakového nervu. Váš lekár bude vedieť, či u Vás existuje toto riziko.

Počas liečby sa v mäkkých tkanivách očnému viečka môžu vyskytovať malé bodové krvácania. Váš lekár môže obmedziť ich výskyt okamžitým jemným stlačením miesta vpichu.

Po injekčnom podaní Xeominu do očnému svalu môže dôjsť k zníženiu frekvencie žmurkania. To môže viesť k nadmernej expozícii prehládnej prednej časti oka (rohovka). Táto expozícia môže viesť k poškodeniu povrchu a zápalu (ulcerácia rohovky). K tomu môže dochádzať častejšie, ak trpíte poruchami tvárových nervov.

Strnutie šije (krčovité strnutie šije)

Po injekcii sa môžu rozvinúť mierne až závažné problémy s prehĺtaním. To môže viesť k problémom s dýchaním a môžete mať vyššie riziko vdýchnutia cudzích látok alebo tekutín. Cudzie látky v pľúcach môžu spôsobovať zápal alebo infekciu (pneumónia). Váš lekár Vám v prípade potreby poskytne špeciálne lieky (napríklad vo forme umelej výživy).

Problémy s prehĺtaním môžu trvať dva až tri týždne po injekcii, u jedného pacienta bolo pozorované trvanie až päť mesiacov.

Používanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Účinok Xeominu môžu teoreticky zvýšiť:

- aminoglykozidové antibiotiká,
- lieky, ktoré narúšajú prenos impulzu z nervu do svalu, ako sú napríklad svalové relaxanciá tubokurarínového typu, ktoré oslabujú svalstvo.

Pri súbežnom používaní Xeominu s aminoglykozidmi alebo spektinomycínom sa preto musí postupovať mimoriadne opatrne. Toto platí aj pre lieky, ktoré oslabujú svalstvo. Váš lekár môže znížiť počiatočnú dávku relaxancia alebo použiť látku so strednedlhodobým účinkom namiesto látok s dlhodobým účinkom.

Účinok Xeominu môžu teoreticky oslabiť:

- niektoré lieky proti malárii a reumatizmu (4-aminochinolíny).

Tehotenstvo a dojčenie

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Počas tehotenstva sa Xeomin nemá používať, pokiaľ Váš lekár nedokáže rozhodnúť, či je jeho použitie jednoznačne nevyhnutné a či je riziko odôvodnené možným prínosom.

Nie je známe, či sa liečivo Xeominu vylučuje do materského mlieka. Používanie Xeominu u dojčiacich žien sa preto neodporúča.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Povaha choroby, ktorú si liečite, môže znižovať Vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Niektoré terapeutické alebo vedľajšie účinky Xeominu môžu taktiež narúšať schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Preto nesmiete viesť vozidlá a obsluhovať stroje, kým sa úplne neobnovia Vaše schopnosti.

3. AKO POUŽÍVAŤ XEOMIN

Xeomin môžu používať len zdravotnícki pracovníci so skúsenosťami s podávaním botulotoxínu.

Rozpustený Xeomin je určený na injekčné podávanie do svalov.

Optimálne dávkovanie a počet miest vpichu na liečenom svalu Vám zvolí individuálne Váš lekár. Výsledky počiatočnej liečby s Xeominom sa musia vyhodnotiť a môžu viesť k úprave dávkovania, až kým sa nedosiahne požadovaný terapeutický účinok.

Ak máte dojem, že účinok Xeominu je príliš silný alebo príliš slabý, oznámte to svojmu lekárovi. Ak sa neprejavuje žiaden terapeutický účinok, majú sa zvážiť alternatívne možnosti liečby.

Po liečbe s botulotoxínovými prípravkami typu A sa môžu vyvinúť vo Vašom tele protilátky. Protilátky môžu znižovať terapeutickú účinnosť lieku.

Krčový sťah očného viečka (blefarospasmus)

Prvý nástup účinkov sa obvyčajne pozoruje do štyroch dní od injekcie. Účinok každej liečby všeobecne trvá približne 3 – 4 mesiace, môže však trvať aj výrazne dlhšie alebo kratšie. Liečba sa môže v prípade potreby zopakovať.

Častejšou liečbou ako každé tri mesiace sa obvyčajne nezíska žiaden ďalší prínos.

Strnutie šije (krčovité strnutie šije)

Prvý nástup účinkov sa obvyčajne pozoruje do siedmich dní od injekcie. Účinok každej liečby všeobecne trvá približne 3 – 4 mesiace, môže však trvať aj výrazne dlhšie alebo kratšie. Interval medzi jednotlivými liečbami má byť aspoň 10 týždňov.

Ak užijete viac Xeominu ako máte

Príznaky predávkovania

Príznaky predávkovania sa neprejavujú ihneď po injekcii. Môže to byť celková slabosť, ovisnutie očného viečka, dvojité videnie, problémy s prehĺtaním a rečové problémy a zápal pľúc.

Opatrenia v prípadoch predávkovania

Ak pociťujete príznaky predávkovania, ihneď vyhľadajte lekársku pohotovostnú službu alebo požiadajte príbuzných, aby tak urobili, a nechajte sa hospitalizovať v nemocnici. Môže byť potrebný lekársky dohľad trvajúci až niekoľko dní a umelé dýchanie.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Xeomin môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Po injekčnom podaní Xeominu na nesprávnom mieste sa môžu vyskytnúť vedľajšie účinky dočasne paralyzujúce susedné svalové skupiny. Veľké dávky môžu spôsobiť paralýzu svalov vzdialených od miesta vpichu. Vedľajšie účinky sa obyčajne pozorujú počas prvého týždňa po liečbe a majú dočasný charakter. Môžu byť obmedzené na oblasť okolo miesta vpichu (napríklad lokálna bolesť, bolestivosť miesta vpichu a krvácanie v mieste vpichu).

Ak sa vyskytnú problémy s prehĺtaním, poruchy reči alebo dýchania, ihneď vyhľadajte lekársku pohotovostnú službu alebo požiadať príbuzných, aby tak urobili.

Tak ako všetky lieky, aj Xeomin môže spôsobovať alergické reakcie. Alergická reakcia môže spôsobovať niektorý z nasledujúcich príznakov:

- problémy s dýchaním,
- opuchnutie rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla.

Ak sa u vás vyskytnú niektoré z nasledujúcich príznakov, okamžite to oznámte svojmu lekárovi alebo navštívte ambulanciu v najbližšej nemocnici.

Pri kategorizácii vedľajších účinkov sa používajú nasledujúce pravdepodobnosti a vyhradené frekvencie výskytu vedľajších účinkov:

<i>veľmi časté</i>	viac než 1 z 10 liečených ľudí
<i>časté</i>	menej než 1 z 10, ale viac než 1 zo 100 liečených ľudí
<i>menej časté</i>	menej než 1 zo 100, ale viac než 1 z 1 000 liečených ľudí
<i>zriedkavé</i>	menej než 1 z 1 000, ale viac než 1 z 10 000 liečených ľudí
<i>veľmi zriedkavé</i>	menej než 1 z 10 000 liečených ľudí vrátane ojedinelých prípadov

Krčový sťah očného viečka (blefarospasmus)

V prípade Xeominu sa pozorovali nasledujúce vedľajšie účinky:

Časté: ovisnutie očného viečka (ptóza), suché oči

Menej časté: svalová slabosť, trpnutie končatín (parestézia), bolesť hlavy, zápal spojoviek (konjunktivitída), sucho v ústach, kožné vyrážky, spôsobené zranenie

Okrem toho sú známe nasledujúce vedľajšie účinky pre porovnávacie prípravky obsahujúce bežný komplex botulotoxínu typu A použité pri klinických štúdiách s Xeominom. Tieto vedľajšie účinky sa môžu prejaviť aj v prípade Xeominu:

Časté: zvláštna forma zápalu rohovky (povrchový bodkovitý zápal rohovky), neschopnosť zatvoriť oko (lagofthalmus), podráždenie oka, svetloplachosť (fotofóbia), slzenie (lakrimácia)

Menej časté: paralýza tváre, slabosť tvárových svalov, zápal rohovky (keratitída), vydutie viečka (ektropium), dvojité videnie (diplopia), preliačenie viečka (entropium), poruchy zraku, rozmazané videnie, závrat, zápalová reakcia pokožky (dermatitída), únava

Zriedkavé: opuch očného viečka

Veľmi zriedkavé: ochorenie očného nervu obyčajne súvisiace so zvýšeným vnútroočným tlakom (glaukóm s uzatvoreným uhlom), ulcerácia rohovky

Strnutie šije (krčovité strnutie šije)

V prípade Xeominu sa pozorovali nasledujúce vedľajšie účinky:

Časté: problémy s prehĺtaním (dysfágia), svalová slabosť, bolesť chrbta

Menej časté: poruchy reči (dysfónia), slabosť (asténia), bolesť svalov (myalgia), bolesť hlavy, trasenie (tremor), bolesť očí, hnačka, sucho v ústach, vracanie, zápal hrubého čreva (kolitída), kožné vyrážky, sčervenanie pokožky (erytém), svrbenie (pruritus), zvýšené potenie, bolesti kostí, zápal v mieste vpichu, bolestivosť miesta vpichu

Okrem toho sú známe nasledujúce vedľajšie účinky pre porovnávacie prípravky obsahujúce bežný komplex botulotoxínu typu A použité pri klinických štúdiách s Xeominom. Tieto vedľajšie účinky sa môžu prejaviť aj v prípade Xeominu:

Veľmi časté: bolesť, lokálna slabosť

Časté: celková slabosť, príznaky podobné chrípke, malátnosť, závrat, strata citlivosti, ospalosť (driemoty), zápal nosnej sliznice (rinitída), infekcia horných dýchacích ciest, nevoľnosť, sucho v ústach, bolestivosť pokožky, strnulosť, zvýšené svalové napätie (hypertonie)

Menej časté: problémy s dýchaním (dyspnoe), dvojité videnie (diplopia), ovisnutie očnému viečka (ptóza), zmena hlasu, horúčka

Liečba strnutia šije môže spôsobovať problémy s prehĺtaním s rôznymi stupňami závažnosti. To môže viesť k vdýchnutiu cudzích predmetov, čo môže vyžadovať lekársky zásah. Problémy s prehĺtaním môžu trvať dva až tri týždne po injekcii, v jednom prípade však bolo hlásené trvanie až päť mesiacov. Ukazuje sa, že problémy s prehĺtaním závisia od dávky. Pri klinických štúdiách komplexu botulotoxínu typu A sa pozorovalo, že problémy s prehĺtaním sa vyskytovali menej často v prípade nízkych dávok.

Všeobecné

Nasledujúce doplnkové informácie sú založené na publikáciách o bežných preparátoch obsahujúcich komplex botulotoxínu typu A.

Veľmi zriedkavo boli hlásené vedľajšie účinky súvisiace so šírením toxínu ďalej z miesta podania (značná svalová slabosť, problémy s prehĺtaním, infekcia alebo zápal pľúc z dôvodu vdýchnutia cudzích látok (aspiračná pneumónia) končiacie v niektorých prípadoch smrťou).

K dispozícii sú zriedkavé správy o vedľajších účinkoch súvisiacich so srdcovocievny systémom, ako je napríklad nepravidelný srdcový rytmus (arytmia) a infarkt myokardu, niektoré z nich končiacie smrťou. Zostáva nejasné, či tieto prípady úmrtia boli vyvolané bežnými preparátmi obsahujúcimi komplex botulotoxínu typu A, alebo boli spôsobené už existujúcim srdcovocievny ochorením.

Získané boli zriedkavé správy o závažných alergických (anafylaktických) reakciách po injekcii bežného prípravku obsahujúceho komplex botulotoxínu typu A.

Bol pozorovaný prípad periférnej neuropatie trvajúcej viac ako 11 týždňov u muža po podaní štyroch súborov injekcií bežného prípravku obsahujúceho komplex botulotoxínu typu A (na liečbu strnutej šije a chrbta a závažnej bolesti).

V prípade pacientky sa dva dni po injekcii bežného prípravku obsahujúceho komplex botulotoxínu typu A pri liečbe strnutej šije vyvinula nervová lézia postihujúca rameno (brachiálna plexopatia). Zotavenie trvalo päť mesiacov.

Pri použití bežných prípravkov obsahujúcich komplex botulotoxínu typu A boli popísané rôzne formy kožných vyrážok (multiformný erytém, žihľavka, vyrážky podobné psoriáze), svrbenie a alergické reakcie, ich príčinná súvislosť však zostáva nejasná.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ XEOMIN

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Xeomin po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a štítku na injekčnej liekovke za označením „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Neotvorená injekčná liekovka: Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Rekonštituovaný roztok: Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C).

Váš lekár rekonštituuje liek pred jeho použitím s fyziologickým roztokom. Tento rekonštituovaný roztok sa môže uchovávať maximálne 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C. Liek sa má však použiť ihneď.

Váš lekár nesmie použiť Xeomin, ak má injekčná liekovka rekonštituovaná podľa pokynov zakalený vzhľad alebo obsahuje napr. vločky alebo pevné častice.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Xeomin obsahuje

- Liečivo je neurotoxín Clostridium Botulinum typu A (150 kD), bez komplexotvorných bielkovín.

1 injekčná liekovka obsahuje 100 LD₅₀ jednotiek neurotoxínu Clostridium Botulinum typu A (150 kD), bez komplexotvorných bielkovín. Jedna LD₅₀ jednotka zodpovedá strednej letálnej dávke (LD₅₀), keď sa rekonštituovaný liek podá injekčne intraperitoneálne myši za definovaných podmienok. Vzhľadom na rozdiely pri určení dávky LD₅₀ sú tieto jednotky špecifické pre Xeomin a nedajú sa použiť pre iné botulotoxínové prípravky.

- Ďalšie zložky sú: ľudský albumín, sacharóza

Ako vyzerá Xeomin a obsah balenia

Xeomin sa dodáva ako prášok na injekčný roztok. Prášok je biely.

Xeomin tvorí po rozpustení číry a bezfarebný roztok bez pevných častíc.

Veľkosti balení: 1 (jednokusové balenie), 2, 3 alebo 6 injekčných liekoviek (viackusové balenia).

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt nad Mohanom
Nemecko
Telefón: +49-69/15 03-1
Fax: +49-69/15 03-200

Výrobca

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt nad Mohanom
Nemecko
Telefón: +49-69/15 03-1
Fax: +49-69/15 03-200

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov:

Dávka Xeominu sa môže znížiť alebo zvýšiť podaním injekcie s väčším alebo menším objemom. Čím je menší objem injekcie, tým je menší pocit tlaku a dochádza k menšiemu rozšíreniu botulínového neurotoxínu typu A v svalu, do ktorého bola vpichnutá injekcia. Toto je výhodou pri znižovaní účinku v susedných svaloch pri podávaní injekcie do malých svalových skupín.

Xeomin sa rekonšituje pred použitím pomocou čerstvého sterilného injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Je dobrou praxou používať pri rekonštitúcii injekčnej liekovky a príprave injekčnej striekačky papierové utierky s plastovým povrchom na zachytenie rozliatej kvapaliny. Príslušné množstvo rozpúšťadla (pozrite si tabuľku s údajmi o riedení) sa natiahne do injekčnej striekačky. Pred zavedením ihly sa odkrytá časť gumovej zátky injekčnej liekovky vyčistí alkoholom (70 %). Rozpúšťadlo sa musí pomaly vstrekať do injekčnej liekovky. Ak sa rozpúšťadlo nevtiahne do injekčnej liekovky podtlakom, injekčná liekovka sa musí zlikvidovať. Rekonštituovaný Xeomin tvorí číry, bezfarebný roztok bez pevných častíc.

Odporúčané riedenia sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

Pridávané rozpúšťadlo (injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %))	Výsledná dávka (jednotky na 0,1 ml)
0,5 ml	20,0 U
1,0 ml	10,0 U
2,0 ml	5,0 U
4,0 ml	2,5 U
8,0 ml	1,25 U

Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Každý injekčný roztok, ktorý bol uchovávaný dlhšie ako 24 hodín, ako aj každý nepoužitý injekčný roztok sa musí zlikvidovať.

Kvôli bezpečnej likvidácii sa obsah všetkých nepoužitých injekčných liekoviek má zriediť s malým množstvom vody a potom sterilizovať pod vysokým tlakom (v autokláve). Všetky použité injekčné liekovky, injekčné striekačky, rozliaty obsah a podobne sa musia sterilizovať pod vysokým tlakom a všetky zvyšky Xeominu sa musia deaktivovať pomocou zriedeného roztoku hydroxidu sodného (0,1 N NaOH).