

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE
ZDRAVILA, PREDLAGATELJEV, IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM V DRŽAVAH ČLANICAH**

Država članica	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Predlagatelj	Izmišljeno ime	Jakost	Farmacevtska oblika	Pot uporabe zdravila	vsebina (koncentracija)
Danska	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Nemčija		Xeomin	100 enot LD ₅₀	prašek za raztopino za injiciranje	za intramuskularno uporabo	
Nemčija	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Nemčija		Xeomin	100 enot LD ₅₀	prašek za raztopino za injiciranje	za intramuskularno uporabo	
Švedska	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Nemčija		Xeomin	100 enot LD ₅₀	prašek za raztopino za injiciranje	za intramuskularno uporabo	
Avstrija		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Nemčija	Xeomin	100 enot LD ₅₀	prašek za raztopino za injiciranje	za intramuskularno uporabo	
Finska		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Nemčija	Xeomin	100 enot LD ₅₀	prašek za raztopino za injiciranje	za intramuskularno uporabo	
Francija		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Nemčija	Xeomin	100 enot LD ₅₀	prašek za raztopino za injiciranje	za intramuskularno uporabo	
Italija		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Nemčija	Xeomin	100 enot LD ₅₀	prašek za raztopino za injiciranje	za intramuskularno uporabo	
Luksemburg		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Nemčija	Xeomin	100 enot LD ₅₀	prašek za raztopino za injiciranje	za intramuskularno uporabo	
Norveška		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Nemčija	Xeomin	100 enot LD ₅₀	prašek za raztopino za injiciranje	za intramuskularno uporabo	
Poljska		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main	Xeomin	100 enot LD ₅₀	prašek za raztopino za injiciranje	za intramuskularno uporabo	

Portugalska	Nemčija Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main	Xeomin	100 enot LD ₅₀	prašek za raztopino za injiciranje	za intramuskularno uporabo
Španija	Nemčija Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main	Xeomin	100 enot LD ₅₀	prašek za raztopino za injiciranje	za intramuskularno uporabo
Velika Britanija	Nemčija Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main	Xeomin	100 enot LD ₅₀	prašek za raztopino za injiciranje	za intramuskularno uporabo

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA(OV)
GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODILA ZA
UPORABO, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA XEOMIN (glejte Dodatek I)

- Vidiki kakovosti

Z vidika kakovosti je zdravilo Xeomin visoko prečiščeno ter se od zdravilne učinkovine v zdravilih Botox® in Dysport® loči po tem, da ne vsebuje kompleksirajočih beljakovin (hemaglutininov).

Vidiki kakovosti niso bili predmet nesoglasij med postopkom medsebojnega priznavanja.

- Vidiki učinkovitosti

Klinični razvojni program je sestavljalo 5 študij, navedenih v naslednji tabeli:

Tabela 1: Seznam kliničnih študij

Preizkušanje Države	Faza, populacija, načrt	Način zdravljenja v študiji	Primarna končna točka
ZAKLJUČENE ŠTUDIJE			
BTC-9901 Nemčija	Faza 1 14 zdravih moških prostovoljcev Odprta študija, v okviru primerjave načinov zdravljenja	4 e zdravila Xeomin in Botox intramuskularno	Sprememba maksimalne amplitude CMAP
MRZ-0113 Nemčija	Faza 1b 32 zdravih moških prostovoljcev Dvojno slepa, v okviru primerjave načinov zdravljenja, pri čemer so preučevali razmerje med odmerkom in odzivom, sistemsko difuzijo in trajanje učinka	2, 4, 16, ali 32 e zdravila Xeomin in Botox intramuskularno	Zmanjšanje CMAP v 4. tednu Spremljanje v trajanju 52 tednov
BTC-9801 Nemčija	Faza 2 za določitev odmerka 53 bolnikov s cervikalno distonijo z rotacijo glave Odprto, randomizirano preizkušanje s primerjalno učinkovino	Xeomin: 10/20 e, 20/40 e, 30/60 e Botox 30/60 e intramuskularno	Sprememba maksimalne amplitude CMAP po 2 tednih
MRZ-0013 Evropa in Izrael	Faza 3 466 bolnikov s cervikalno distonijo Dvojno slepo, randomizirano, aktivno kontrolirano (Botox) vzporedno preizkušanje	70-300 e zdravila Xeomin ali Botox intramuskularno	Sprememba rezultata TWSTRS-Severity po 4 tednih
MRZ-0003 Evropa in Izrael	Faza 3 466 bolnikov z blefarospazmom Dvojno slepo, randomizirano, aktivno kontrolirano (Botox) vzporedno preizkušanje	Do 70 e zdravila Xeomin ali Botox intramuskularno	Sprememba skupnega rezultata JRS po 3 tednih

TWSTRS: Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (lestvica za oceno spazmičnega tortikolisa Toronto Western)

JRS: Jankovic Rating Scale (ocenjevalna lestvica po Jankovicu)

CMAP: Compound muscle action potential (amplituda sumarnega mišičnega odgovora e: enote)

Predloženi program kliničnih preizkušanj so tvorile:

- dve študiji I. faze MRZ/BTC-9901 in MRZ/BTC-0113, med katerima je bila druga izvedena po zaključku študij III. faze
- ena študija II. faze (MRZ/BTC-9801)
- dve študiji III. faze (po ena študija za vsako predvideno indikacijo, spastični tortikolis (MRZ/BTC-0013) oziroma blefarospazem (MRZ/BTC-0003).

Poleg tega trenutno potekajo tri klinične študije z zdravilom Xeomin:

- v študijo spastičnosti v zgornjih okončinah (MRZ 0410) je 144 bolnikov vključenih v drugi cikel injiciranja, v katerem se daje do 400 e zdravila Xeomin;
- v študiji cervikalne distonije (MRZ 0408), v kateri se daje do 240 e zdravila Xeomin, je v drugi cikel injiciranja vključenih 31 bolnikov;
- v študiji blefarospazma (MRZ 0433) je v drugi cikel injiciranja vključen 1 bolnik.

Odmerjanje

Vlagatelj je z namenom dokazati, da je bilo za zdravilo Xeomin določeno varno odmerjanje, predložil tri neklinične študije, dve študiji I. faze, eno II. faze in eno III. faze.

- Neklinični podatki

Pri nekliničnih študijah so farmakološki učinek (tj. stopnjo paralitične aktivnosti, vpliv na motiliteto, vpliv na paralizo v teku časa, trajanje) zdravila Xeomin primerjali z zdravilom Botox:

- paralitično aktivnost zdravil Xeomin in Botox so ocenjevali s testom področne paralize pri miših, po 3 ponovljenih intramuskularnih injekcijah v 6- in 13-tedenskih intervalih v odmerku do 0,64 smrtnega odmerka (LDU)/žival zdravil Xeomin in Botox (pribl. 32 LDU/kg);
- vpliv zdravil Xeomin in Botox na motiliteto (statične in aktivne gibe) je bil ocenjen v okviru študije akutne intravenske toksičnosti pri miših z odmerki do 68 LDU/kg;
- paralitična učinkovitost zdravil Xeomin in Botox je bila analizirana z elektromiografijo (EMG) in vivo na sameih opic po enkratni intramuskularni injekciji 16 LDU/kg v levo srednjo glutealno mišico.

Neklinični podatki jasno kažejo, da je ena enota zdravila Xeomin ekvipotentna eni enoti zdravila Botox, na dveh živalskih vrstah pa je bila prikazana povezava med odmerkom in odzivom. Na podlagi teh podatkov je mogoče skleniti, da sta farmakološka učinka zdravil Xeomin in Botox pri živalih skoraj primerljiva.

- Klinični podatki

Obe študiji I. faze sta pokazali, da so pri meritvi z EMG odmerki zdravila Xeomin enako učinkoviti kot enaki odmerki zdravila Botox. Nedvoumno je bilo prikazano, da se paralitični učinek zdravil Xeomin in Botox pri naraščajočem odmerku povečuje, podoben trend pa je bil ugotovljen tudi pri študiji II. faze.

V študiji II. faze za določitev odmerka so pri bolnikih s cervikalno distonijo z rotacijo glave primerjali učinkovitost zdravila Xeomin v treh odmerkih (10, 20 in 30 e) z optimalnim odmerkom zdravila Botox (30 e).

Primarna spremenljivka učinkovitosti je bilo znižanje najpomembnejše (tj. z najvišjo amplitudo) ravni površinske elektromiografske meritve (EMG) glede na izhodiščno vrednost v distonični sternokleidomastoidni mišici med maksimalno prostovoljno aktivacijo 14 dni po injiciranju. Študija ni bila uspešna z vidika določitve optimalnega terapevtskega odmerka zdravila Xeomin pri zdravljenju spastičnega tortikolisa, saj niso opazili nikakršnih statistično značilnih razlik med posameznimi zdravljenji (celokupno ali paroma), vendar pa je bilo pri meritvi z EMG mogoče dokazati podobno učinkovitost zdravil Xeomin in Botox. Navkljub temu je povprečna sprememba ravni površinske EMG meritve v sternokleidomastoidni mišici, ki jo je mogoče obravnavati kot objektivni parameter, izkazovala jasno odvisnost od odmerka za zdravilo Xeomin.

Upoštevajoč podatke iz nekliničnih študij, študije zgodnje I. faze in njenih zaključkov ter študije II. faze – četudi je bilo na njeni podlagi mogoče priti le do omejenih zaključkov – je odmerjanje zdravila Xeomin v obeh študijah III. faze temeljilo na odmerku, določenem za zdravilo Botox. Ta pristop se

smatra kot sprejemljiv. Med postopkom znanstvenega svetovanja v letu 2000 EMEA ni zahtevala ali priporočila, da se pred izvedbo študij III. faze izvedejo nadaljnje študije II. faze.

Vlagatelj je predložil podatke o učinkovitosti iz študije III. faze za spastični tortikolis. Ta študija je pokazala, da zdravilo Xeomin (70-300 enot) ni slabše od zdravila Botox (70-300 enot). V študiji III. faze za spastični tortikolis je bila dokazana podobna povezava med odmerkom in učinkom za zdravili Xeomin in Botox po eni injekciji.

Kombinirani podatki iz nekliničnega in kliničnega razvojnega programa, ki je bil oblikovan ob podpori oddelka za znanstveno svetovanje, so prispevali zadosten dokaz, da je mogoče z ozirom na učinkovitost in varnost potrditi odmerjanje v razmerju 1:1 med zdraviloma Xeomin in Botox ter da je uporaba odmerjanja, določenega za zdravilo Botox, zadostno utemeljena. Glede na to nadaljnji razširjeni program za določitev razpona odmerjanja z etičnega vidika ni upravičen.

- Podatki o varnosti

Števila neželenih dogodkov v študiji II. faze in študiji III. faze za distonijo so podana v naslednji tabeli:

Tabela 2: Povzetek neželenih dogodkov v študiji II. faze (BTC 9801) in študiji III. faze za cervikalno distonijo (MRZ 0013)

	Študija II. faze za cervikalno distonijo (ITT) (BTC- 9801)					Študija III. faze za cervikalno distonijo (ITT) (MRZ-0013)	
	Xeomin 10/20 e	Xeomin 10/20 e	Xeomin 10/20 e	Botox 30/60 e	Xeomin skupaj	Botox	Xeomin
Skupno št. oseb Osebe z neželenimi dogodki							

Glede na zelo majhno število v posamezni skupini rezultati te študije II. faze niso bili ocenjeni kot uporabni z vidika varnosti. Omeniti je potrebno, da so o nekaterih neželenih dogodkih poročali le pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Xeomin, npr. o disfagiji (o kateri so poročali pri enem bolniku iz vsake skupine, ki je prejela zdravilo Xeomin, v primerjavi z nobenim bolnikom iz skupine, ki je prejela zdravilo Botox). Nadalje sta bila dva neželena dogodka ocenjena kot povezana s preučevanim zdravilom v primerjavi z nobenim iz skupine, ki je prejela zdravilo Botox. O obeh povezanih neželenih dogodkih so poročali pri istem bolniku, ki je prejel 30/60 enot zdravila Xeomin (bolečina na mestu injiciranja in disfagija).

Dejstvo, da je bila študija III. faze izvedena z bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni z zdravilom Botox, je v povzetku glavnih značilnosti zdravila ustrezno upoštevano, saj ta sedaj navaja, da "obstaja le malo izkušenj z uporabo pri predhodno nezdravljenih bolnikih".

Pomanjkanje podatkov o ponovljeni uporabi in potreba po podatkih o imunogenosti

- Neklinični podatki

Dve neklinični študiji, LPT10929 in LPT12444, sta bili izvedeni s ponovljeno uporabo velikega odmerka zdravila Xeomin (25 LDU/žival pri LPT10929 in 16-40 LDU/žival pri LPT12444) v zelo kratkih intervalih injiciranja, in sicer na zajcih:

- Pri LPT10929 so v 12. tednu študije, dva tedna po zadnjem dajanju, našli nevtralizirajoča protitelesa za nevrotoksin botulin tipa A pri 4 od 8 preživelih zajcih, ki so prejeli zdravilo Botox, toda pri nobenem izmed 10 preživelih zajcev, ki so prejeli zdravilo Xeomin.

- Pri LPT12444 je v 36. tednu študije, tri tedne po končnem injiciranju, test ELISA (izkazuje prisotnost protiteles proti nevrotoksinu botulinu tipa A) pokazal, da je sedem od 20 zajcev, ki so prejeli zdravilo Botox, izkazovalo pozitiven odziv, štirje od teh zajcev pa so izkazovali nevtralizirajočo aktivnost proti BoNT/A pri testu HDA (hemidiaphragm assay) (pri čemer HDA pokaže, ali so protitelesa nevtralizirajoča ali nenevtralizirajoča). V nasprotju s tem je bila ena žival, ki je prejela zdravilo Xeomin, pozitivna na testu ELISA, vendar pa na testu HDA nevtralizirajoča aktivnost ni bila ugotovljena.

Pri neklinični študiji zdravilo Xeomin ni bilo bolj ali manj imunogeno od zdravila Botox niti pri odmerkih, ki so bistveno presegali priporočeni odmerek za uporabo pri ljudeh.

- Klinični podatki

Botox in Xeomin sta z vidika vsebnosti proteinov Clostridium različni zdravili, čeprav obe vsebujeta isti 150 kDa nevrotoksin, ki predstavlja dejansko zdravilno učinkovino. Zdravilo Botox ima vsebnost beljakovin 5 ng/100 e, tj. 150 kDa nevrotoksin in neučinkujoče kompleksirajoče beljakovine, ter po aplikaciji hitro disociira v nevrotoksin in kompleksirajoče beljakovine. Zdravilo Xeomin vsebuje le 0,6 ng/100 e beljakovin, saj vsebuje le 150 kDa nevrotoksin, ne pa tudi kompleksirajočih beljakovin. Na podlagi teh dejstev ni verjetno, da bi injiciranje zdravila Xeomin vodilo do pogostejše sekundarne neuspešnosti zdravljenja kot zdravilo Botox.

Zdravilo Xeomin je bilo razvito z namenom zmanjšanja tveganja za nastanek nevtralizirajočih protiteles, ki utegnejo privedi do sekundarne neuspešnosti zdravljenja. V podporo hipotezi, da je količina protiteles v korelaciji s količino proteinov Clostridium, so bile navedene objavljene klinične študije (Jankovic et al, 2003¹, 2006², Barnes et al, 2005³), odtod pa sledi, da utegne pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Xeomin, obstajati manjše tveganje za nastop sekundarnega neodziva.

Leta 2003 je Jankovic primerjal 130 bolnikov, zdravljenih zaradi cervikalne distonije z originalnim zdravilom Botox (25 ng beljakovin/100 e pred letom 1998), med katerimi je bilo 42 bolnikov izpostavljenih le originalnemu zdravilu Botox, 119 pa zdravljenih s sedanjih zdravilom Botox (5 ng beljakovin/100 e od leta 1998 dalje). Blokirajoča protitelesa so bila opažena pri 4 izmed 42 (9,5 %) bolnikov, zdravljenih le z originalnim zdravilom Botox, ter pri nobenem izmed bolnikov, zdravljenih le s sedanjim zdravilom Botox, in sicer navkljub večjemu povprečnemu odmerku sedanjega zdravila Botox na obisk kot originalnega. Te rezultate je treba interpretirati previdno, saj vsi bolniki niso bili sistematično testirani na protitelesa proti botulinskemu toksinu.

Imunske reakcije na zdravilo Xeomin so namensko preučevali v študiji III. faze MRZ-0013 pri bolnikih s cervikalno distonijo. Predloženi so bili podatki o spremembah rezultata podlestvice za resnost (TWSTRS-Severity) pri bolnikih iz skupine pozitivnih na testu HDA (hemidiaphragm assay) med kontrolnim pregledom (3 tedne po eni injekciji) in končnim pregledom (12 tednov po eni injekciji). Ti podatki so bili razdeljeni na 3 podskupine: bolniki z negativnim izvidom HDA, bolniki z < 5 me/ml pozitivnih protiteles ter bolniki z > 5 me/ml pozitivnih protiteles.

Izmed bolnikov, zdravljenih z zdravilom Xeomin, z negativnim izhodiščnim rezultatom testa HDA, izkazujočim, da ni prisotnih nevtralizirajočih protiteles, sta imela ob končnem pregledu pozitiven rezultat (<5 me/ml) dva posameznika. Izmed bolnikov, zdravljenih z zdravilom Botox, so imeli ob končnem pregledu pozitiven rezultat 4 posamezniki z negativnim izhodiščnim rezultatom (<5 me/ml 3 bolniki, >5 me/ml 1 bolnik). Poleg tega je HDA titer pri 2 bolnikih iz vsake skupine narasel z <5 me/ml na >5 me/ml. V obeh obravnavanih skupinah so 4 bolniki s pozitivnim izhodiščnim izvidom HDA imeli ob končnem pregledu negativen rezultat.

V študiji III. faze MRZ-0003 z bolniki z blefarospazmom ni imel noben bolnik iz nobene skupine HDA titer protiteles večji od 1 me/l bodisi v izhodišču ali ob končnem pregledu.

Informacijska vrednost študij III. faze v zvezi z imunogenostjo je omejena, saj so bili bolniki predhodno zdravljeni z zdravilom Botox, zdravilo Xeomin pa je bilo aplicirano le enkrat. Posledično iz rezultatov ni mogoče priti do veljavnega zaključka glede imunogenosti zdravila Xeomin v primerjavi z zdravilom Botox. Vendar pa tudi ni nikakršnih znakov za večji antigenski potencial zdravila Xeomin v primerjavi z zdravilom Botox.

Trenutno potekajo tri klinične študije z zdravilom Xeomin (pri čemer imajo vse med njimi s placebom kontrolirano glavno obdobje z enkratnim injiciranjem ter nadaljnja razširitvena obdobja, v katerih se daje le zdravilo Xeomin). Pri vsaki od potekajočih študij so podatki še vedno slepi (nerazkriti), vendar pa doslej še niso poročali o nobenem sekundarnem neuspehu zdravljenja zaradi razvoja protiteles.

V študiji spastičnosti v zgornjih okončinah (MRZ 0410) je 144 bolnikov vključenih v drugi cikel injiciranja, v katerem se daje do 400 enot zdravila Xeomin. 110 bolnikov se trenutno nahaja v 3. ciklu, 13 bolnikov pa v 4. ciklu injiciranja. Testi HDA se izvajajo ob izhodišču in ponovno tekom študije. Rezultati, ki so med drugim na voljo za 107 bolnikov po 2. ciklu injiciranja in 73 bolnikov 4 tedne po 3. ciklu injiciranja, pa ne izkazujejo nevtralizirajočih protiteles.

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

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

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

Pri študiji cervikalne distonije (MRZ 0408), v katerem se dajejo odmerki do 240 enot zdravila Xeomin, je 63 bolnikov prejelo 2. injekcijo, 27 bolnikov 3. injekcijo in 6 bolnikov 4. injekcijo. Doslej presejalni test FIA (fluorescenčni imunski test) ni odkril nikakršnega trenda razvoja protiteles po injiciranju zdravila Xeomin. Analiza testov HDA razpoložljivih vzorcev je ob razpošiljanju odgovora vlagatelja še potekala. Sedaj so zadevni rezultati na voljo ter izkazujejo en pozitiven rezultat ob izhodišču in pred 3. injiciranjem ter dva pozitivna rezultata 4 tedne po 1. injiciranju in pred 2. injiciranjem. Vendar pa z ozirom na dejstvo, da je bil en od dveh pozitivnih rezultatov 4 tedne po 1. injiciranju in pred 2. injiciranjem ugotovljen pri bolniku, predhodno zdravljenem z zdravilom Botox, ter da so podatki še vedno slepi, iz teh rezultatov ni mogoče sklepati o imunogenosti zdravila Xeomin.

Od vlagatelja je bilo zahtevano, da po razkritju zadevnih študij predloži rezultate vseh načrtovanih testov HDA iz raziskave spastičnosti v zgornjih okončinah (MRZ 0410) in raziskave cervikalne distonije (MRZ 0408).

Pri študiji blefarospazma (MRZ 0433) je 6 bolnikov prejelo 2. injekcijo.

Tako do sedaj na podlagi potekajočih študij, pri katerih se zdravilo Xeomin (ali placebo) uporablja s ponovitvami pri skupno 213 bolnikih, ni bilo mogoče sklepati na sekundarno neuspešnost zdravljenja, čeprav so odmerki zdravila Xeomin deloma visoki (kar je običajno dejavnik tveganja za nastanek protiteles).

Vlagatelj se je zavezal, da bo izvedel postmarketinško spremljevalno študijo, v kateri bo imunogenost zdravila Xeomin po ponovljeni uporabi (do 6 injiciranj) še nadalje raziskana. Predlagana študija je odprta neprimerjalna študija, v kateri je načrtovana udeležba 74 bolnikov s cervikalno distonijo (predhodno zdravljenih in nezdravljenih).

Končno pa predlagani povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Xeomin ne obljublja morebitnega manjšega tveganja za razvoj protiteles pri uporabi izdelka: "Ni bilo raziskano, ali je sekundarni neodziv zaradi razvoja protiteles pri zdravljenju z zdravilom Xeomin manj pogost kot pri zdravljenju s klasičnimi pripravki, vsebujočimi kompleks nevrotoksina botulina tipa A. V primeru neodziva je treba razmisliti o alternativnih terapijah."

Varnostni profil

- Celostna primerjava neželenih učinkov v študijah I. – III. faze

Za pridobitev podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila Xeomin je bilo izvedenih skupno pet kliničnih preizkušanj (BTC-9901, MRZ-0113, BTC-9801, MRZ-0013, MRZ-0003). Skupno so bili v ta preizkušanja vključeni podatki o varnosti 908 udeležencev, izmed katerih je bilo 466 oseb zdravljenih z zdravilom Xeomin, 442 oseb pa z zdravilom Botox.

Izmed 908 udeležencev je pri 239 prišlo do neželenih dogodkov. O neželenih dogodkih je poročal skoraj enak delež bolnikov iz obeh skupin (26,6 % iz skupine z zdravilom Xeomin ter 26,0 % iz skupine z zdravilom Botox). Najpogostejši neželeni dogodki (tj. s pogostostjo $\geq 1\%$) so bili disfagija, ptoza, bolečina v hrbtu in kosteh ter oslabelost mišic, pri čemer je bila večina ocenjenih kot blagih ali zmernih. Edini resni primer disfagije je nastopil v skupini, zdravljeni z zdravilom Botox.

Vlagatelj je predložil skupno število neželenih dogodkov brez delitve na povezane ali nepovezane neželene dogodke. Razlika v skupnem številu neželenih dogodkov, povezanih ali nepovezanih, med zdraviloma Xeomin and Botox statistično ni bila značilna.

- Študija III. faze za cervikalno distonijo (MRZ 0013)

Pri tej študiji je 65 izmed 231 bolnikov (28,1 %), ki so prejeli zdravilo Xeomin, poročalo o skupno 110 neželenih dogodkih. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Botox, je 57 izmed 232 bolnikov (24,6 %) poročalo o skupno 90 neželenih dogodkih. Večina neželenih dogodkov v obeh skupinah je bila blage ali zmerne resnosti. Neželeni dogodek, o katerem so najpogosteje poročali, je bila disfagija (Xeomin 10,8 %; Botox 8,2 %; $p=0,29$). V skupini z zdravilom Botox so poročali o enem primeru resne disfagije.

- Študija III. faze za blefarospazem

Pri tej študiji je 40 izmed 148 bolnikov (27,0 %), ki so prejeli zdravilo Xeomin, poročalo o skupno 57 neželenih dogodkih. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Botox, je 45 izmed 152 bolnikov (29,6 %) poročalo o skupno 62 neželenih dogodkih. Vsi neželeni dogodki, o katerih so poročali, so bili blage ali zmerne resnosti, z izjemo enega primera z zdravljenjem povezane ptoze v skupini z zdravilom Xeomin ter enega primera z zdravljenjem nepovezanega miokardnega infarkta v skupini z zdravilom Botox. Neželeni dogodek, o katerem so najpogosteje poročali, je bila ptoza (Xeomin 6,1 %; Botox 4,6 %).

Vendar pa so bili pri kliničnih preizkušanjih **z zdravljenjem povezani neželeni dogodki** številčno pogostejši v skupini z zdravilom Xeomin kot v skupini z zdravilom Botox.

	Študija III. faze za cervikalno distonijo (MRZ 60201-0013)		Študija III. faze za blefarospazem (MRZ 60201-0003)	
	XEOMIN (n=231)	BOTOX (n=232)	XEOMIN (n=148)	BOTOX (n=155)
Bolniki, ki so imeli z zdravljenjem povezane neželene dogodke	38 (16,5 %)	27 (11,6 %)	18 (12,1 %)	13 (8,38 %)
95 % IZ razlik med deleži povezanih neželenih dogodkov (Xeomin v primerjavi z Botoxom)	(-1,5 % ; +11,3 %)		(-3,2 % ; +11 %)	

Torej so bili z zdravljenjem povezani neželeni dogodki pogostejši v skupini z zdravilom Xeomin kot v skupini z zdravilom Botox.

Pogostost resnih neželenih dogodkov je bila v vseh študijah 2,1 % pri zdravilu Xeomin in 2,7 % pri zdravilu Botox. Vsi resni neželeni dogodki so bili ocenjeni kot nepovezani z zdravljenjem.

Med študijo II. faze za cervikalno distonijo so poročali o enem smrtnem primeru (karcinom kolona), ki je bil ocenjen kot nepovezan z obravnavanim zdravljenjem (Botox).

Trije bolniki so predčasno prekinili udeležbo v študijah zaradi neželenih dogodkov, ocenjenih kot nepovezanih z obravnavanim zdravilom.

Postmarketinške izkušnje niso razkrile nikakršnih drugačnih ali novih varnostnih znakov za zdravilo Xeomin v primerjavi z drugimi zdravili, vsebujočimi botulinski toksin.

1.3 PRIPOROČILA

Vlagatelj se je zavezal, da bo izvedel postmarketinško študijo, v kateri bo imunogenost zdravila Xeomin po ponovljeni uporabi (do 6 injiciranj) še nadalje raziskana.

Od vlagatelja je bilo zahtevano, da po razkritju zadevnih študij predloži rezultate vseh načrtovanih testov HDA iz študije spastičnosti v zgornjih okončinah (MRZ 0410) in študije cervikalne distonije (MRZ 0408).

Podatki o varnosti kažejo, da je prevalenca neželenih dogodkov skorajda enaka v skupini, ki je prejela zdravilo Xeomin, kot v skupini, ki je prejela zdravilo Botox (26,6 % v primerjavi s 26 %).

Najpogostejši, vsaj morebiti z zdravljenjem povezani neželeni dogodek je bila **disfagija** (5,2 % za zdravilo Xeomin v primerjavi s 3,4 % za zdravilo Botox v združenem vzorcu ter 10 % za zdravilo Xeomin v primerjavi z 8,2 % za zdravilo Botox v študiji III. faze za cervikalno distonijo). Med obema zdravljenjema skupinama niso opazili statističnih razlik. Edini resni primer disfagije je nastopil pri bolniku, zdravljenem z zdravilom Botox.

O drugem najpogostejšem (vsaj morebiti povezanim z zdravljenjem) neželenem dogodku, **ptozi**, so poročali podobno pogosto (1,9 % pri zdravlilu Xeomin napram 1,8 % pri zdravlilu Botox v združenem vzorcu ter 6,1 % pri zdravlilu Xeomin napram 4,6 % pri zdravlilu Botox v študiji III. faze za blefarospazem), pojavljala pa se je le pri bolnikih z blefarospazmom. Z zdravljenjem povezano oslabelost mišic so opazili pri 1,1 % vseh bolnikov, naključno dodeljenih v skupino z zdravilom Xeomin, v primerjavi z 0,2 % vseh bolnikov, zdravljenih z zdravilom Botox, medtem ko študija faze Ib MRZ-0113 ni izkazala nobenih razlik pri difuziji obeh preparatov v sosednje mišice.

Pogostost resnih neželenih dogodkov je bila majhna pri vseh študijah, s podobno pogostostjo v obeh zdravljenih skupinah. Poročali niso o nobenih resnih neželenih dogodkih, povezanih z zdravilom, ravno tako ni bilo prekinitve zdravljenja zaradi neželenih dogodkov.

Poleg seznama nadaljnjih ukrepov, o katerih je razpravljal in jih zahteval CMDh, je CHMP zahteval naslednje nadaljnje ukrepe, ki jih je treba predložiti pristojnim nacionalnim organom in oceniti v koordinaciji referenčne države članice:

- Izvedba postmarketinške študije za potrditev varnosti in učinkovitosti zdravila Xeomin po ponovljenem injiciranju (do 6 injiciranj).
- Predložitev rezultatov študije farmakodinamike, v kateri je širjenje nevrotoksina ovrednoteno glede na dva druga pripravka zdravila Botox.
- Predložitev rezultatov vseh načrtovanih testov HDA iz študije spastičnosti v zgornjih okončinah (MRZ 0410) in študije cervikalne distonije (MRZ 0408) po razkritju zadevnih študij.
- Predložitev načrta za obvladovanje tveganj v skladu z veljavno smernico, vključno s:
 - podrobno strategijo za izobraževanje zdravnikov, ki vključuje ustrezno tehniko injiciranja, odmerjanje in neobstoje medsebojne zamenljivosti med izdelki, kakor tudi programe za kontinuiran in izboljššan nadzor širjenja pri klinični uporabi in kliničnih preizkušanjih;
 - informacijami o vzorcih uporabe in tipih predpisovalcev/uporabnikov zdravila Xeomin, da bi tako identificirali ali in v kakšnem tipu klinik prihaja do "off-label" uporabe (za namene, ki niso navedeni v registraciji zdravila) za kozmetične namene, zlasti v EU;
 - potrebnimi koraki, da bi zagotovili, da so bolniki ustrezno informirani o vidikih varnosti pri teh izdelkih, npr. ustrezno označevanje in brošure za bolnike; te informacije morajo vključevati izrecen napotek, naj bolniki takoj poiščejo zdravniško pomoč v primeru nastopa težav s požiranjem, govorom ali dihanjem;
 - dogodke, povezane s širjenjem toksina, je treba izrecno vključiti v seznam dogodkov za aktivno spremljanje;
 - ovrednotenjem reakcij, povezanih s širjenjem, specifično kot del prihodnjih študij;
 - zavezo k opozorilu pristojnih nacionalnih organov v primeru pomembne spremembe v pogostosti poročil.

PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODILA ZA UPORABO

Ob upoštevanju naslednjega:

- predmet napotitve je bilo potencialno tveganje za javno zdravje v zvezi s potrebo po podatkih o ponovljeni uporabi in podatkih o imunogenosti zdravila Xeomin,
- odmerjanje zdravila Xeomin,
- varnostni profil zdravila Xeomin v dveh kliničnih preizkušanjih III. faze,

je na podlagi dokumentacije, ki jo je posredoval imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, in znanstvene razprave v okviru Odbora,

CHMP priporočil podelitev dovoljenja za promet z zdravilom Xeomin, za katerega so povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo podani v Dodatku III za zdravilo Xeomin.

DODATEK III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Xeomin 100 enot LD₅₀ prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 viala vsebuje 100 enot LD₅₀* nevrotoksina bakterije Clostridium Botulinum tipa A (150 kD), brez beljakovin, ki tvorijo komplekse.

* Ena enota ustreza mediani smrtnega odmerka (LD₅₀), kadar se rekonstituirano zdravilo intraperitonealno injicira v miši pod določenimi pogoji.

Zaradi razlik v preskusih za določanje vrednosti LD₅₀ so te enote specifične za zdravilo Xeomin in ne veljajo za druga zdravila, ki vsebujejo botulinski toksin.

Pomožne snovi:

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za injiciranje.

Bel prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Xeomin je indicirano za simptomatsko obravnavanje blefarospazma in cervikalne distonije, predvsem rotacijske oblike (spastični tortikolis), pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerki enot, priporočeni za zdravilo Xeomin, se ne smejo zamenjati z odmerki za druga zdravila botulinskega toksina.

Zdravilo Xeomin smejo uporabljati samo zdravniki z ustreznimi kvalifikacijami in dokazanimi izkušnjami pri uporabi botulinskega toksina ter uporabi nujne opreme, npr. EMG (elektromiografija).

Rekonstituirano zdravilo Xeomin je namenjeno intramuskularnemu injiciranju.

Optimalni odmerek in število mest injiciranja v zdravljeni mišici mora zdravnik določiti za vsakega bolnika posebej. Odmerek je treba titrirati.

Navodila za rekonstitucijo/redčenje vsebine vial so v poglavju 6.6. Po rekonstituciji se lahko zdravilo Xeomin uporabi samo za eno injiciranje in samo pri enem bolniku.

Odmerek zdravila Xeomin se lahko manjša ali večja z manjšanjem ali večanjem prostornine injiciranega zdravila. Če je prostornina injiciranega zdravila manjša, je manjši tudi občutek pritiska in botulinski nevrotoksin tipa A se manj razširi po mišici, v katero je injiciran. To je koristno, ker se zmanjša učinek na sosednje mišice, kadar se zdravilo injicira v majhne skupine mišic.

Blefarospazem

Po rekonstituciji se raztopina zdravila Xeomin injicira z ustrezno sterilno iglo (npr. velikosti 27–30/0,30–0,40 mm). Elektromiografsko vodenje ni nujno. Priporočena prostornina injiciranega zdravila je približno 0,05 do 0,1 ml.

Zdravilo Xeomin se injicira v medialno in lateralno očesno orbikularno mišico zgornje veke ter lateralno očesno orbikularno mišico spodnje veke. Če spazmi ovirajo vid, se zdravilo lahko injicira v dodatna mesta v območju obrvi, lateralne očesne orbikularne mišice in v zgornji predel obraza.

Začetni priporočeni odmerek je 1,25–2,5 e. (0,05–0,1 ml) v vsako mesto. Začetni odmerek ne sme preseči 25 e. na oko. Pri obravnavanju blefarospazma skupni odmerek ne sme preseči 100 e. vsakih 12 tednov.

Injekcijam v bližini mišice levator palpebrae superioris se je treba izogibati, da se zmanjša pogostnost ptoze. Kot posledica difuzije botulinskega nevrotoksina tipa A v inferiorno poševno zrklna mišico se lahko razvije diplopija. Izogibanje medialnim injekcijam v spodnjo veko lahko zmanjša pogostnost te neželene reakcije.

Mediana opažanja pojava prvega učinka je štiri dni po injiciranju. Učinek vsakega zdravljenja na splošno traja 3–4 mesece, lahko pa tudi bistveno manj ali dlje. Zdravljenje se po potrebi lahko ponovi.

Ob ponovnem zdravljenju se lahko odmerek poveča do dvakrat, če je ocenjeno, da odziv na prvo zdravljenje ni zadosten – to je po navadi opredeljeno kot učinek, ki ne traja več kot dva meseca. Vendar je videti, da ni dodatne koristi od injiciranja več kot 5,0 e. na mesto. Navadno ni pričakovati dodatnih koristi od zdravljenja pogostejše kot vsake tri mesece.

Spastični tortikolis

Pri obravnavanju spastičnega tortikolisa je treba odmerjanje zdravila Xeomin prilagoditi posameznemu bolniku, glede na položaj njegove glave in vratu, mesto morebitne bolečine, mišično hipertrofijo, telesno maso in odziv na injiciranje. Za injiciranje v superficialne mišice se uporablja ustrezna sterilna igla (npr. velikosti 25–30/0,30–0,50 mm), za injiciranje v globlje mišice pa se lahko uporabi npr. igla velikosti 22/0,70 mm. Priporočena prostornina injiciranega zdravila je približno 0,1 do 0,5 ml.

Pri obravnavanju spastičnega tortikolisa se zdravilo Xeomin po navadi injicira v sternokleidomastoidno mišico, mišico dvigalko lopatice, skalensko mišico, splenius capitis, in/ali trapezasto mišico/mišice. Seznam ni dokončen, saj je lahko vpletena katera koli mišica, odgovorna za nadzor položaja glave, in torej potrebuje zdravljenje. Če se pri izolaciji posameznih mišic pojavijo težave, je treba injiciranje opraviti z elektromiografskim vodenjem. Pri izbiri ustreznega odmerka je treba upoštevati dejavnike, kot sta mišična masa in stopnja hipertrofije ali atrofije.

V praksi največji skupni odmerek po navadi ni večji od 200 e.. Uporabijo se lahko odmerki do 300 e.. Na enem mestu injiciranja se ne sme dati odmerek, večji od 50 e..

Injiciranje na več mestih omogoča zdravilu Xeomin enakomernejše pokritje oživčenih območij distoničnih mišic, zlasti pa je uporabno pri večjih mišicah. Optimalno število mest injiciranja je odvisno od velikosti mišice, ki jo želite kemijsko denervirati.

Injiciranje v sternokleidomastoidno mišico se ne sme opraviti bilateralno, saj je tveganje za pojav neželenih učinkov (zlasti disfagije) pri bilateralnem injiciranju odmerkov, večjih od 100 e., v to mišico večje.

Mediana opažanja pojava prvega učinka je sedem dni po injiciranju. Učinek vsakega zdravljenja na splošno traja 3–4 mesece, lahko pa tudi bistveno manj ali dlje. Med dvema cikloma zdravljenja mora biti vsaj 10 tednov.

Vse indikacije

Če v enem mesecu od prvega injiciranja ni učinkov zdravljenja, je treba uporabiti naslednje ukrepe:

klinična potrditev učinka nevrotoksina na mišico, v katero je injiciran: npr. z elektromiografskim pregledom v specializirani ustanovi

analiza razlogov za odsotnost odziva, npr. slaba izolacija mišic, v katere naj bi bilo zdravilo injicirano, premajhen odmerek, slaba tehnika injiciranja, fiksna kontraktura, prešibek antagonist, morebiten nastanek protiteles

ponovna ocena ustreznosti zdravljenja z botulinskim nevrotoksinom tipa A

če se med prvim zdravljenjem niso pojavili neželeni učinki, je treba opraviti naslednji cikel zdravljenja pod naslednjimi pogoji: 1) prilagoditev odmerka glede na analizo zadnje odsotnosti odziva, 2) vodenje s tehniko EMG, 3) priporočeni najmanjši interval med začetnim in ponovljenim zdravljenjem ne sme biti presežen

Če prvo injiciranje spodleti, je treba bolnika obravnavati, kot da se primarno ne odziva. Ni bilo raziskano, ali je sekundarna odsotnost odziva zaradi nastanka protiteles pri zdravljenju z zdravilom Xeomin manj pogosta kot pri zdravljenju z običajnimi zdravili, ki vsebujejo kompleks botulinskega toksina tipa A. Če se bolnik ne odziva, je treba pretehtati možnost uporabe drugih oblik zdravljenja.

Zdravila Xeomin pri pediatrični populaciji niso raziskovali, zato uporaba tega zdravila pri pediatrični populaciji ni priporočena, dokler novi podatki ne bodo na voljo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivosti za zdravilno učinkovino, botulinski nevrotoksin tipa A ali katero koli pomožno snov.

Splošne motnje mišične aktivnosti (npr. miastenija gravis, Lambert-Eatonov sindrom).

Okužba na predvidenem mestu injiciranja.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Poročali so o neželenih učinkih, povezanih z razširjanjem botulinskega toksina v mesta, oddaljena od mesta injiciranja (glejte poglavje 4.8), ki se včasih končajo s smrtjo, ki je bila povezana z disfagijo, pnevmonijo in/ali pomembno slabotnostjo.

Pri bolnikih, ki prejmejo terapevtske odmerke, lahko pride do pretirane mišične šibkosti. Pri bolnikih z obstoječimi nevrološkimi motnjami, vključno s težavami pri požiranju, je tveganje za pojav teh neželenih učinkov večje. Pri teh bolnikih je treba zdravila z botulinskim toksinom uporabljati pod nadzorom specialista, uporabljati pa se smejo samo, če korist zdravljenja odtehta tveganje. Bolnike z disfagijo in aspiracijo v anamnezi je treba zdraviti izjemno previdno.

Bolnikom in oskrbnikom je treba svetovati, naj takoj poiščejo nujno zdravniško pomoč, če se pojavijo težave pri požiranju, govoru ali dihanju.

Po injiciranju botulinskega nevrotoksina tipa A redko lahko pride do anafilaktične reakcije (glejte poglavje 4.8). Na voljo je treba imeti adrenalin in drugo zdravniško pomoč za zdravljenje anafilakse.

Pred injiciranjem zdravila Xeomin se mora zdravnik seznaniti z bolnikovo anatomijo in vsemi spremembami anatomije zaradi predhodnih kirurških posegov. Posebna previdnost je potrebna pri injiciranju zdravila v mesta, ki so blizu občutljivih struktur, kot so karotidna arterija ali pljučni vršički.

Izkušnje pri bolnikih, ki nikoli prej niso bili zdravljeni ali se zdravijo dolgotrajno, so omejene.

Zdravilo Xeomin je treba uporabljati previdno:

če se pojavijo kakršne koli motnje strjevanja krvi

če bolniki prejemajo antikoagulate

pri bolnikih z amiotrofično lateralno sklerozo ali drugimi boleznimi, ki povzročajo periferno nevromuskulatorno disfunkcijo
pri izrazito šibkih ali atrofičnih ciljnih mišicah

Priporočeni enkratni odmerek zdravila Xeomin se ne sme preseči, presledki med injiciranjem pa se ne smejo skrajšati.

Klinični učinek botulinskega nevrotoksina tipa A se lahko s ponavljajočim se injiciranjem poveča ali zmanjša. Razlogi za to so lahko različne tehnike rekonstitucije, izbrani presledki med injiciranjem, mišice, v katere se zdravilo injicira, in mejna nihanja aktivnosti toksina zaradi biološke raznolikosti ali sekundarne neodzivnosti.

Zaradi prepogostega odmerjanja botulinskega toksina lahko pride do nastanka protiteles, ki lahko povzročijo odpornost na zdravljenje (glejte poglavje 4.2).

Predhodno akinetične bolnike ali bolnike, ki se ne gibajo, je treba po injiciranju zdravila Xeomin spodbujati k aktivnosti.

Zdravilo Xeomin vsebuje albumin, derivat človeške krvi. Med standardnimi ukrepi za preprečevanje okužb zaradi uporabe zdravil, pripravljenih iz človekove krvi ali plazme, so izbira darovalcev, presejalno testiranje posamezne krvi ali plazme in skupin plazme za specifične označevalce ter uporaba učinkovitih izdelovalnih tehnik za inaktivacijo/odstranitev virusov. Kljub temu pri uporabi zdravil, izdelanih iz človeške krvi ali plazme, ni mogoče povsem izključiti prenosa povzročiteljev kužnih bolezni. To velja tudi za neznane ali nove viruse in druge povzročitelje bolezni. Poročil o prenosu virusov z albuminom, izdelanim z uveljavljenimi postopki po specifikacijah Evropske farmakopeje, ni.

Blefarospazem

Zaradi antiholinergičnega učinka botulinskega toksina tipa A je treba zdravilo Xeomin pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za nastanek glavkoma z zaprtim zakotjem, uporabljati previdno.

Treba se je izogibati injiciranju v območje spodnje veke, da se prepreči ektropij, vsako okvaro epitelijskega tkiva pa je treba takoj zdraviti. Za zdravljenje bodo morda potrebne zaščitne kapljice, mazila, mehke zaščitne kontaktne leče ali zaprtje očesa s povojem ali podobnim sredstvom.

Zmanjšano mežikanje po injiciranju zdravila Xeomin v orbikularno mišico lahko povzroči izpostavljenost roženice, stalne okvare epitelijskega tkiva in ulceracijo roženice, zlasti pri bolnikih z okvarami karnialnega živca (facialnega živca). Pri bolnikih s predhodnim kirurškimi posegi na očeh je treba previdno preskusiti kornealno zaznavo.

V mehkih tkivih očesne veke lahko pride do ekhimoze. Takojšnji nežen pritisk na mesto injiciranja lahko zmanjša tveganje za njen pojav.

Spastični tortikolis

Bolnike je treba obvestiti, da injiciranje zdravila Xeomin pri obravnavanju spastičnega tortikolisa lahko povzroči blago do hudo disfagijo s tveganjem za pojav aspiracije in dispneje. Morda bo potreben zdravniški poseg (npr. v obliki gastrične sonde za hranjenje) (glejte tudi poglavje 4.8). Disfagija lahko traja dva do tri tedne po injiciranju, v enem primeru pa so poročali o petmesečni disfagiji. Omejitev odmerka, ki se injicira v sternokleidomastoidno mišico, na manj kot 100 e. lahko zmanjša pogostnost disfagije. Bolniki z manjšo maso vratnih mišic ali bolniki, pri katerih je potrebno bilateralno injiciranje v sternokleidomastoidne mišice, so izpostavljeni večjemu tveganju. Pojav disfagije se lahko pripiše širjenju farmakološkega učinka zdravila Xeomin, ki je posledica širjenja nevrotoksina v mišice ezofagusa.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Teoretično se lahko učinek botulinskega nevrotoksina okrepi z aminoglikozidnimi antibiotiki ali drugimi zdravili, ki ovirajo nevromuskulaturni prenos, npr. tubokuraninskimi mišičnimi relaksanti.

Zato je pri sočasni uporabi zdravila Xeomin in aminoglikozidov ali spektinomicina potrebna posebna previdnost. Periferne mišične relaksante je treba uporabljati previdno in po potrebi zmanjšati začetni odmerki relaksanta ali uporabiti hitro delujoča zdravila, npr. vekuronij ali atrakurij, namesto zdravil z dolgotrajnim učinkom.

4-aminokinolini lahko zmanjšajo učinek zdravila Xeomin.

4.6 Nosečnost in dojenje

Ni zadostnih podatkov o uporabi botulinskega nevrotoksina tipa A pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano.

Zato se zdravilo Xeomin ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno in če morebitne koristi opravičijo tveganje.

Ni znano, ali se botulinski nevrotoksin tipa A izloča v materino mleko. Zato uporaba zdravila Xeomin med dojenjem ni priporočena.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Xeomin ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Sposobnost upravljanja vozil in strojev je lahko zmanjšana zaradi narave bolezni, ki se zdravi. Zaradi zamika pri začetku delovanja ter nekaterih terapevtskih ali neželenih učinkov ali obojega lahko tudi zdravilo Xeomin vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Posledično se morajo osebe izogibati tem opravilom, dokler se te sposobnosti ne povrnejo v celoti.

4.8 Neželeni učinki

Neželene učinke lahko povzroči injiciranje botulinskega nevrotoksina tipa A v napačno mesto, kar začasno paralizira bližnje skupine mišic. Veliki odmerki lahko povzročijo paralizo mišic, ki so oddaljene od mesta injiciranja. Navadno se neželeni učinki pojavijo v prvem tednu po zdravljenju in so začasni. Lahko so omejeni na območje okoli mesta injiciranja (npr. lokalna bolečina, občutljivost na mestu injiciranja in krvavitev na mestu injiciranja).

Pogostnost po različnih indikacijah

Spodaj so podane informacije o pogostnosti neželenih učinkov za posamezne indikacije, pridobljene na podlagi kliničnih izkušenj. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$).

Blefarospazem

Pri zdravljenju z zdravilom Xeomin so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Bolezni živčevja

Občasni: parestezija, glavobol

Očesne bolezni

Pogosti: ptoza, suhe oči

Občasni: konjunktivitis

Bolezni prebavil

Občasni: suha usta

Bolezni kože in podkožja
Občasni: kožni izpuščaj

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva
Občasni: šibkost mišic

Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih
Občasni: poškodbe

Poleg tega so naslednji neželeni učinki in njihova pogostnost znani iz uporabe primerjalne spojine, ki vsebuje običajni kompleks botulinskega toksina tipa A, uporabili pa so jo pri kliničnih preskušanjih zdravila Xeomin. Možno je, da se ti neželeni učinki pojavijo tudi pri uporabi zdravila Xeomin.

Bolezni živčevja
Občasni: omotica, obrazna paraliza

Očesne bolezni
Pogosti: površinski pikčasti keratitis, lagofthalmus, draženje oči, fotofobija, solzenje
Občasni: keratitis, ektropij, diplopija, entropij, motnje vida, zamegljen vid
Redki: otekanje očesnih vek
Zelo redki: glavkom z zaprtim zakotjem, ulceracija roženice

Bolezni kože in podkožja
Občasni: dermatitis

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva
Občasni: šibkost obraznih mišic

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije
Občasni: utrujenost

Spastični tortikolis
Pri zdravljenju z zdravilom Xeomin so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Bolezni živčevja
Občasni: glavobol, tremor

Očesne bolezni
Občasni: bolečina v očesu

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora
Občasni: disfonija

Bolezni prebavil
Pogosti: disfagija
Občasni: diareja, suha usta, bruhanje, kolitis

Bolezni kože in podkožja
Občasni: kožni izpuščaj, eritem, pruritus, povečano potenje

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva
Pogosti: mišična šibkost, bolečina v hrbtu
Občasni: skeletna bolečina, mialgija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Občasni: astenija, vnetje na mestu injiciranja, občutljivost na mestu injiciranja

Poleg tega so naslednji neželeni učinki in njihova pogostnost znani iz uporabe primerjalne spojine, ki vsebuje običajni kompleks botulinskega toksina tipa A, uporabili pa so jo pri kliničnih preskušanjih zdravila Xeomin. Možno je, da se ti neželeni učinki pojavijo tudi pri uporabi zdravila Xeomin.

Bolezni živčevja

Pogosti: omotica, otrplost, dremavost

Očesne bolezni

Občasni: diplopija, ptoza

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: rinitis, okužbe zgornjih dihal

Občasni: dispneja, sprememba glasu

Bolezni prebavil

Pogosti: navzea, suha usta

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: rane na koži

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: otrplost, hipertoničnost

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: bolečina, lokalna šibkost

Pogosti: splošna šibkost, simptomi, podobni gripi, slabotnost

Občasni: zvišana telesna temperatura

Obravnavanje spastičnega tortikolisa lahko povzroči disfagijo različnih stopenj, z možnostjo aspiracije, zaradi katere je potreben zdravniški poseg. Disfagija lahko traja dva do tri tedne po injiciranju, v enem primeru pa so poročali o petmesečni disfagiji. Videti je, da je odvisna od odmerka. V kliničnih preskušanjih s kompleksom botulinskega toksina tipa A so poročali, da je disfagija manj pogosta pri skupnih odmerkih pod 200 e. na cikel zdravljenja.

Splošno

Naslednje informacije temeljijo na objavah o običajnih zdravilih, ki vsebujejo kompleks botulinskega toksina tipa A.

Zelo redko so poročali o neželenih učinkih, povezanih z razširjanjem toksina v mesta, oddaljena od mesta injiciranja (pretirana mišična šibkost, disfagija, aspiracijski pnevmonitis, včasih s smrtnim izidom) (glejte poglavje 4.4).

O disfagiji so poročali po injiciranju v mesta zunaj vratne miškulature.

Obstajajo poročila o neželenih učinkih, povezanih s kardiovaskularnim sistemom, kot sta aritmija in miokardni infarkt, včasih s smrtnim izidom. Ni znano, ali so te smrti povzročili običajna zdravila s kompleksom botulinskega toksina tipa A ali pa obstoječa kardiovaskularna bolezen.

O enem primeru periferne nevropatije so poročali pri moškem, ki je v 11 tednih prejel štiri nize injekcij običajnega zdravila s kompleksom botulinskega toksina tipa A (za spazem hrbta in vratu ter hudo bolečino).

Pri eni bolnici se je razvila brahialna plexopatija dva dni po injiciranju običajnega zdravila s kompleksom botulinskega toksina tipa A za zdravljenje cervikalne distonije. Bolnica je okrevala po petih mesecih.

Pri uporabi običajnih zdravil s kompleksom botulinskega toksina tipa A so poročali o multifornem eritemu, urtikariji, izpuščaju, podobnem psoriazi, pruritusu in alergijskih reakcijah, vendar je vzročno-posledična povezava neznana.

Po injiciranju običajnega kompleksa botulinskega toksina tipa A je preiskava EMG pokazala povečane trzljaje v nekaterih oddaljenih mišicah, ki niso bili povezani z mišično šibkostjo ali drugimi vrstami elektrofizioloških anomalij.

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki prevelikega odmerjanja:

Povečani odmerki botulinskega nevrotoksina tipa A lahko povzročijo izrazito nevromuskulatorno paralizo na mestih, ki so oddaljena od mesta injiciranja. Simptomi prevelikega odmerjanja niso opazni takoj po injiciranju, mednje pa lahko spadajo splošna šibkost, ptoza, diplopija, težave pri požiranju ali govoru ali paraliza dihalnih mišic, ki povzroča aspiracijsko pljučnico.

Ukrepi pri prevelikem odmerjanju:

Pri prevelikem odmerjanju je treba bolnika nadzorovati več dni. Če se pojavijo znaki zastrupitve, je nujna hospitalizacija in splošni podporni ukrepi. Če pride do paralize dihalnih mišic, sta nujni intubacija in umetna ventilacija.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Mišični relaksanti s perifernim delovanjem, Oznaka ATC: M03AX01

Botulinski nevrotoksin tipa A blokira holinergični prenos na nevromuskularnih ploščicah, tako da zavira sproščanje acetilholina. Živčni končiči motoričnih ploščic se ne odzivajo na živčne impulze, zato se prepreči izločanje nevrotoksina (kemijaska denervacija). Prenos impulza se na novo vzpostavi s tvorbo novih živčnih končičev in motoričnih ploščic.

Mehanizem delovanja botulinskega nevrotoksina tipa A na holinergične živčne končiče poteka v treh zaporednih korakih:

- a) vezava na holinergične živčne končiče,
- b) vstop v živčne končiče,
- c) zaviranje sproščanja acetilholina, ki je posledica znotrajcelične zastrupitve v živčnem končiču.

Težka veriga botulinskega nevrotoksina tipa A se izjemno selektivno in z veliko afiniteto veže na receptorje, ki jih najdemo samo na holinergičnih končičih. Po vstopu nevrotoksina lahka veriga specifično razcepi ciljni protein (SNAP 25), ki je nujen za sproščanje acetilholina.

Do okrevanja po injiciranju po navadi pride po 3 do 4 mesecih, ko poženejo novi živčni končiči in se ponovno vzpostavi povezava z motorično ploščico.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošne značilnosti zdravilne učinkovine:

Klasičnih študij kinetike in porazdelitve pri botulinskem nevrotoksinu tipa A ni možno opraviti, ker se zdravilna učinkovina uporablja v tako majhnih količinah (v pikogramih na injiciranje), in ker se hitro in ireverzibilno veže na holinergične živčne končiče.

Nativni botulinski toksin je kompleks z veliko molsko maso, ki poleg nevrotoksina (150 kD) vsebuje druge netoksične beljakovine, kot so hemaglutinini in nehemaglutinini. V nasprotju z običajnimi

zdravili s kompleksom botulinskega toksina tipa A vsebuje zdravilo Xeomin čisti nevrotoksin (150 kD) brez beljakovin, ki tvorijo komplekse.

Kot veliko drugih proteinov te velikosti je tudi botulinski nevrotoksin tipa A po intramuskularnem injiciranju podvržen retrogradnem aksonskemu transportu. Vendar retrogradnega transsinaptičnega prehoda aktivnega botulinskega nevrotoksina tipa A v osrednje živčevje niso opazili.

Nevrotoksin tipa A, vezan na receptorje, se endocitira v živčne končiče, preden doseže ciljni protein (SNAP 25), in se nazadnje intracelularno razgradi. Proste molekule botulinskega nevrotoksina tipa A, ki se ne vežejo na receptorje na presinaptičnih holinergičnih živčnih končičih, bodo fagocitirane ali pinocitirane in razkrojene kot vsi drugi prosto cirkulirajoči proteini.

Porazdelitev zdravilne učinkovine pri bolnikih:

Študij farmakokinetike zdravila Xeomin pri človeku niso opravili zaradi zgoraj navedenih vzrokov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na podlagi običajnih kardiovaskularnih študij farmakološke varnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Ugotovitve pri študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, opravljene z zdravilom Xeomin, so bile večinoma povezane z njegovim farmakološkim delovanjem.

Dokazov o lokalni intoleranci niso opazili. Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja zdravila Xeomin, opravljene pri kuncih, niso pokazale neželenih učinkov na plodnost samcev ali samic niti učinkov na razvoj zarodka in ploda. Vendar je uporaba zdravila Xeomin v študijah prenatalne toksičnosti pri odmerkih, ki povzročajo toksičnost za matere v eno- in dvotedenskih presledkih, povečala število abortusov. Ni možno z gotovostjo domnevati, da je neprekinjena sistemska izpostavljenost mladičev med (neznano) občutljivo fazo organogeneze predpogoj za pojav teratogenih učinkov.

Študij genotoksičnosti, kancerogenosti in pre- in postnatalnega razvoja z zdravilom Xeomin niso opravili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

humani albumin
saharoza

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte vial: 3 leta.

Rekonstituirana raztopina: Raztopina ostane kemično in fizikalno stabilna 24 ur, če je shranjena pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Iz mikrobiološkega vidika je treba zdravilo porabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprte vial: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala (steklo vrste 1) z gumijastim zamaškom (bromobutilna guma) in tesnilom, odpornim proti odpiranju (aluminij), v pakiranjih po 1 (pakiranje z eno enoto), 2, 3 ali 6 vial (pakiranje z več enotami). Na voljo je tudi klinično pakiranje s 6 vialami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred uporabo je treba zdravilo Xeomin rekonstituirati s sterilim natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje brez dodanih konzervansov. Rekonstitucijo in redčenje je treba opraviti v skladu z dobro prakso, zlasti glede aseptičnosti.

Rekonstitucijo in pripravo brizge je treba opraviti na papirnatih brisačah, obloženih s plastiko, da se vpije morebitno razlitje. Ustrezno količino vehikla (glejte tabelo za redčenje) povlecite v brizgo. Pred vstavitvijo igle očistite izpostavljeni del gumijastega zamaška z alkoholom (70 %). Vehikel morate nežno vbrižgati v vialo. Če vakuum vehikla ne povleče v vialo, morate vialo zavreči. Rekonstituirano zdravilo Xeomin je bistra brezbarvna raztopina brez delcev.

Zdravila Xeomin ne smete uporabiti, če je rekonstituirana raztopina (pripravljena po zgornjih navodilih) videti motna ali če vsebuje kosmiče ali delce.

Priporočene razredčitve so navedene v naslednji tabeli:

Količina dodanega vehikla (natrijev kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje)	Končni odmerek v enotah na 0,1 ml
0,5 ml	20,0 e.
1,0 ml	10,0 e.
2,0 ml	5,0 e.
4,0 ml	2,5 e.
8,0 ml	1,25 e.

Vso raztopino za injiciranje, ki je bila shranjena več kot 24 ur, in neuporabljeno raztopino za injiciranje je treba zavreči.

Za varno odstranjevanje je treba neuporabljene vialo rekonstituirati z malo vode in nato avtoklavirati. Vse uporabljene vialo, brizge, prelito tekočino itd. je treba avtoklavirati, preostalo zdravilo Xeomin pa inaktivirati z razredčeno raztopino natrijevega hidroksida (0,1 N NaOH).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

[Izpolni država članica]

OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PAKIRANJE ENE ENOTE (1 VIALE)****1. IME ZDRAVILA**

Xeomin 100 enot LD₅₀, prašek za raztopino za injiciranje
nevrotoksin bakterije Clostridium Botulinum tipa A (150 kD), brez beljakovin, ki tvorijo
komplekse

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 viala vsebuje 100 enot LD₅₀ nevrotoksina bakterije Clostridium Botulinum tipa A (150 kD), brez
beljakovin, ki tvorijo komplekse.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

humani albumin, saharoza

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za raztopine za injiciranje.
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intramuskularno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: MM/LLLL

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Po rekonstituciji se zdravilo lahko shranjuje največ 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Za varno odstranjevanje je treba neuporabljene vialo rekonstituirati z malo vode in nato sterilizirati pod velikim tlakom. Vse uporabljene vialo, brizge, prelito tekočino itd. je treba avtoklavirati, preostalo zdravilo Xeomin pa inaktivirati z razredčeno raztopino natrijevega hidroksida (0,1 N NaOH).

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA 1 VIALO, KADAR JE TO DEL/SESTAVNI DEL PAKIRANJA Z 2, 3, 6 VIALAMI

1. IME ZDRAVILA

Xeomin 100 enot LD₅₀, prašek za raztopino za injiciranje
nevrotoksin bakterije Clostridium Botulinum tipa A (150 kD), brez beljakovin, ki tvorijo komplekse

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 viala vsebuje 100 enot LD₅₀ nevrotoksina bakterije Clostridium Botulinum tipa A (150 kD), brez beljakovin, ki tvorijo komplekse.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

humani albumin, saharoza

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za pripravo raztopine za injiciranje.
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intramuskularno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: MM/LLLL

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Po rekonstituciji se zdravilo lahko shranjuje največ 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Za varno odstranjevanje je treba neuporabljene vialo rekonstituirati z malo vode in nato sterilizirati pod velikim tlakom. Vse uporabljene vialo, brizge, prelito tekočino itd. je treba avtoklavirati, preostalo zdravilo Xeomin pa inaktivirati z razredčeno raztopino natrijevega hidroksida (0,1 N NaOH).

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

**ŠKATLA ZA 1 VIALO, KADAR JE TO DEL/SESTAVNI DEL KLINIČNEGA
PAKIRANJA S 6 VIALAMI**

1. IME ZDRAVILA

Xeomin 100 enot LD₅₀, prašek za raztopino za injiciranje
nevrotoksin bakterije Clostridium Botulinum tipa A (150 kD), brez beljakovin, ki tvorijo
komplekse

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 viala vsebuje 100 enot LD₅₀ nevrotoksina bakterije Clostridium Botulinum tipa A (150 kD), brez
beljakovin, ki tvorijo komplekse.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Humani albumin, saharoza

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za pripravo raztopine za injiciranje.
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intramuskularno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: MM/LLLL

Po rekonstituciji: zdravilo se lahko shranjuje največ 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Po rekonstituciji se zdravilo lahko shranjuje največ 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Za varno odstranjevanje je treba neuporabljene vialo rekonstituirati z malo vode in nato sterilizirati pod velikim tlakom. Vse uporabljene vialo, brizge, prelito tekočino itd. je treba avtoklavirati, preostalo zdravilo Xeomin pa inaktivirati z razredčeno raztopino natrijevega hidroksida (0,1 N NaOH).

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA VEČKRATNO PAKIRANJE Z 2, 3, 6 VIALAMI****1. IME ZDRAVILA**

Xeomin 100 enot LD₅₀, prašek za raztopino za injiciranje
nevrotoksin bakterije Clostridium Botulinum tipa A (150 kD), brez beljakovin, ki tvorijo komplekse

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 viala vsebuje 100 enot LD₅₀ nevrotoksina bakterije Clostridium Botulinum tipa A (150 kD), brez beljakovin, ki tvorijo komplekse.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

humani albumin, saharoza

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za pripravo raztopine za injiciranje.

2 viali

3 vial

6 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intramuskularno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: MM/LLLL

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Po rekonstituciji se zdravilo lahko shranjuje največ 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Za varno odstranjevanje je treba neuporabljene vialo rekonstituirati z malo vode in nato sterilizirati pod velikim tlakom. Vse uporabljene vialo, brizge, prelito tekočino itd. je treba avtoklavirati, preostalo zdravilo Xeomin pa inaktivirati z razredčeno raztopino natrijevega hidroksida (0,1 N NaOH).

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA KLINIČNO PAKIRANJE S 6 VIALAMI****1. IME ZDRAVILA**

Xeomin 100 enot LD₅₀, prašek za raztopino za injiciranje
nevrotoksin bakterije Clostridium Botulinum tipa A (150 kD), brez beljakovin, ki tvorijo komplekse

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 viala vsebuje 100 enot LD₅₀ nevrotoksina bakterije Clostridium Botulinum tipa A (150 kD), brez beljakovin, ki tvorijo komplekse.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

humani albumin, saharoza

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za pripravo raztopine za injiciranje.
6 vial
Klinično pakiranje. Samo za uporabo v bolnišnicah.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intramuskularno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: MM/LLLL

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Po rekonstituciji se zdravilo lahko shranjuje največ 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Za varno odstranjevanje je treba neuporabljene vialo rekonstituirati z malo vode in nato sterilizirati pod velikim tlakom. Vse uporabljene vialo, brizge, prelito tekočino itd. je treba avtoklavirati, preostalo zdravilo Xeomin pa inaktivirati z razredčeno raztopino natrijevega hidroksida (0,1 N NaOH).

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OZNAKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Xeomin 100 enot LD₅₀, prašek za raztopino za injiciranje
nevrotoksin bakterije Clostridium Botulinum tipa A (150 kD), brez beljakovin, ki tvorijo
komplekse

Za intramuskularno uporabo.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP: MM/LLLL

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

100 enot LD₅₀

6. DRUGI PODATKI

NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Xeomin 100 enot LD₅₀ prašek za raztopino za injiciranje

nevrotoksin bakterije Clostridium Botulinum tipa A (150 kD), brez beljakovin, ki tvorijo komplekse

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Xeomin in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Xeomin
3. Kako uporabljati zdravilo Xeomin
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Xeomin
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO XEOMIN IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Xeomin je zdravilo, ki sprošča mišice.

Zdravilo Xeomin se uporablja za zdravljenje naslednjih bolezni pri odraslih:

- krči vek (blefarospazem),
- ukrivljeni vrat (spastični tortikolis).

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO XEOMIN

Ne uporabljajte zdravila xeomin

- če ste alergični na (preobčutljivi za) botulinski nevrotoksin tipa A ali katero koli sestavino zdravila Xeomin (glejte poglavje 6 “Dodatne informacije”),
- če imate splošne okvare mišične aktivnosti (npr. miastenijo gravis, Lambert-Eatonov sindrom),
- če je na mestu injiciranja okužba.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Xeomin

Povejte zdravniku:

- če imate kakršne koli motnje strjevanja krvi;
- če jemljete zdravila za preprečevanje strjevanja krvi (antikoagulate);
- če imate izrazito šibke ali zmanjšane mišice, v katere vam bodo injicirali zdravilo,
- če imate bolezen, imenovano amiotrofična lateralna skleroza. Ta bolezen povzroča propadanje mišičnega tkiva;
- če imate druge bolezni, ki ovirajo medsebojno delovanje med živci in skeletnimi mišicami (periferno nevromuskulatorno disfunkcijo);
- če imate ali ste imeli težave pri požiranju.

Pri ponavljajočih se injekcijah zdravila Xeomin se lahko zdravilni učinek zdravila razlikuje. Možni vzroki za povečanje ali zmanjšanje učinka so:

- različne tehnike priprave zdravila;
- različni presledki med posameznimi zdravljenji;
- injiciranje v drugo mišico;
- nekoliko spreminjajoča se učinkovitost zdravilne učinkovine v zdravilu Xeomin;
- neodzivnost na zdravljenje/neuspešnost zdravljenja med njegovim izvajanjem.

Če dolgo časa niste bili telesno dejavni, morate po injiciranju zdravila Xeomin postopno začeti s telesno aktivnostjo.

Če se pojavijo težave pri požiranju ali motnje govora ali dihanja, pokličite nujno zdravniško pomoč ali prosite družinske člane, da to storijo (glejte poglavje 4).

Uporabe zdravila Xeomin pri otrocih in mladostnikih niso preizkušali, zato ni priporočena.

Krči vek (blefarospazem)

Pred zdravljenjem obvestite zdravnika, če ste:

- imeli kirurški poseg na očesu. Zdravnik bo poskrbel za dodatne previdnostne ukrepe;
- izpostavljeni tveganju za pojav bolezni, imenovane glavkom z zaprtim zakotjem. Ta bolezen lahko povzroči zvišanje očesnega tlaka in lahko poškoduje optični živec. Zdravnik bo vedel, ali pri vas obstaja nevarnost za pojav te bolezni.

Med zdravljenjem se lahko v mehkih tkivih veke pojavijo majhne točkaste krvavitve. Zdravnik jih lahko omeji s takojšnjim nežnim pritiskom na mesto injiciranja.

Po injiciranju zdravila Xeomin v očesno mišico se bo morda zmanjšala pogostnost mežikanja. To lahko povzroči predolgo izpostavljenost prosojnega sprednjega dela očesa (roženice). Ta izpostavljenost lahko povzroči poškodbe površine in vnetje (razjede na roženici). Poškodbe so lahko pogostejše, če imate motnje obraznih živcev.

Ukrivljen vrat (spastični tortikolis)

Po injiciranju se lahko pojavijo blage do hude težave pri požiranju. To lahko povzroči težave pri dihanju in morda bo tveganje za vdihovanje tujkov ali tekočin večje. Tujki v pljučih lahko povzročijo vnetje ali okužbo (pljučnico). Zdravnik vas bo po potrebi ustrezno zdravil (npr. v obliki umetnega hranjenja).

Težave pri požiranju lahko trajajo dva do tri tedne po injiciranju, pri enem bolniku pa so poročali tudi o pet mesecev trajajočih težavah.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Teoretično lahko učinek zdravila Xeomin okrepijo:

- aminoglikozidni antibiotiki;
- zdravila, ki ovirajo prenos signala iz živca v mišico, npr. tubokuraninski mišični relaksanti, ki oslabijo mišice.

Zato je pri sočasni uporabi zdravila Xeomin in aminoglikozidov ali spektinomomicina potrebna posebna previdnost. To velja tudi za zdravila, ki oslabijo mišice. Zdravnik vam lahko zmanjša začetni odmerek relaksanta ali uporabi zdravilo s takojšnjim delovanjem namesto zdravila z dolgotrajnim delovanjem.

Teoretično lahko učinek zdravila Xeomin zmanjšajo:

- nekatera zdravila proti malariji in antirevmatiki (4-aminokinolini).

Nosečnost in dojenje

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Zdravila Xeomin med nosečnostjo ne smete uporabljati, razen če zdravnik oceni, da je zdravljenje nujno in da morebitna korist odtehta tveganje.

Ni znano, ali zdravilna učinkovina v zdravilu Xeomin prehaja v materino mleko. Zato uporaba zdravila Xeomin pri ženskah, ki dojijo, ni priporočena.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Sposobnost upravljanja vozil in strojev je lahko zmanjšana zaradi narave bolezni, zaradi katere se zdravite. Zaradi nekaterih terapevtskih ali neželenih učinkov ali obojega lahko zdravilo Xeomin vpliva tudi na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Posledično se morate izogibati tem opravilom, dokler se te sposobnosti ne povrnejo v celoti.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO XEOMIN

Zdravilo Xeomin smejo uporabljati samo zdravniki, izkušeni v uporabi botulinskega toksina.

Raztopljeno zdravilo Xeomin je namenjeno injiciranju v mišico.

Optimalni odmerek in število mest injiciranja v zdravljeni mišici bo posebej za vas določil zdravnik. Rezultate začetnega zdravljenja z zdravilom Xeomin je treba oceniti in po potrebi prilagoditi odmerke, dokler ni dosežen želeni terapevtski učinek.

Če menite, da je učinek zdravila Xeomin premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom. Kadar je očitno, da zdravljenje ni učinkovito, je treba pretehtati možnost drugega zdravljenja.

Po zdravljenju s pripravki botulinskega toksina tipa A lahko pride do nastanka protiteles v vašem telesu. Protitelesa lahko zmanjšajo zdravilni učinek zdravila.

Krči vek (blefarospazem)

Prvi učinek je po navadi viden štiri dni po injiciranju. Učinek vsakega zdravljenja na splošno traja 3–4 mesece, lahko pa tudi bistveno manj ali dlje. Zdravljenje se po potrebi lahko ponovi.

Navadno ni pričakovati dodatnih koristi od zdravljenja pogosteje kot vsake tri mesece.

Ukrivljen vrat (spastični tortikolis)

Prvi učinek je po navadi viden sedem dni po injiciranju. Učinek vsakega zdravljenja na splošno traja 3–4 mesece, lahko pa tudi bistveno manj ali dlje. Med dvema cikloma zdravljenja mora miniti vsaj 10 tednov.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Xeomin, kot bi smeli

Znaki prevelikega odmerjanja

Znaki prevelikega odmerjanja niso očitni takoj po injiciranju, lahko pa se pojavijo splošna šibkost, povešene veke, dvojni vid, težave pri požiranju in govoru ter pljučnica.

Ukrepi pri prevelikem odmerjanju

Če začutite znake prevelikega odmerjanja, takoj poiščite nujno medicinsko pomoč ali prosite družinske člane, da to storijo, in pojdite v bolnišnico. Morda bosta nujna nekajdnevni zdravniški nadzor in umetno dihanje.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Xeomin neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki se lahko pojavijo zaradi injiciranja zdravila Xeomin v napačno mesto, kar začasno ohromi bližnje skupine mišic. Veliki odmerki lahko ohromijo mišice, ki so oddaljene od mesta injiciranja. Po navadi se neželeni učinki pojavijo v prvem tednu po zdravljenju in so začasni. Lahko so omejeni na območje okoli mesta injiciranja (npr. lokalna bolečina, občutljivost na mestu injiciranja in krvavitev na mestu injiciranja).

Če se pojavijo težave pri požiranju ali motnje govora ali dihanja, pokličite nujno zdravniško pomoč ali prosite družinske člane, da to storijo.

Kot pri vseh zdravilih se lahko tudi pri zdravilu Xeomin pojavijo alergijske reakcije. Alergijske reakcije lahko povzročijo katere koli od naslednjih simptomov:

- težave pri dihanju
- otekanje rok, stopal, gležnjev, obraza, ustnic, ust ali grla.

Če imate katerega koli od navedenih simptomov, takoj obvestite zdravnika ali pojdite na oddelek za nujno zdravniško pomoč pri najbližji bolnišnici.

Pri razvrščanju neželenih učinkov so uporabljene njihove naslednje verjetnosti in pogostnosti:

<i>zelo pogosti</i>	več kot pri 1 od 10 zdravljenih oseb
<i>pogosti:</i>	manj kot pri 1 od 10 zdravljenih oseb, vendar več kot pri 1 od 100 zdravljenih oseb
<i>občasni</i>	manj kot pri 1 od 100 zdravljenih oseb, vendar več kot pri 1 od 1.000 zdravljenih oseb
<i>redki</i>	manj kot pri 1 od 1.000 zdravljenih oseb, vendar več kot pri 1 od 10.000 zdravljenih oseb
<i>zelo redki</i>	manj kot pri 1 od 10.000 zdravljenih oseb, vključno s posameznimi primeri

Krči vek (blefarospazem)

Pri zdravljenju z zdravilom Xeomin so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosti: povešene veke (ptoza), suhe oči

Občasni: mišična šibkost, mravljinčenje (parestezija), glavobol, vnetje veznice (konjunktivitis), suha usta, kožni izpuščaj, poškodbe

Poleg tega so naslednji neželeni učinki znani iz uporabe primerjalne spojine, ki vsebuje običajni kompleks botulinskega toksina tipa A, uporabili pa so jo pri kliničnih preskušanjih zdravila Xeomin. Možno je, da se ti neželeni učinki pojavijo tudi pri uporabi zdravila Xeomin:

Pogosti: posebna oblika vnetja roženice (površinski pikčasti keratitis), nezmožnost zaprtja očesa (lagofthalmus), draženje oči, strah pred svetlobo (fotofobija), solzenje (lakrimacija)

Občasni: ohromelost obraza, šibkost obraznih mišic, vnetje roženice (keratitis), obrnjenost roba veke navzven (aktropij), dvojni vid (diplopija), obrnjenost roba veke navznoter (entropij), motnje vida, zamegljen vid, omotica, vnetna reakcija na koži (dermatitis), utrujenost

Redki: otekanje očesnih vek

Zelo redki: bolezen optičnega živca, po navadi povezana z zvišanim tlakom v notranjosti očesa (glavkom z zaprtim zakotjem), razjede na roženici

Ukrivljen vrat (spastični tortikolis)

Pri zdravljenju z zdravilom Xeomin so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosti: težave pri požiranju (disfagija), mišična šibkost, bolečina v hrbtu

Občasni: motnje govora (disfonija), šibkost (astenija), bolečine v mišicah (nialgija), glavobol, tresenje (tremor), bolečina v očesu, driska, suha usta, bruhanje, vnetje debelega črevesa (kolitis), kožni izpuščaj, rdečica kože (eritem), srbenje (pruritus), povečano potenje, bolečine v kosteh, vnetje na mestu injiciranja, občutljivost na mestu injiciranja

Poleg tega so naslednji neželeni učinki znani iz uporabe primerjalne spojine, ki vsebuje običajni kompleks botulinskega toksina tipa A, uporabili pa so jo pri kliničnih preskušanjih zdravila Xeomin. Možno je, da se ti neželeni učinki pojavijo tudi pri uporabi zdravila Xeomin:

Zelo pogosti: bolečina, lokalna šibkost

Pogosti: splošna šibkost, simptomi, podobni gripi, slabotnost, omotica, otrplost, zaspanost (dremavost), vnetje nosu (rinitis), okužba zgornjih dihal, slabost, suha usta, rane na koži, otrdelost, povečana napetost mišic (hipertonija)

Občasni: težave pri dihanju (dispneja), dvojni vid (diplopija), povešene veke (ptoza), sprememba glasu, zvišana telesna temperatura

Zdravljenje zvitega vratu lahko povzroči težave pri požiranju različnih stopenj. To lahko povzroči vdihavanje tujkov, zaradi česar je potreben zdravniški poseg. Težave pri požiranju lahko trajajo dva do tri tedne po injiciranju, v enem primeru pa so poročali tudi o pet mesecev trajajočih težavah. Videti je, da so težave pri požiranju odvisne od odmerka. V kliničnih preskušanjih s kompleksom botulinskega toksina tipa A so poročali, da so težave pri požiranju manj pogoste pri majhnih odmerkih.

Splošno

Naslednje informacije temeljijo na objavah o običajnih zdravilih, ki vsebujejo kompleks botulinskega toksina tipa A.

Zelo redko so poročali o neželenih učinkih, povezanih z razširjanjem botulinskega toksina na mesta, oddaljena od mesta injiciranja (pretirana mišična šibkost, težave pri požiranju, okužbe ali vnetja pljuč zaradi vdihavanja tujkov (aspiracijski pnevmonitis) s smrtnim izidom v nekaterih primerih).

Obstajajo redka poročila o neželenih učinkih, povezanih s srčno-žilnim sistemom, kot sta neredni srčni utrip (aritmija) in srčna kap, v nekaterih primerih s smrtnim izidom. Ni znano, ali so te smrti povzročili običajna zdravila s kompleksom botulinskega toksina tipa A ali pa obstoječa kardiovaskularna bolezen.

Obstajajo redka poročila o hudih alergijskih (anafilaktičnih) reakcijah po injiciranju običajnega zdravila s kompleksom botulinskega toksina tipa A.

O enem primeru periferne nevropatije so poročali pri moškem, ki je v 11 tednih prejel štiri nize injekcij običajnega zdravila s kompleksom botulinskega toksina tipa A (za spazem hrbta in vratu ter hudo bolečino).

Pri eni bolnici se je razvila lezija živca, ki je prizadela roko dva dni po injiciranju običajnega pripravka s kompleksom botulinskega toksina tipa A za zdravljenje zvitega vratu. Bolnica je okrevala po petih mesecih.

Pri uporabi običajnih zdravil s kompleksom botulinskega toksina tipa A so poročali o različnih oblikah kožnih izbruhov (multiformnem eritemu), srbenju, izpuščaju, podobnem psoriazii, pruritusu in alergijskih reakcijah, vendar je vzročno-posledična povezava neznana.

Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA XEOMIN

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Xeomin ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki poleg oznake "Uporabno do". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Neodprte vial: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Rekonstituirana raztopina: Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Zdravnik bo zdravilo pred uporabo rekonstituiral s fiziološko raztopino. Ta rekonstituirana raztopina se lahko hrani do 24 ur, če je shranjena pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Kljub temu je treba zdravilo porabiti takoj.

Zdravnik ne sme uporabiti zdravila Xeomin, če je rekonstituirana raztopina, pripravljena po navodilih, videti motna ali če vsebuje kosmiče ali delce.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo xeomin

- zdravilna učinkovina je nevrotoksin bakterije *Clostridium Botulinum* tipa A (150 kD), brez beljakovin, ki tvorijo komplekse

1 viala vsebuje 100 enot LD₅₀ nevrotoksina bakterije *Clostridium Botulinum* tipa A (150 kD), brez beljakovin, ki tvorijo komplekse. Ena enota LD₅₀ ustreza mediani smrtnega odmerka (LD₅₀), kadar se rekonstituirano zdravilo intraperitonealno injicira v miši pod določenimi pogoji. Zaradi razlik v preskusih za določanje vrednosti LD₅₀ so te enote specifične za zdravilo Xeomin in ne veljajo za druga zdravila, ki vsebujejo botulinski toksin.
- Pomožni snovi sta humani albumin, saharoza.

Izgled zdravila Xeomin in vsebina pakiranja

Zdravilo Xeomin je prašek za raztopino za injiciranje. Prašek je bel.
Raztopljeno zdravilo Xeomin je bistra brezbarvna raztopina brez delcev.

Velikosti pakiranj po 1 (pakiranje z eno enoto), 2, 3 ali 6 vial (pakiranja z več enotami).
Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec:

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

Navodilo je bilo odobreno

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Odmerek zdravila Xeomin se lahko manjša ali večja z manjšanjem ali večanjem prostornine injiciranega zdravila. Če je prostornina injiciranega zdravila manjša, je manjši tudi občutek pritiska in botulinski nevrotoksin tipa A se manj razširi po mišici, v katero je injiciran. To je koristno, ker se zmanjša učinek na sosednje mišice, kadar se zdravilo injicira v majhne skupine mišic.

Pred uporabo je treba zdravilo Xeomin rekonstituirati s sterilnim natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje brez dodanih konzervansov. Rekonstitucijo in redčenje je treba opraviti v skladu z dobro prakso, zlasti glede aseptičnosti.

Rekonstitucijo in pripravo brizge je treba opraviti na papirnatih brisačah, obloženih s plastiko, da se vpije morebitno razlitje. Ustrezno količino vehikla (glejte tabelo za redčenje) povlecite v brizgo. Pred vstavitvijo igle očistite izpostavljeni del gumijastega zamaška z alkoholom (70 %). Vehikel morate nežno vbrizgati v vialo. Če vakuum vehikla ne povleče v vialo, morate vialo zavreči. Rekonstituirano zdravilo Xeomin je bistra brezbarvna raztopina brez delcev.

Priporočene razredčitve so navedene v naslednji tabeli:

Količina dodanega vehikla (natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje)	Končni odmerek v enotah na 0,1 ml
0,5 ml	20,0 e.
1,0 ml	10,0 e.
2,0 ml	5,0 e.
4,0 ml	2,5 e.
8,0 ml	1,25 e.

Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Vso raztopino za injiciranje, ki je bila shranjena več kot 24 ur, in neuporabljeno raztopino za injiciranje je treba zavreči.

Za varno odstranjevanje je treba neuporabljeno vsebino vial razredčiti z malo vode in nato sterilizirati pod visokim tlakom (avtoklavirati). Vse uporabljene vial, brizge, prelito tekočino itd. je treba sterilizirati pod visokim tlakom, preostalo zdravilo Xeomin pa inaktivirati z razredčeno raztopino natrijevega hidroksida (0,1 N NaOH).