

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XEOMIN, 50 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
XEOMIN, 100 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
XEOMIN, 200 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

XEOMIN, 50 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Jedna fiolka zawiera 50 jednostek neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A (150 kD), wolnej od białek kompleksujących*.

XEOMIN, 100 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Jedna fiolka zawiera 100 jednostek neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A (150 kD), wolnej od białek kompleksujących*.

XEOMIN, 200 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Jedna fiolka zawiera 200 jednostek neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A (150 kD), wolnej od białek kompleksujących*.

* Neurotoksyna botulinowa typu A, oczyszczona z kultur bakterii *Clostridium botulinum* (szczep Hall)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Biały proszek

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

XEOMIN jest wskazany u dorosłych do objawowego leczenia:

- kurczu powiek i połowiczego kurczu twarzy,
- dystonii szyjnej z przewagą komponenty rotacyjnej (kurczowy kręcz szyi),
- spastyczności kończyny górnej,
- przewlekłego ślinotoku z powodu zaburzeń neurologicznych.

XEOMIN jest wskazany u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat, o masie ciała ≥ 12 kg do objawowego leczenia:

- przewlekłego ślinotoku z powodu zaburzeń neurologicznych i (lub) neurorozwojowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Z uwagi na różnice w oznaczaniu mocy, jednostki dawkowania produktu leczniczego XEOMIN nie mogą być traktowane jako równoważne z jednostkami uznanymi dla innych produktów zawierających toksynę botulinową typu A.

Szczegółowe informacje dotyczące badań klinicznych produktu leczniczego XEOMIN w porównaniu z produktem zawierającym konwencjonalny kompleks toksyny botulinowej typu A (900 kD), patrz punkt 5.1.

XEOMIN może być podawany jedynie przez lekarzy z odpowiednimi kwalifikacjami i niezbędnym doświadczeniem w stosowaniu toksyny botulinowej typu A.

Optymalna dawka, częstość podawania i liczba miejsc wstrzyknięcia powinny zostać określone przez lekarza indywidualnie dla każdego pacjenta. Dawkę należy zwiększać stopniowo.

Nie należy przekraczać zalecanej dawki jednorazowej produktu leczniczego XEOMIN.

Dawkowanie

Kurcz powiek i połowiczy kurcz twarzy

Zalecana dawka początkowa to 1,25 do 2,5 jednostek na jedno miejsce wstrzyknięcia.

Dawka początkowa nie powinna przekraczać 25 jednostek na jedno oko.

Dawka całkowita jednej sesji leczenia nie powinna przekraczać 50 jednostek na jedno oko. Nie należy powtarzać leczenia częściej niż co 12 tygodni.

Odstępy czasowe pomiędzy zabiegami należy określić na podstawie rzeczywistych wskazań klinicznych dla danego pacjenta.

Rozpoczęcie działania produktu jest obserwowane średnio w ciągu czterech dni po wstrzyknięciu. Działanie produktu leczniczego XEOMIN utrzymuje się zazwyczaj około 3-5 miesięcy. Może jednak utrzymywać się znacznie krócej lub dłużej.

Jeżeli dawka początkowa okaże się niewystarczająca, można ją zwiększyć maksymalnie dwukrotnie podczas kolejnego podania produktu. Wydaje się jednak, że wstrzykiwanie więcej niż 5,0 jednostek w jedno miejsce nie przynosi dodatkowych korzyści.

Pacjentów z połowicznym kurczem twarzy powinno się leczyć w taki sam sposób, jak w przypadku jednostronnego kurczu powiek.

Kurczowy kręcz szyi

Dawka produktu leczniczego XEOMIN w leczeniu kurczowego kręczu szyi powinna być indywidualnie dobrana dla każdego pacjenta w zależności od ustawienia głowy i szyi, umiejscowienia ewentualnego bólu, przerostu mięśni, masy ciała i odpowiedzi na leczenie.

W pierwszym cyklu leczenia nie należy wstrzykiwać więcej niż 200 jednostek, z możliwością wprowadzenia zmian w kolejnych cyklach, na podstawie odpowiedzi na leczenie. W każdej jednej sesji całkowita dawka nie powinna przekraczać 300 jednostek. Nie należy podawać więcej niż 50 jednostek w każde jedno miejsce wstrzyknięcia.

Rozpoczęcie działania produktu jest obserwowane średnio w ciągu siedmiu dni po wstrzyknięciu. Działanie produktu leczniczego XEOMIN utrzymuje się zazwyczaj około 3-4 miesiące.

Może jednak utrzymywać się znacznie dłużej lub krócej. Nie zaleca się powtarzania zabiegów w odstępach krótszych niż 10 tygodni. Odstępy czasowe pomiędzy zabiegami należy określić na podstawie rzeczywistych wskazań klinicznych dla danego pacjenta.

Spastyczność kończyny górnej

Dokładną dawkę i liczbę miejsc wstrzyknięcia należy dostosować do danego pacjenta w oparciu o wielkość, liczbę i lokalizację chorobowo zmienionych mięśni, nasilenia spastyczności i obecności miejscowego osłabienia mięśni.

Zalecane dawki lecznicze na mięsień:

Postać kliniczna <i>Mięsień</i>	Liczba jednostek (Zakres)	Liczba miejsc wstrzyknięcia do danego mięśnia
Zgięty nadgarstek		
<i>Mięsień zginacz promieniowy nadgarstka</i>	25-100	1-2
<i>Mięsień zginacz łokciowy nadgarstka</i>	20-100	1-2
Zaciśnięta pięść		
<i>Mięsień zginacz powierzchowny palców</i>	25-100	2
<i>Mięsień zginacz głęboki palców</i>	25-100	2
Zgięty łokieć		
<i>Mięsień ramienno – promieniowy</i>	25-100	1-3
<i>Mięsień dwugłowy ramienia</i>	50-200	1-4
<i>Mięsień ramienny</i>	25-100	1-2
Nawrócone przedramię		
<i>Mięsień nawrotny czworoboczny</i>	10-50	1
<i>Mięsień nawrotny obły</i>	25-75	1-2
Kciuk w dłoni		
<i>Mięsień zginacz długi kciuka</i>	10-50	1
<i>Mięsień przywodziciel kciuka</i>	5-30	1
<i>Mięsień zginacz krótki kciuka/</i>	5-30	1
<i>Mięsień przeciwstawiacz kciuka</i>		
Rotacja wewnętrzna/wydłużenie/przywiedzenie ramienia		
<i>Mięsień naramienny - część obojczykowa</i>	20-150	1-3
<i>Mięsień najszerszy grzbietu</i>	25-150	1-4
<i>Mięsień piersiowy większy</i>	20-200	1-6
<i>Mięsień podłopatkowy</i>	15-100	1-4
<i>Mięsień obły większy</i>	20-100	1-2

Całkowita dawka stosowana w leczeniu spastyczności kończyny górnej w czasie jednej sesji leczenia nie powinna przekraczać 500 jednostek i nie należy podawać więcej, niż 250 jednostek do mięśni ramienia.

Pacjenci informowali, że rozpoczęcie działania odczuwali po 4 dniach od podania produktu leczniczego. Maksymalny wynik – zmniejszenie napięcia mięśni – odczuwali w ciągu 4 tygodni. Zasadniczo skutek leczenia utrzymywał się 12 tygodni, jednakże może on trwać znacznie dłużej lub krócej. Nie należy wstrzykiwać kolejnych dawek częściej niż co 12 tygodni. Odstępy między wstrzyknięciami kolejnych dawek należy ustalić w oparciu o rzeczywistą kliniczną potrzebę danego pacjenta.

Przewlekły ślinotok (dorośli)

Należy użyć roztworu po rekonstytucji o stężeniu 5 jednostek/0,1 ml.

XEOMIN wstrzykuje się do ślinianek przyusznych i podżuchwowych po obu stronach (łącznie, cztery wstrzyknięcia podczas jednego zabiegu). Dawkę dzieli się pomiędzy śliniankami przyusznymi i podżuchwowymi w stosunku 3:2 w następujący sposób:

Gruzoł	Jednostki	Objętość
Ślinianki przyuszne	30 na każdą stronę	0,6 ml na każde wstrzyknięcie
Ślinianki podżuchwowe	20 na każdą stronę	0,4 ml na każde wstrzyknięcie

Miejsce wstrzyknięcia powinno znajdować się blisko środka ślinianki.

Zalecana dawka w czasie jednej sesji leczenia wynosi 100 jednostek. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki.

Odstępy czasowe pomiędzy zabiegami należy określić na podstawie rzeczywistej klinicznej potrzeby danego pacjenta.

Nie należy wstrzykiwać kolejnych dawek częściej niż co 16 tygodni.

Przewlekły ślinotok (dzieci/młodzież)

Należy użyć roztworu po rekonstytucji o stężeniu 2,5 jednostek/0,1 ml.

XEOMIN wstrzykuje się do ślinianek przyusznych i podżuchwowych po obu stronach (łącznie, cztery wstrzyknięcia podczas jednego zabiegu). Dawkę, dostosowaną do masy ciała, dzieli się pomiędzy śliniankami przyusznymi i podżuchwowymi w stosunku 3:2 jak wskazano w tabeli poniżej.

Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci o masie ciała poniżej 12 kg.

Masa ciała	Ślinianka przyuszna, po każdej stronie		Ślinianka podżuchwowa, po każdej stronie		Całkowita dawka, obie ślinianki, po obu stronach
	Dawka na śliniankę	Objętość na każde wstrzyknięcie	Dawka na śliniankę	Objętość na każde wstrzyknięcie	
[kg]	[Jednostki]	[ml]	[Jednostki]	[ml]	[Jednostki]
≥ 12 i < 15	6	0,24	4	0,16	20
≥ 15 i < 19	9	0,36	6	0,24	30
≥ 19 i < 23	12	0,48	8	0,32	40
≥ 23 i < 27	15	0,60	10	0,40	50
≥ 27 i < 30	18	0,72	12	0,48	60
≥ 30	22,5	0,90	15	0,60	75

Miejsce wstrzyknięcia powinno znajdować się blisko środka ślinianki.

Odstępy czasowe pomiędzy zabiegami należy określić na podstawie rzeczywistej klinicznej potrzeby danego pacjenta.

Nie należy wstrzykiwać kolejnych dawek częściej niż co 16 tygodni.

Wszystkie wskazania

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

- kliniczną weryfikację działania neurotoksyny na ostrzyknięty mięsień: np. badanie elektromiograficzne w wyspecjalizowanej jednostce,
- analizę przyczyny klinicznej oporności na leczenie, np. niewystarczające wyizolowanie mięśnia, do którego wstrzyknięto produkt leczniczy, zbyt mała dawka produktu leczniczego, zła technika wstrzykiwania, utrwalony przykurcz mięśnia, zbyt słaby mięsień antagonisty, możliwe wytworzenie przeciwciał,
- ocenę czy wybór leczenia neurotoksyną botulinową typu A był właściwy w danym przypadku,
- jeżeli w trakcie początkowego leczenia nie pojawiły się działania niepożądane produktu leczniczego, można przeprowadzić dodatkową serię wstrzyknięć pod następującymi warunkami: 1) dobranie dawki produktu leczniczego na podstawie analizy braku odpowiedzi klinicznej na ostatnie podanie produktu, 2) lokalizacja zajętych mięśni pod kontrolą takich technik, jak badanie elektromiograficzne, 3) zachowanie zalecanego minimalnego odstępu pomiędzy pierwszym i powtórным podaniem produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego XEOMIN w przypadku wskazań innych niż opisane w punkcie 4.1. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania we wskazaniach innych niż przewlekły ślinotok u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat o masie ciała ≥ 12 kg.

Obecnie dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania produktu XEOMIN u dzieci i młodzieży odnośnie wskazań opisano w punkcie 5.1.

Sposób podawania

Wszystkie wskazania

W celu zapoznania się z instrukcjami dotyczącymi sporządzania roztworu produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Po rekonstytucji produkt leczniczy XEOMIN powinien zostać zużyty podczas jednej sesji wstrzykiwań i tylko dla jednego pacjenta.

XEOMIN jest przeznaczony do podania domięśniowego i do gruczołu (do gruczołu ślinowego).

Kurcz powiek i połowiczny kurcz twarzy

Po rekonstytucji produkt leczniczy XEOMIN wstrzykuje się domięśniowo za pomocą odpowiedniej sterylnej igły (np. 27-30 G/średnica 0,30-0,40 mm / długość 12,5 mm). Kontrola elektromiograficzna nie jest konieczna. Zalecana objętość do wstrzyknięcia wynosi od 0,05 do 0,1 ml.

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

W przypadkach jednostronnego kurczu powiek wstrzyknięcia powinny być ograniczone do oka objętego chorobą.

Pacjentów z połowicznym kurczem twarzy powinno się leczyć w taki sam sposób, jak w przypadku jednostronnego kurczu powiek.

Brak doświadczeń z badań klinicznych dotyczących wstrzyknięć produktu XEOMIN w dolną część twarzy. Nie należy wykonywać wstrzyknięć do mięśni dolnej części twarzy ze względu na wyraźne ryzyko miejscowego ich osłabienia, co wynika z doniesień literaturowych, dotyczących przypadków wstrzyknięcia toksyny botulinowej w ten obszar twarzy u pacjentów z połowicznym kurczem twarzy.

Kurczowy kręcz szyi

Używając odpowiedniej sterylnej igły (np. 25-30 G/średnica 0,30-0,50 mm/długość 37 mm) wykonuje się wstrzyknięcia do powierzchownych mięśni, a do wstrzyknięć do mięśni głębokich używa się igły (np. 22 G/średnica 0,70 mm/długość 75 mm). Zalecana objętość w jedno miejsce wstrzyknięcia wynosi od 0,1 do 0,5 ml.

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

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

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

Spastyczność kończyny górnej

Po rekonstytucji produkt leczniczy XEOMIN wstrzykuje się za pomocą odpowiedniej sterylnej igły (np. 26 G/0,45 mm /37 mm w przypadku mięśni powierzchownych i dłuższej igły, np. 22 G/0,7 mm /75 mm w przypadku głębszych mięśni).

W przypadku trudności z wyizolowaniem poszczególnych mięśni, zaleca się lokalizację zajętych mięśni pod kontrolą takich technik, jak badanie elektromiograficzne lub ultrasonograficzne. Wstrzyknięcie produktu leczniczego XEOMIN w wiele miejsc może umożliwić bardziej jednorodny kontakt produktu leczniczego z unerwionymi obszarami mięśnia co jest szczególnie korzystne w przypadku wstrzykiwania produktu leczniczego w większe mięśnie.

Przewlekły ślinotok (dorośli/dzieci/młodzież)

Po rekonstytucji, produkt leczniczy XEOMIN wstrzykuje się do gruczołu za pomocą odpowiedniej sterylnej igły (np. 27-30 G/średnica 0,30-0,40 mm/długość 12,5 mm). U dorosłych, odpowiednie ślinianki można zlokalizować za pomocą anatomicznych punktów orientacyjnych lub badania ultrasonograficznego, jednakże preferowaną metodą jest metoda ultrasonograficzna, ponieważ zaobserwowano lepsze działanie terapeutyczne (patrz punkt 5.1). U dzieci i młodzieży leczenie należy stosować pod kontrolą badania ultrasonograficznego. Przed wykonaniem wstrzyknięcia u dzieci i młodzieży można zaproponować zastosowanie znieczulenia miejscowego (takiego, jak krem do znieczulenia miejscowego), sedacji lub znieczulenia w połączeniu z sedacją, po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka oraz zgodnie z lokalną praktyką.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Uogólnione zaburzenia czynności mięśniowej (np. miastenia gravis, zespół Lamberta-Eatona).
- Infekcja lub stan zapalny w miejscu planowanego wstrzyknięcia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ogólne:

Przed zastosowaniem produktu leczniczego XEOMIN lekarz musi zapoznać się z anatomią pacjenta i ze zmianami w jego anatomii powstałymi na skutek wcześniejszych zabiegów chirurgicznych.

Należy zachować ostrożność, aby nie doszło do wstrzyknięcia produktu leczniczego XEOMIN do naczynia krwionośnego.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego XEOMIN:

- jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek zaburzenia układu krzepnięcia,
- jeśli pacjent przyjmuje produkty przeciwzakrzepowe lub substancje, które mogą mieć działanie przeciwzakrzepowe.

Działanie terapeutyczne neurotoksyny botulinowej typu A może się zwiększać lub zmniejszać po kolejnych wstrzyknięciach. Możliwe przyczyny zmian skutków klinicznych to różne techniki sporządzania roztworu, zastosowane odstępy między wstrzyknięciami, miejsca wstrzyknięcia i zmieniająca się w nieznacznym stopniu aktywność neurotoksyny wynikająca z zastosowanej procedury badań biologicznych lub wtórny brak odpowiedzi na leczenie.

Miejscowe i ogólne skutki rozprzestrzeniania się toksyny

Działania niepożądane mogą być skutkiem nieprecyzyjnego wstrzyknięcia neurotoksyny botulinowej typu A w nieprawidłowym miejscu, co tymczasowo paraliżuje pobliskie grupy mięśni. Duże dawki mogą spowodować paraliż mięśni znacznie oddalonych od miejsca wstrzyknięcia produktu.

Odnotowano przypadki wystąpienia działań niepożądanych, które mogą być związane z rozprzestrzenianiem się toksyny botulinowej typu A do miejsc odległych od miejsca wstrzyknięcia (patrz punkt 4.8). Niektóre z nich mogą stanowić zagrożenie dla życia. Odnotowano nawet przypadki śmierci, które niekiedy były powiązane z dysfagią, zapaleniem płuc i (lub) znaczącym osłabieniem.

Pacjenci leczeni dawkami terapeutycznymi mogą doświadczać nadmiernego osłabienia mięśni.

Notowano przypadki jatrogenego zatrucia jadem kiełbasianym po wstrzyknięciu produktów leczniczych zawierających toksynę botulinową. Pacjenci lub ich opiekunowie powinni być pouczeni o konieczności wezwania pogotowia, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy przedmiotowe lub podmiotowe związane z rozprzestrzeniającym się działaniem toksyny botulinowej oraz w przypadku pojawienia się zaburzeń przełykania, mowy lub oddychania (patrz punkt 4.9).

Przypadki dysfagii odnotowano również w związku ze wstrzyknięciem produktu leczniczego w miejscach innych niż mięśnie szyjne.

Istniejące uprzednio zaburzenia nerwowo-mięśniowe

Pacjenci z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi mogą być narażeni na zwiększone ryzyko nadmiernego osłabienia mięśni, szczególnie w przypadku wstrzykiwań domięśniowych. Produkt leczniczy zawierający toksynę botulinową typu A powinien być stosowany u tych pacjentów pod nadzorem specjalisty i tylko wtedy, gdy korzyść z jego stosowania przewyższa ryzyko.

Ogólnie, należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami połykania i zachłyśnięciami w wywiadzie. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia dystonii szyjnej u tych pacjentów.

Produkt leczniczy XEOMIN należy stosować ostrożnie:

- u pacjentów cierpiących na stwardnienie zanikowe boczne,
- u pacjentów cierpiących na inne choroby wywołujące zaburzenie czynności nerwowo-mięśniowej,
- gdy mięśnie, do których ma zostać wstrzyknięty produkt leczniczy, znajdują się w stanie wyraźnego osłabienia lub zaniku.

Reakcje nadwrażliwości

Odnotowywano przypadki wystąpienia reakcji nadwrażliwości na produkty zawierające neurotoksynę botulinową typu A. W przypadku wystąpienia reakcji ciężkich (takich, jak wstrząs anafilaktyczny) i (lub) nagłych reakcji nadwrażliwości, należy wdrożyć odpowiednie leczenie.

Powstawanie przeciwciał

Zbyt częste stosowanie produktu leczniczego może zwiększyć ryzyko powstawania przeciwciał, co może prowadzić do niepowodzenia leczenia (patrz punkt 4.2).

Potencjał powstawania przeciwciał można zminimalizować, wstrzykując najmniejszą skuteczną dawkę z zachowaniem maksymalnych odstępów czasowych pomiędzy dawkami, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Dzieci i młodzież

W spontanicznych doniesieniach bardzo rzadko zgłaszano przypadki rozprzestrzeniania się toksyny w miejsca odległe od miejsca podania po zastosowaniu innych produktów toksyny botulinowej typu A u dzieci i młodzieży, u których występowały choroby współistniejące, zazwyczaj dziecięce porażenie mózgowie. W zgłaszanych przypadkach zastosowana dawka zazwyczaj przekraczała dawkę zalecaną.

W spontanicznych doniesieniach odnotowano rzadkie przypadki zgonów związane z zachłystowym zapaleniem płuc u dzieci z ciężkim dziecięcym porażeniem mózgowym, po zastosowaniu toksyny botulinowej, poza zarejestrowanymi wskazaniami (off-label) (np. podanie w obszarze szyi).

Uważa się, że ryzyko to jest szczególnie duże u dzieci i młodzieży o złym stanie zdrowia lub u pacjentów ze znacznym osłabieniem neurologicznym, utrudnieniem połykania (dysfagia) lub niedawno przeżytym zachłystowym zapaleniem płuc lub inną chorobą płuc.

Ostrzeżenia specyficzne dla wskazań

Kurcz powiek i połowiczy kurcz twarzy

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

Z powodu działania przeciwocholinergicznego neurotoksyny botulinowej typu A, XEOMIN powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów obciążonych ryzykiem rozwoju jaskry z wąskim kątem przesączania.

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

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

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

Kurczowy kręć szyi

Należy zachować ostrożność podczas wstrzykiwania produktu leczniczego XEOMIN w miejsca znajdujące się w pobliżu wrażliwych struktur, takich jak tętnica szyjna, szczyty płuc lub przełyk.

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

Pacjenci muszą zostać poinformowani, że wstrzyknięcia produktu leczniczego XEOMIN w leczeniu kurczowego kręć szyi mogą powodować zaburzenia połykania, od łagodnych do ciężkich z ryzykiem zachłyśnięcia się oraz duszności. Konieczna może okazać się interwencja lekarza (np. założenie sondy do żołądka) (patrz też punkt 4.8). Ograniczenie dawki wstrzykniętej do mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego do mniej niż 100 jednostek może zmniejszyć częstość występowania zaburzeń połykania. Pacjenci z mniejszą masą mięśniową szyi lub pacjenci wymagający obustronnych wstrzyknięć do mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego są w grupie podwyższonego ryzyka. Występowanie zaburzeń połykania jest związane z zasięgiem działania farmakologicznego produktu leczniczego XEOMIN i wynika z rozprzestrzeniania się neurotoksyny do mięśni przełyku.

Spastyczność kończyny górnej

Należy zachować ostrożność podczas wstrzykiwania produktu leczniczego XEOMIN w miejsca znajdujące się w pobliżu wrażliwych struktur, takich jak tętnica szyjna, szczyty płuc lub przełyk.

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

Produkt leczniczy XEOMIN w leczeniu ogniskowej spastyczności był badany w skojarzeniu ze stosowanym standardowym schematem leczenia. Produkt ten nie zastępuje standardowych metod leczenia.

Jest mało prawdopodobne by produkt leczniczy XEOMIN był skuteczny w poprawianiu zakresu ruchu w stawie dotkniętym przez utrwalony przykurcz mięśni.

Donoszono o wystąpieniu nowych lub nawrocie drgawek, zazwyczaj u pacjentów, u których występuje predyspozycja do ich występowania. Nie ustalono dokładnego związku między nimi a podawaniem toksyny botulinowej we wstrzyknięciu.

Przewlekły ślinotok (dorośli/dzieci/młodzież)

W przypadku ślinotoku wywołanego przez leki (np. przez arypiprazol, kłozapinę, pirydostygminę), należy rozważyć przede wszystkim możliwość zastąpienia, zmniejszenia lub nawet przerwania leczenia lekiem powodującym ślinotok przed zastosowaniem produktu leczniczego XEOMIN.

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego XEOMIN u pacjentów ze ślinotokiem wywołanym lekami.

W przypadku wystąpienia suchości w jamie ustnej w związku ze stosowaniem produktu leczniczego XEOMIN, należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Zaleca się wizytę u stomatologa na początku leczenia. Należy poinformować stomatologa o leczeniu ślinotoku produktem leczniczym XEOMIN, w celu podjęcia odpowiednich środków, zapobiegających powstawaniu próchnicy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzano badań dotyczących interakcji.

Teoretycznie działanie neurotoksyny botulinowej może zostać spotęgowane przez antybiotyki aminoglikozydowe lub inne produkty lecznicze, które wpływają na przewodzenie nerwowo-mięśniowe np. produkty zwiotczające mięśnie z grupy tubokuraryn.

Z tego względu skojarzone stosowanie produktu leczniczego XEOMIN i aminoglikozydów lub spektynomycyny wymaga szczególnej ostrożności. Obwodowo działające produkty zwiotczające mięśnie powinny być stosowane ostrożnie, w razie potrzeby należy zmniejszyć ich początkową dawkę lub zastosować substancję o pośrednim czasie działania (jak wekuronium lub atrakurium) zamiast dłużej działających produktów.

Ponadto, w przypadku stosowania w leczeniu przewlekłego ślinotoku, napromieniowanie głowy i szyi, w tym gruczołów ślinowych i (lub) jednocześnie podawanie leków antycholinergicznym (np. atropina, glikopironium, skopolamina) może zwiększyć działanie neurotoksyny botulinowej. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego XEOMIN w leczeniu przewlekłego ślinotoku podczas radioterapii.

Produkty z grupy 4-aminochinolin mogą osłabić działanie produktu leczniczego XEOMIN.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania neurotoksyny botulinowej typu A u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

XEOMIN nie powinien być stosowany w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne i jeśli oczekiwana korzyść nie przewyższa możliwego ryzyka.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy neurotoksyna botulinowa typu A przenika do mleka matki. Dlatego nie należy stosować produktu leczniczego XEOMIN u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania neurotoksyny botulinowej typu A.

W badaniach na królikach nie wykazano niekorzystnego wpływu na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

XEOMIN wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów należy poinformować, że w przypadku wystąpienia astenii, osłabienia mięśni, zawrotów głowy, zaburzeń widzenia lub opadania powiek powinni unikać prowadzenia pojazdów oraz wykonywania innych potencjalnie niebezpiecznych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane są zazwyczaj w pierwszym tygodniu po leczeniu i mają przemijający charakter. Działania niepożądane mogą być związane z substancją czynną, procedurą wstrzyknięcia lub jednym i drugim.

Działania niepożądane niezależne od wskazań:

Działania niepożądane związane z podaniem produktu leczniczego

W związku z samym wstrzyknięciem może wystąpić miejscowy ból, stan zapalny, parestezja, niedoczulica, tkliwość, opuchlizna, obrzęk, rumień, świąd, miejscowe zakażenie, krwiak, krwawienie i (lub) siniak.

Ból i (lub) niepokój związany z ukłuciem może prowadzić do reakcji wazowagalnych, włącznie z przejściowym objawowym niedociśnieniem, nudnościami, szumem w uszach oraz omdleniem.

Działania niepożądane substancji z grupy toksyn botulinowych typu A

Miejscowe osłabienie mięśni jest jednym z występujących działań farmakologicznych toksyny botulinowej typu A.

Rozprzestrzenianie się toksyny

Bardzo rzadko zgłaszano działania niepożądane występujące w związku z zasięgiem rozprzestrzeniania się toksyny z miejsca podania, wywołujące objawy zgodne z działaniem toksyny botulinowej typu A (nadmierne osłabienie mięśni, zaburzenia połykania i zachłystowe zapalenie płuc ze skutkiem śmiertelnym w niektórych przypadkach) (patrz punkt 4.4).

Reakcje nadwrażliwości

Rzadko zgłaszano ciężkie i (lub) nagłe reakcje nadwrażliwości obejmujące wstrząs anafilaktyczny, chorobę posurowiczą, pokrzywkę, obrzęk tkanek miękkich i duszność.

Niektóre z tych reakcji odnotowano po zastosowaniu produktu zawierającego konwencjonalny kompleks toksyny botulinowej typu A w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi czynnikami, które mogą wywołać podobne reakcje.

Działania niepożądane na podstawie doświadczenia klinicznego

Po zastosowaniu produktu leczniczego zgłaszano następujące działania niepożądane. Kategorie częstości zostały zdefiniowane następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Kurcz powiek

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, porażenie nerwu twarzowego	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Opadanie powieki	Bardzo często
	Zespół suchego oka, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia	Często
	Podwójne widzenie, nasilone łzawienie	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie ustnej	Często
	Zaburzania połykania	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Oslabienie mięśni	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w miejscu wstrzyknięcia	Często
	Zmęczenie	Niezbyt często

Półowicz kurcz twarzy

W przypadku półowiczego kurczu twarzy należy spodziewać się takich samych działań niepożądanych, jak w kurczu powiek.

Kurczowy kręcz szyi

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Infekcje górnych dróg oddechowych	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, stan przedomdleniowy, zawroty głowy	Często
	Zaburzenia mowy	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Dysfonia, duszność	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaburzenia połykania	Bardzo często
	Suchość w jamie ustnej, nudności	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierna potliwość	Często
	Wysypka	Niezbyt często

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból szyi, osłabienie mięśni, ból mięśni, skurcze mięśni, sztywność mięśni i stawów	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w miejscu wstrzyknięcia, astenia	Często

Leczenie kurczowego kręczy szyi może spowodować zaburzenia połykania o różnym stopniu nasilenia z ryzykiem zachłyśnięcia się, które mogą wymagać interwencji lekarza. Zaburzenia połykania mogą utrzymywać się przez dwa do trzech tygodni po wstrzyknięciu, choć opisano jeden przypadek utrzymywania się zaburzeń połykania przez pięć miesięcy.

Spastyczność kończyny górnej

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, niedoczulica	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie ustnej	Często
	Zaburzenia połykania, nudności	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Oslabienie mięśni, ból kończyn, ból mięśni	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Niezbyt często
	Ból w miejscu wstrzyknięcia	Nieznana

Przewlekły ślinotok (dorośli)

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Parestezje	Często
	Zaburzenia mowy	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie ustnej, zaburzenia połykania	Często
	Zmiany (zagęszczenie) śliny, zaburzenia smaku	Niezbyt często

Zgłaszano przypadki ciężkiej, trwałej suchości w jamie ustnej (> 110 dni), która może prowadzić do dalszych zaburzeń, takich jak zapalenie dziąseł, zaburzenia połykania i próchnica.

Przewlekły ślinotok (dzieci/młodzież)

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaburzenia połykania	Niezbyt często
	Zmiany (zagęszczenie) śliny, suchość w jamie ustnej, ból w jamie ustnej, próchnica zębów	Nieznana

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Po wprowadzeniu produktu leczniczego XEOMIN do obrotu, obserwowano następujące działania niepożądane o nieznanej częstości występowania, niezależnie od wskazań, w których stosowano produkt leczniczy:

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, takie jak opuchlizna, obrzęk (również w miejscach odległych od miejsca wstrzyknięcia), rumień, świąd, wysypka (lokalna i uogólniona) i duszność
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Zanik mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy grypopodobne

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Należy zapoznać się z informacjami na temat ryzyka związanego z miejscowymi i ogólnymi skutkami rozprzestrzeniania się toksyny, podanymi w punkcie 4.4.

Objawy przedawkowania:

Zwiększona dawka neurotoksyny botulinowej typu A może wywołać wyraźne porażenie nerwowo-mięśniowe poza miejscem wstrzyknięcia, dając szereg objawów. Objawy przedawkowania mogą obejmować ogólne osłabienie, opadanie powieki, podwójne widzenie, zaburzenia oddychania, zaburzenia mowy, porażenie mięśni oddechowych lub zaburzenia połykania, które mogą spowodować zachłystowe zapalenie płuc.

Postępowanie w przypadkach przedawkowania:

W przypadku przedawkowania lub rozprzestrzeniania się toksyny pacjent powinien być medycznie monitorowany pod kątem objawów nadmiernego osłabienia lub paralizu mięśni. Może wystąpić konieczność leczenia objawowego. W przypadku porażenia mięśni oddechowych może wystąpić konieczność wspomagania oddychania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne produkty zwiotczające mięśnie działające obwodowo,
kod ATC: M03AX01

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

Mechanizm działania

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

- **Wiązanie:** Łańcuch ciężki neurotoksyny botulinowej typu A wiąże się w sposób wybiórczy i z wysokim powinowactwem z receptorami występującymi tylko na zakończeniach cholinergicznym.
- **Internalizacja:** Skurcz błony komórkowej zakończenia nerwowego i wchłonięcie toksyny do zakończenia nerwowego (endocytoza).
- **Translokacja:** Koniec aminowy łańcucha ciężkiego neurotoksyny tworzy por w błonie pęcherzyka, wiązanie dwusiarczkowe ulega rozszczepieniu i łańcuch lekki neurotoksyny przechodzi przez por do cytozolu.
- **Działanie:** Po uwolnieniu, lekki łańcuch z wysoką swoistością, rozszczepia docelowe białko (SNAP 25), które odgrywa kluczową rolę w uwalnianiu acetylocholiny.

Pełna odbudowa czynności płytki nerwowo-mięśniowej/przewodzenia bodźców następuje zwykle w ciągu 3-4 miesięcy po wstrzyknięciu domięśniowym, na skutek rozrostu zakończeń nerwowych i ponownego połączenia z płytką ruchową.

Wyniki badań klinicznych

W przeprowadzanych dwóch porównawczych badaniach III fazy z zastosowaniem pojedynczej dawki, jednym z udziałem pacjentów z kurczem powiek (badanie MRZ 60201-0003, n=300) oraz jednym z udziałem pacjentów z kurczowym kręcem szyi (badanie MRZ 60201-0013, n=463), wykazano równoważność terapeutyczną produktu leczniczego XEOMIN z porównawczym produktem Botox, zawierającym kompleks toksyny botulinowej typu A – (onabotulinumtoxin A 900 kD). Wyniki badań dowodzą również, że produkt leczniczy XEOMIN oraz porównawczy produkt zawierający konwencjonalny kompleks toksyny botulinowej typu A, wykazują podobny profil skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z kurczem powiek lub kurczowym kręcem szyi przy zastosowaniu współczynnika konwersji dawki 1:1 (patrz punkt 4.2).

Kurcz powiek

XEOMIN badano w ramach III fazy randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo, wieloośrodkowego badania klinicznego z udziałem łącznie 109 pacjentów z kurczem powiek. Pacjenci mieli postawioną diagnozę kliniczną występowania łagodnego samoistnego kurczu powiek, według skali oceny Jankovica (JRS) z oceną nasilenia ≥ 2 oraz wykazywali stabilną, zadowalającą odpowiedź na uprzednie podawanie porównawczego produktu leczniczego (onabotulinumtoxin A). Pacjentów losowo przydzielono (2:1) do grupy otrzymującej jedną dawkę produktu leczniczego XEOMIN (n=75) lub do grupy otrzymującej placebo (n=34) w dawce zbliżonej

(+/- 10%) do 2 ostatnich sesji wstrzyknięć produktu leczniczego Botox wykonanych przed rozpoczęciem badania. Najwyższa dawka dopuszczona w tym badaniu wynosiła 50 jednostek na każde oko; średnia dawka produktu leczniczego XEOMIN wyniosła 32 jednostki na oko.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania skuteczności była zmiana nasilenia wg skali oceny JRS od momentu rozpoczęcia badania do Tygodnia 6 po wstrzyknięciu, w grupie zakwalifikowanej do badania (intent-to-treat; ITT), gdzie brakujące wartości zastąpiono ostatnią wartością uzyskaną w przypadku danego pacjenta (przeniesienie wyniku z ostatniej obserwacji). W populacji ITT, różnica pomiędzy grupą leczoną produktem leczniczym XEOMIN a grupą otrzymującą placebo, w zakresie zmiany nasilenia wg skali oceny JRS, od momentu rozpoczęcia badania do Tygodnia 6, wyniosła -1,0 (95 % CI-1,4; -0,5) punktów i była istotna statystycznie ($p < 0,001$).

Pacjenci mogli kontynuować udział w badaniu w Okresie Przedłużenia, jeśli konieczne było podanie kolejnej dawki produktu. Pacjenci otrzymali do pięciu dawek produktu leczniczego XEOMIN w odstępach czasu co najmniej sześciu tygodni pomiędzy kolejnymi dawkami (łącznie czas badania wyniósł 48-69 tygodni, a maksymalna dawka – 50 jednostek na oko).

W całym badaniu średnia wartość odstępu czasowego pomiędzy wstrzyknięciami u pacjentów leczonych NT 201 wahała się w granicach od 10,14 (odstęp I) do 12,00 tygodni (od II do V odstępu).

W innym badaniu klinicznym III fazy, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, z otwartym Okresem Przedłużenia badano skuteczność produktu XEOMIN łącznie u 61 pacjentów z postawioną diagnozą kliniczną występowania łagodnego samoistnego kurczu powiek, według skali oceny Jankovica (JRS) z oceną nasilenia ≥ 2 , którzy nie byli uprzednio leczeni toksyną botulinową, tzn. pacjenci u których nie stosowano żadnego produktu toksyny botulinowej w leczeniu kurczu powiek przez co najmniej 12 miesięcy przed podaniem produktu XEOMIN. W Okresie Głównym (6-20 tygodni) pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej, odpowiednio, jedno wstrzyknięcie produktu leczniczego XEOMIN w dawkach 12,5 jednostek na oko ($n = 22$), 25 jednostek na oko ($n = 19$) lub placebo ($n = 20$). Pacjenci mogli kontynuować udział w badaniu w Okresie Przedłużenia, jeśli konieczne było podanie kolejnej dawki produktu XEOMIN. Średni czas trwania leczenia w Okresie Głównym wynosił 6 tygodni w grupie placebo, 11 tygodni w grupie leczonej 12,5 jednostkami na oko i 20 tygodni w grupie leczonej 25 jednostkami na oko. Zmiana średniej LS badana za pomocą analizy ANCOVA w porównaniu z placebo (95% CI) w zakresie zmiany nasilenia wg skali oceny JRS, od poziomu wyjściowego do Tygodnia 6 wyniosła -1,2 (-1,9; -0,6) w grupie, otrzymującej 25 jednostek produktu leczniczego XEOMIN na oko i była istotna statystycznie, podczas gdy odpowiednia różnica w grupie otrzymującej produkt leczniczy XEOMIN w dawce 12,5 jednostek wynosiła -0,5 (-1,1; 0,2), w porównaniu z placebo, co nie było statystycznie istotne.

W Okresie Przedłużenia pacjenci otrzymywali wstrzyknięcie produktu XEOMIN ($n = 39$) w średniej dawce zbliżonej do 25 jednostek (zakres: 15-30 jednostek) na oko, a średnia wartość odstępu czasowego pomiędzy wstrzyknięciami wynosiła 19,9 tygodnia.

Kurczowy kręcz szyi

XEOMIN badano w ramach III fazy randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo, wieloośrodkowego badania klinicznego z udziałem łącznie 233 pacjentów z dystonią szyjną. U pacjentów postawiono diagnozę kliniczną występowania dystonii szyjnej z przewagą komponenty rotacyjnej, według skali oceny Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) z ogólnym wynikiem ≥ 20 . Pacjentów losowo przydzielono (1:1:1) do grupy jednorazowo otrzymującej 240 jednostek produktu leczniczego XEOMIN ($n=81$) lub do grupy jednorazowo otrzymującej 120 jednostek produktu leczniczego XEOMIN ($n=78$) lub do grupy otrzymującej placebo ($n=74$). Liczbę i miejsca wstrzyknięć miał określić Badacz.

Pierwszorzędowną zmienną oceny skuteczności była zmiana średniej LS (zmiana średniej najmniejszych kwadratów) od momentu rozpoczęcia badania do Tygodnia 4 wg skali TWSTRS – ocena łączna, w grupie zakwalifikowanej do badania (intent-to-treat; ITT), gdzie brakujące wartości zastąpiono wartością początkową uzyskaną w przypadku danego pacjenta (pełny model statystyczny). Zmiana całkowitego

wyniku w skali TWSTRS, od poziomu wyjściowego do Tygodnia 4, była istotnie większa w grupach otrzymujących NT 201, w porównaniu ze zmianą w grupie placebo ($p < 0,001$ we wszystkich modelach statystycznych). Różnice te były także istotne klinicznie: np. $-9,0$ punktów w przypadku podawania 240 jednostek w porównaniu z placebo i $-7,5$ punktów w przypadku podawania 120 jednostek w porównaniu z placebo w pełnym modelu statystycznym.

Pacjenci mogli kontynuować udział w badaniu w Okresie Przedłużenia, jeśli konieczne było podanie kolejnej dawki produktu. Pacjenci otrzymali do pięciu dawek 120 jednostek lub 240 jednostek produktu leczniczego XEOMIN w odstępach czasu co najmniej sześciu tygodni pomiędzy kolejnymi dawkami (łącznie czas trwania badania wyniósł 48-69 tygodni). W tym badaniu (zarówno w okresie zastosowaniem podwójnie ślepej próby, jak i w Okresie Przedłużenia, prowadzonym metodą otwartej próby), średni czas utrzymywania się wyników leczenia produktem XEOMIN, obliczony w oparciu o żądanie przez pacjenta ponownego leczenia, wynosił 12 tygodni (zakresy międzykwartylowe: od 9 do 15 tygodni), a w przypadku większości cykli wstrzyknięć (96,3%) czas do włączenia ponownego leczenia wynosił od 6 do 22 tygodni, a w pojedynczych przypadkach do 28 tygodni.

Spastyczność kończyny górnej (dorośli)

W zasadniczym badaniu (prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym,) przeprowadzonym z udziałem pacjentów ze spastycznością poudarową kończyny górnej, 148 pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej produkt leczniczy XEOMIN ($n=73$) lub placebo ($n=75$). Skumulowana dawka po sześciokrotnie powtórzonym leczeniu w badaniu klinicznym wyniosła średnio 1333 jednostki (maksymalnie 2395 jednostek) w okresie do 89 tygodni.

Jak stwierdzono dla pierwszorzędowego parametru oceny skuteczności (odsetek pacjentów ze zgięciem nadgarstka, reagujących na leczenie, według skali Ashworth w 4 tygodniu, reakcję na leczenie definiowano jako poprawę o co najmniej 1 punkt w 5-punktowej skali Ashworth), pacjenci leczenia XEOMIN (odsetek pacjentów reagujących na leczenie: 68,5%) mieli 3,97-krotnie większą szansę na uzyskanie reakcji na leczenie niż pacjenci otrzymujący placebo (odsetek pacjentów reagujących na leczenie: 37,3%; 95% przedział ufności: 1,90 do 8,30; $p < 0,001$, populacja ITT).

To badanie ze stałą dawką produktu nie było zaprojektowane do zróżnicowania między kobietami a mężczyznami, ale w przeprowadzonej post hoc analizie, odsetek osób reagujących na leczenie był wyższy wśród kobiet (89,3%) niż wśród mężczyzn (55,6%), przy czym różnica była statystycznie istotna tylko dla kobiet. Natomiast u pacjentów płci męskiej odsetek pacjentów reagujących na leczenie po 4 tygodniach, według skali Ashworth, w grupie otrzymującej XEOMIN był konsekwentnie większy we wszystkich leczonych grupach mięśni w porównaniu z placebo. W tym zasadniczym badaniu z następującym po nim Okresem Przedłużenia prowadzonym metodą otwartej próby, średni czas utrzymywania się wyników leczenia, obliczony w oparciu o żądanie przez pacjenta ponownego leczenia, wynosił 14 tygodni (zakresy międzykwartylowe: od 13 do 17 tygodni), a w przypadku większości cykli wstrzyknięć (95,9%) czas do włączenia ponownego leczenia wynosił od 12 do 28 tygodni.

Odsetek osób reagujących na leczenie był podobny wśród mężczyzn i kobiet w okresie przedłużonym zasadniczego badania, prowadzonym metodą otwartej próby (w tym okresie dozwolona była modyfikacja dawki produktu), do którego włączono 145 pacjentów i w ramach którego stosowano maksymalnie 5 cykli wstrzyknięć, oraz w badaniu, w którym obserwatorzy nie znali przydziału pacjentów do grupy leczniczej (numer EudraCT 2006-003036-30), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego XEOMIN w dwóch różnych rozcieńczeniach, u 192 pacjentów ze spastycznością kończyny górnej o różnej etiologii.

Kolejne badanie kliniczne III fazy, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, obejmowało łącznie 317 nieleczonych pacjentów ze spastycznością kończyny górnej, występującą po co najmniej trzech miesiącach od udaru mózgu. W Okresie Głównym stałą całkowitą dawkę (400 jednostek)

produktu leczniczego XEOMIN podawano domięśniowo pacjentom z pierwotnie zdefiniowanym klinicznym wzorcem spastyczności, wybranym spośród takich wzorców, jak zgięcie łokcia, zgięcie nadgarstka, zaciśnięta pięść lub zajęciem innych grup mięśniowych (n = 210). Analiza potwierdzająca pierwszorzędowej i równorzędnych pierwszorzędowych zmiennych oceny skuteczności w 4 tygodniu po wstrzyknięciu wykazała statystycznie istotną poprawę wskaźnika odpowiedzi według skali Ashworth lub zmiany w stosunku do wartości wyjściowych według skali Ashworth lub w badaniu z zastosowaniem Skali Zmiany Ogólnego Wrażenia Klinicznego (ang. Clinical Global Impression of Change, CGIC). Okres Główny zakończyło 296 leczonych pacjentów i uczestniczyło w pierwszym cyklu otwartego badania rozszerzonego (ang. Open Label Extension; OLEX). Podczas Okresu Przedłużenia pacjenci otrzymali do trzech wstrzyknięć. Każdy cykl OLEX obejmował jedną sesję leczenia (podanie całkowitej dawki 400 jednostek produktu leczniczego XEOMIN, podanych w różnych proporcjach do wszystkich objętych spastycznością mięśni), a następnie 12-tygodniowy okres obserwacji. Całkowity czas trwania badania wynosił 48 tygodni.

Leczenie mięśni ramienia badano w otwartym badaniu III fazy, obejmującym 155 pacjentów z kliniczną potrzebą leczenia łącznej spastyczności kończyn górnych i dolnych. Protokół badania zezwalał na podanie dawek do 600 jednostek produktu leczniczego XEOMIN do kończyny górnej.

Badanie to wykazało pozytywny związek pomiędzy zwiększaniem dawek produktu XEOMIN, a poprawą stanu pacjenta ocenianą według skali Ashworth i innych zmiennych skuteczności, bez wpływu na bezpieczeństwo pacjentów i tolerancję produktu XEOMIN.

Spastyczność kończyny dolnej i górnej w wyniku porażenia mózgowego (dzieci/młodzież)

Ocena kończyny dolnej

W badaniu klinicznym III fazy prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą równoległą, oceniającym odpowiedź na dawkę, wzięło udział 311 dzieci i młodzieży (w wieku 2 - 17 lat) z jedno- lub obustronną spastycznością kończyny dolnej z powodu porażenia mózgowego. W leczeniu spastyczności kończyn dolnych produkt XEOMIN podawano w trzech grupach leczniczych (odpowiednio, 4 jednostki/kg masy ciała, maksymalnie 100 jednostek, 12 jednostek/kg masy ciała, maksymalnie 300 jednostek lub 16 jednostek/kg masy ciała, maksymalnie 400 jednostek) w celu leczenia dwóch wybranych wzorów klinicznych spastyczności kończyny dolnej (stopa końsko-szpotawa, zgięcie kolana, przywiedzenie uda).

W tym badaniu grupa, której podawano małą dawkę, stanowiła grupę kontrolną. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w przypadku stosowania dużej dawki, w porównaniu z małą dawką ani w odniesieniu pierwszorzędowego i równorzędnego pierwszorzędowego punktu końcowego badania skuteczności. Średnia zmiana LS (SE, 95% CI) od wartości wyjściowej w skali Ashworth dla zginaczy podszwowych po 4 tygodniach od wstrzyknięciu wyniosła -0,70 (0,061, 95% CI: -0,82; -0,58) dla dużej dawki i -0,66 (0,084, 95 % CI: -0,82; -0,50) dla małej dawki, i wartości p = 0,650. Poprawa napięcia mięśniowego nie wpłynęła na czynność kończyny ani na zmianę w Skali Zmiany Ogólnego Wrażenia Klinicznego. Nie można ustalić odpowiedniego dawkowania produktu XEOMIN w leczeniu spastyczności kończyn dolnych u dzieci i młodzieży. Nie obserwowano nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych podczas okresu leczenia z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i długotrwałego stosowania produktu XEOMIN w otwartym badaniu przez cztery cykle wstrzyknięcia.

Ocena kończyny górnej

W drugim badaniu III fazy prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą równoległą, oceniającym odpowiedź na dawkę, łącznie 350 dzieci i młodzieży (w wieku 2 -17 lat), u których w wyniku porażenia mózgowego występowała tylko spastyczność kończyny górnej lub jednocześnie spastyczność kończyny górnej i dolnej, było leczonych produktem XEOMIN. W leczeniu spastyczności kończyny górnej (zgięty łokieć, zgięty nadgarstek, zaciśnięta pięść, nawrócone przedramię, kciuk w dłoni) lub połączonej spastyczności kończyny górnej i dolnej (stopa końsko-szpotawa, zgięte kolano,

przywiedzione udo) w Okresie Głównym produkt XEOMIN podano w trzech grupach leczniczych w jednym cyklu wstrzyknięcia: 2 do 5 jednostek/kg masy ciała, maksymalnie 50 do 125 jednostek, 6 do 15 jednostek/kg masy ciała, maksymalnie 150 do 375 jednostek i 8 do 20 jednostek/kg masy ciała, maksymalnie 200 do 500 jednostek. Pacjenci kontynuowali stosowanie największej dawki w otwartej fazie badania w Okresie Przedłużenia, z trzema cyklami wstrzyknięcia.

Zarówno dla małej, jak i dużej dawki obserwowano istotne statystycznie różnice zmiany w stosunku do wartości wyjściowych według skali Ashworth dla mięśnia zginacza łokcia lub mięśnia zginacza nadgarstka w 4. tygodniu po wstrzyknięciu (-0,22 [95% CI -0,4; -0,04] $p = 0,017$). Poprawa napięcia mięśniowego nie wpłynęła na czynność kończyny ani na zmianę w Skali Zmiany Ogólnego Wrażenia Klinicznego. W związku z tym, nie można ustalić odpowiedniego dawkowania produktu leczniczego XEOMIN w leczeniu spastyczności kończyny górnej u dzieci i młodzieży.

Nie zgłoszono nieoczekiwanych problemów dotyczących bezpieczeństwa leczenia spastyczności kończyny górnej i kończyny dolnej za pomocą produktu leczniczego XEOMIN, podawanym do czterech cykli wstrzyknięcia (14 ± 2 tygodnie każdy).

Przewlekły ślinotok (dorośli)

W zasadniczym badaniu klinicznym III fazy prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo wzięło udział łącznie 184 pacjentów z trwającym co najmniej 3 miesiące przewlekłym ślinotokiem z powodu choroby Parkinsona, parkinsonizmu atypowego, udaru lub pourazowego uszkodzenia mózgu. W Okresie Głównym ustaloną, całkowitą dawkę produktu leczniczego XEOMIN (100 lub 75 jednostek) lub placebo podawano do ślinianek przyusznych i podżuchwowych w określonym stosunku dawek, wynoszącym, odpowiednio 3: 2.

Leczenie	Przedział czasowy	uSFR (g/min)		GICS (punkty)	
		n obs	Średnia różnica w stosunku do wartości wyjściowej (odchylenie standardowe)	n obs	Średnia różnica w stosunku do wartości wyjściowej (odchylenie standardowe)
Placebo	Tydzień 4.	36	-0,04 (0,033)	36	0,67 (0,186)
100 jednostek	Tydzień 4.	73	-0,13 (0,026)	74	1,25 (0,144)
100 jednostek	Tydzień 8.	73	-0,13 (0,026)	74	1,30 (0,148)
100 jednostek	Tydzień 12.	73	-0,12 (0,026)	74	1,21 (0,152)
100 jednostek	Tydzień 16.	73	-0,11 (0,027)	74	0,93 (0,152)
uSFR: Niestymulowana szybkość przepływu śliny (ang. Unstimulated Salivary Flow Rate); GICS: Skala Zmiany Ogólnego Wrażenia (ang. Global Impression of Change Scale) n obs: Liczba obserwowanych pacjentów;					

W 4. tygodniu, co najmniej 1 punktową poprawę w Skali Zmiany Ogólnego Wrażenia (pierwszorzędowy punkt końcowy) obserwowano u 73% pacjentów leczonych 100 jednostkami produktu leczniczego XEOMIN w porównaniu z 44% pacjentów w grupie placebo. Analiza obu równorzędnych, pierwszorzędowych zmiennych oceny skuteczności (uSFR i GICS w 4. tygodniu po wstrzyknięciu) wykazała i potwierdziła statystycznie istotną poprawę w grupie pacjentów leczonych 100 jednostkami produktu, w porównaniu z placebo. Poprawę parametrów skuteczności wykazano w 8. i 12. tygodniu po wstrzyknięciu i utrzymywała się ona aż do zakończenia Okresu Głównego w 16. tygodniu. Analiza obu równorzędnych, pierwszorzędowych zmiennych oceny skuteczności w 4. tygodniu po wstrzyknięciu

wykazała lepsze wyniki w przypadku podawania produktu pod kontrolą ultrasonograficzną w porównaniu z techniką wstrzyknięcia, opartą na anatomicznych punktach orientacyjnych (wartość p uSFR 0,019 vs 0,099 i GICS 0,003 vs 0,171).

Okres Główny zakończyło 173 leczonych pacjentów i uczestniczyło w Okresie Przedłużenia. Okres Przedłużenia obejmował trzy cykle leczenia, prowadzone metodą zaślepienia dawek, z których każdy obejmował pojedynczą sesję leczenia (podanie całkowitej dawki 100 lub 75 jednostek produktu leczniczego XEOMIN, stosowanych w takim samym stosunku, jak w Okresie Głównym), a następnie 16-tygodniowy okres obserwacji. Okres Przedłużenia ukończyło 151 leczonych pacjentów. Wyniki uzyskane w Okresie Przedłużenia potwierdziły ustalenia z Okresu Głównego wskazujące na utrzymujące się korzyści z leczenia 100 jednostkami produktu leczniczego XEOMIN.

Przewlekły ślinotok (dzieci/młodzież)

W jednym badaniu klinicznym III fazy prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo wzięło udział łącznie 255 dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do 17 lat) o masie ciała wynoszącej co najmniej 12 kg, z przewlekłym ślinotokiem z powodu zaburzeń neurologicznych i (lub) niepełnosprawności intelektualnej. W Okresie Głównym 220 pacjentów w wieku od 6 do 17 lat otrzymywało produkt leczniczy XEOMIN, zgodnie z kategorią wagową i do 75 jednostek lub placebo. Produkt leczniczy podawano pod kontrolą ultrasonograficzną do ślinianek przyusznych i podżuchwowych w określonym stosunku dawek, wynoszącym, odpowiednio 3:2.

Leczenie	Przedział czasowy	uSFR (g/min)		GICS (punkty)	
		n obs	Średnia różnica w stosunku do wartości wyjściowej (odchylenie standardowe)	n obs	Średnia różnica w stosunku do wartości wyjściowej (odchylenie standardowe)
Placebo	Tydzień 4.	72	-0,07 (0,015)	72	0,63 (0,104)
XEOMIN zgodnie z kategorią wagową	Tydzień 4.	148	-0,14 (0,012)	148	0,91 (0,075)
	Tydzień 8.	146	-0,16 (0,012)	146	0,94 (0,068)
	Tydzień 12.	147	-0,16 (0,013)	147	0,87 (0,073)
	Tydzień 16.	145	-0,15 (0,013)	146	0,77 (0,070)
uSFR: Niestymulowana szybkość przepływu śliny (ang. Unstimulated Salivary Flow Rate); GICS: Skala Zmiany Ogólnego Wrażenia (ang. Global Impression of Change Scale) n obs: Liczba obserwowanych pacjentów;					

Analiza obu równorzędnych, pierwszorzędowych zmiennych oceny skuteczności (uSFR i GICS w 4. tygodniu po wstrzyknięciu) wykazała statystycznie istotną i klinicznie istotną poprawę w grupie produktu XEOMIN w porównaniu z placebo. W przypadku obu parametrów skuteczności, statystycznie istotne różnice między grupami terapeutycznymi obserwowano aż do zakończenia Okresu Głównego w 16. tygodniu.

Wszystkim 35 dzieciom w wieku od 2 do 5 lat podawano produkt leczniczy XEOMIN zgodnie z ich kategorią wagową, bez ramienia z grupą kontrolną otrzymującą placebo. W badaniu wykazano poprawę w zakresie badanych zmiennych skuteczności podobną do obserwowanej w grupie produktu XEOMIN obejmującej pacjentów w wieku od 6 do 17 lat.

247 pacjentów uczestniczyło następnie w pierwszym cyklu otwartego badania rozszerzonego (ang. Open Label Extension; OLEX). Cykl OLEX obejmował trzy dodatkowe cykle leczenia, z których każdy obejmował pojedynczą sesję leczenia a następnie 16-tygodniowy okres obserwacji. Wszyscy pacjenci otrzymywali produkt leczniczy XEOMIN zgodnie z takim samym, wcześniej ustalonym schematem dawkowania i w takim samym stosunku, jak w Okresie Głównym). Okres Przedłużenia ukończyło 222 leczonych pacjentów. Wyniki uzyskane w Okresie Przedłużenia potwierdziły ustalenia z Okresu Głównego, wskazujące na utrzymujące się korzyści z leczenia. Nie zidentyfikowano żadnych nowych ani nieoczekiwanych problemów dotyczących bezpieczeństwa leczenia.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawiania wyników badań produktu leczniczego XEOMIN:

- we wszystkich podgrupach populacji pediatrycznej w leczeniu dystonii
- w grupie noworodków i niemowląt w wieku od 0-24 miesięcy w leczeniu spastyczności mięśniowej i przewlekłego ślinotoku.

Patrz punkt 4.2 Stosowanie u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólna charakterystyka substancji czynnej:

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

Naturalna toksyna botulinowa typu A to kompleks o dużej masie cząsteczkowej, zawierający oprócz samej neurotoksyny (150 kD) inne nietoksyczne białka, takie jak hemaglutyniny i niehemaglutyniny. W przeciwieństwie do konwencjonalnych produktów zawierających kompleks toksyny botulinowej typu A, produkt leczniczy XEOMIN zawiera czystą neurotoksynę (150 kD), wolną od białek kompleksujących, a zatem ma niską zawartość obcego białka. Zawartość obcego białka jest brana pod uwagę jako jeden z drugorzędnych czynników niepowodzenia terapii.

Neurotoksyna botulinowa typu A podlega wstecznemu transportowi aksonalnemu po wstrzyknięciu domięśniowym. Jednakże, wsteczne przesyntyczne przedostawanie się aktywnej neurotoksyny botulinowej typu A do centralnego układu nerwowego po zastosowaniu odpowiednich dawek leczniczych nie zostało zaobserwowane.

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

Dystrybucja substancji czynnej u pacjenta:

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego i jelit, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Obserwacje z badań toksyczności układowej prowadzonych na zwierzętach, pokazały, że po domięśniowym podaniu wielu dawek produktu leczniczego XEOMIN, działania niepożądane były głównie związane z jego farmakodynamicznym działaniem, tzn. atonią, parezą oraz atrofią ostrzykniętych mięśni.

Podobnie, masa ostrzykiwanej ślinianki podżuchwowej uległa zmniejszeniu po wszystkich dawkach, a po zastosowaniu największej dawki, wynoszącej 40 jednostek/kg, podawanej w czterech powtórzonych wstrzyknięciach produktu leczniczego XEOMIN w 8-tygodniowych odstępach, u szczurów obserwowano zanik groniastych gruczołów ślinowych.

Nie obserwowano żadnych cech miejscowego braku tolerancji. Przeprowadzone badania toksycznego wpływu produktu leczniczego XEOMIN na reprodukcję nie wykazały żadnych działań niepożądanych w zakresie płodności samców ani samic królików, ani bezpośredniego wpływu na rozwój zarodka i płodu lub na rozwój przed i po urodzeniu u szczurów i (lub) królików. Natomiast w badaniach dotyczących embriotoksyczności, podawanie produktu leczniczego XEOMIN, w odstępach dziennych, tygodniowych i dwutygodniowych, w dawkach wykazujących zmniejszenie masy ciała ciężarnych samic, zwiększało liczbę poronień u królików oraz skutkowało nieznacznym obniżeniem masy ciała płodów u szczurów. Na podstawie tych badań, nie można z pewnością stwierdzić wywołania działania teratogennego poprzez ciągłą ekspozycję układową u samic podczas (nieznanej) wrażliwej fazy organogenezy.

W badaniach toksyczności u młodocianych w wieku odstawienia przeprowadzonych na szczurach, po zastosowaniu największej badanej dawki (30 jednostek/kg na podanie) obserwowano zanik nabłonka germinального jąder i hipospermię, bez wpływu na płodność samców.

Po sparowaniu 14-tygodniowych samców i samic, wydajność krycia u samców otrzymujących duże dawki była zmniejszona, prawdopodobnie z powodu osłabienia kończyn lub znacznie mniejszej masy ciała. Liczba strat przedimplantacyjnych zwiększyła się po zastosowaniu dawek wynoszących 10 jednostek/kg/podanie lub większych, bez jakiegokolwiek wpływu na średnią liczbę ciałek żółtych. Nie można jednoznacznie wyjaśnić, czy do powstawania tego efektu przyczynił się samiec, czy samica.

W związku z powyższym, w przypadku dużych dawek klinicznych, margines bezpieczeństwa w odniesieniu do terapii klinicznej był wąski.

Nie przeprowadzono badań dotyczących genotoksyczności lub działania rakotwórczego produktu leczniczego XEOMIN.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Albumina ludzka
Sacharoza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi poza podanymi w punkcie 6.6. Rekonstytucja.

6.3 Okres ważności

XEOMIN, 50 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań: 3 lata

XEOMIN, 100 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań: 4 lata
XEOMIN, 200 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań: 3 lata

Roztwór po rekonstytucji:

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną roztworu przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed ponownym użyciem odpowiada użytkownik, a czas ten nie powinien być dłuższy niż 24-godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rekonstytucja odbyła się w kontrolowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka (szkło typu 1) z korkiem gumowym (guma bromobutyłowa), zabezpieczona wieczkiem (aluminiowym).

XEOMIN, 50 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:
Wielkości opakowań: 1, 2, 3 lub 6 fiolek, każda zawierająca 50 jednostek.
XEOMIN, 100 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:
Wielkości opakowań: 1, 2, 3, 4 lub 6 fiolek, każda zawierająca 100 jednostek.
XEOMIN, 200 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:
Wielkości opakowań: 1, 2, 3, 4 lub 6 fiolek, każda zawierająca 200 jednostek.

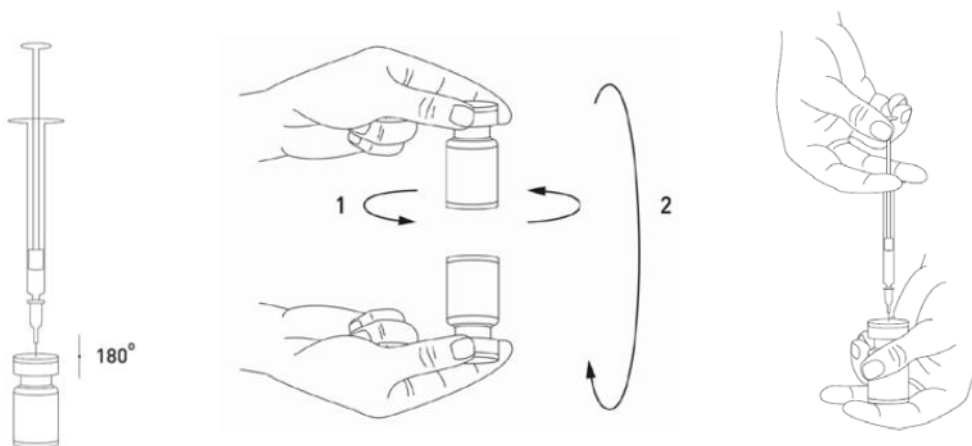
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rekonstytucja

Produkt leczniczy XEOMIN sporządza się przed podaniem za pomocą 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Sporządzenie i rozcieńczanie należy przeprowadzać zgodnie z zasadami dobrej praktyki lekarskiej, w szczególności odnośnie aseptyki.

Dobłą praktyką jest sporządzenie roztworu i przygotowanie strzykawki nad ręcznikiem papierowym powleczonym folią na wypadek rozlania produktu. Do strzykawki należy nabrać odpowiednią ilość roztworu chlorku sodu (patrz tabela rozcieńczeń). Do przygotowania roztworu zaleca się użycie krótko ściętej igły 20-27 G. Należy przebić igłą korek gumowy pod kątem prostym, po czym nastąpi samoistne powolne wciągnięcie rozpuszczalnika do fiolki tak, aby nie dopuścić do wytworzenia się piany. Należy wyrzucić fiolkę, jeżeli nie nastąpi wciągnięcie rozpuszczalnika do fiolki pod wpływem próżni. Odłączyć strzykawkę od fiolki i wymieszać XEOMIN z rozpuszczalnikiem, delikatnie potrząsając fiolką i obracając ją/pstrykając w nią – nie należy wykonywać przy tym gwałtownych ruchów. W razie konieczności, igła wykorzystana do sporządzenia roztworu powinna pozostać w fiołce, a odpowiednią ilość roztworu należy pobrać za pomocą nowej, jałowej strzykawki, przystosowanej do wstrzykiwania produktu.



Po rekonstytucji XEOMIN jest klarownym, bezbarwnym roztworem.

Nie stosować produktu leczniczego XEOMIN, jeśli przygotowany roztwór jest mętny lub zawiera osad.

Należy dołożyć starań, aby użyć prawidłowej objętości rozpuszczalnika potrzebnego do przygotowania odpowiedniej dawki, aby zapobiec przypadkowemu przedawkowaniu. Jeżeli w ramach jednej procedury ostrzyknięcia używane są różne rodzaje fiolek XEOMIN, należy zachować ostrożność, aby użyć odpowiedniej ilości rozpuszczalnika potrzebnej do uzyskania konkretnej liczby jednostek na 0,1 ml. Ilość rozpuszczalnika jest różna dla produktu leczniczego XEOMIN 50 jednostek, XEOMIN 100 jednostek i XEOMIN 200 jednostek. Każda strzykawka powinna też być odpowiednio oznakowana.

Możliwe rozcieńczenia XEOMIN 50, 100 i 200 jednostek znajdują się w poniższej tabeli:

Otrzymana dawka (w jednostkach na 0,1 ml)	Dodany rozpuszczalnik (chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań)		
	Fiolka zawierająca 50 jednostek	Fiolka zawierająca 100 jednostek	Fiolka zawierająca 200 jednostek
20 jednostek	0,25 ml	0,5 ml	1 ml
10 jednostek	0,5 ml	1 ml	2 ml
8 jednostek	0,625 ml	1,25 ml	2,5 ml
5 jednostek	1 ml	2 ml	4 ml
4 jednostki	1,25 ml	2,5 ml	5 ml
2,5 jednostki	2 ml	4 ml	nie dotyczy
2 jednostki	2,5 ml	5 ml	nie dotyczy
1,25 jednostki	4 ml	nie dotyczy	nie dotyczy

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

PROCEDURY BEZPIECZNEGO USUWANIA FIOLEK, STRZYKAWEK ORAZ ZUŻYTYCH MATERIAŁÓW

Jakiegokolwiek niezużyte fiolki lub pozostały roztwór w strzykawce i (lub) strzykawki należy poddać sterylizacji w autoklawie. Alternatywą jest inaktywacja wszelkich pozostałości produktu XEOMIN poprzez dodanie jednego z następujących roztworów: 70% etanolu, 50% izopropanolu, 0,1% SDS (detergent anionowy), rozcieńczonego sodu wodorotlenku (0,1 N NaOH) lub rozcieńczonego roztworu sodu podchlorynu (co najmniej 0,1% NaOCl).

Po inaktywacji, wykorzystane fiolki, strzykawki oraz materiały nie powinny być opróżniane, lecz muszą zostać włożone do odpowiednich pojemników i wyrzucone zgodnie z lokalnymi przepisami.

Zalecenia dotyczące procedur na wypadek nieprzewidzianych incydentów podczas podawania toksyny botulinowej typu A

- Jakiegokolwiek wyciek produktu musi zostać natychmiast usunięty: w przypadku proszku za pomocą chłonnego materiału, nasączonego jednym z ww. roztworów lub w przypadku produktu po rekonstytucji za pomocą suchego materiału absorbującego.
- Zabrudzoną powierzchnię należy przemyć za pomocą chłonnego materiału, nasączonego jednym z ww. roztworów, a następnie osuszyć.
- Jeśli fiolka jest rozbita należy postępować według powyższych instrukcji. Ostrożnie zebrać kawałki rozbitego szkła oraz wytrzeć resztki produktu unikając skaleczeń.
- Jeśli nastąpi kontakt produktu ze skórą, należy przemyć to miejsce kontaktu dużą ilością wody.
- W razie dostania się produktu do oczu, należy dokładnie przemyć oczy w dużej ilości wody lub roztworem do przemywania oczu.
- Jeśli produkt dostanie się do rany, skaleczenia lub pęknięcia na skórze, należy dokładnie przemyć to miejsce dużą ilością wody, a następnie podjąć stosowne kroki medyczne w zależności od wstrzykniętej dawki.

Należy ściśle przestrzegać instrukcji dotyczących przygotowywania i usuwania produktu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstrasse 100
60318 Frankfurt/Main
Niemcy

Telefon: +49-69/1503-1
Fax: +49-69/1503-200

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

XEOMIN, 50 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań: 18468
XEOMIN, 100 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań: 14529
XEOMIN, 200 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań: 23378

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

XEOMIN, 50 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07/07/2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21/04/2017

XEOMIN, 100 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26/03/2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27/08/2013

XEOMIN, 200 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30/08/2016
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13/05/2020

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

18.12.2025