

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ(-ΕΣ), ΤΙΣ(ΤΗΝ)
ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ(-Α) ΤΩΝ(ΤΟΥ) ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ(-ΟΥ) ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ(-ΟΣ),
ΤΗΝ(ΤΙΣ) ΟΔΟ(-ΟΥΣ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΤΟΝ(ΤΟΥΣ) ΑΙΤΟΥΝΤΑ(-ΕΣ), ΤΟΝ(ΤΟΥΣ)
ΚΑΤΟΧΟ(-ΟΥΣ) ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

<u>ράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Αιτών</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>	<u>Περιεχόμενο (συγκέντρωση)</u>
Γερμανία	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Γερμανία		Xeomin	100 LD ₅₀ μονάδες	κόνις για ενέσιμο διάλυμα	Για ενδομυϊκή χρήση	
Δανία	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Γερμανία		Xeomin	100 LD ₅₀ μονάδες	κόνις για ενέσιμο διάλυμα	Για ενδομυϊκή χρήση	
Σουηδία	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Γερμανία		Xeomin	100 LD ₅₀ μονάδες	κόνις για ενέσιμο διάλυμα	Για ενδομυϊκή χρήση	
Αυστρία		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Γερμανία	Xeomin	100 LD ₅₀ μονάδες	κόνις για ενέσιμο διάλυμα	Για ενδομυϊκή χρήση	
Γαλλία		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Γερμανία	Xeomin	100 LD ₅₀ μονάδες	κόνις για ενέσιμο διάλυμα	Για ενδομυϊκή χρήση	
Ηνωμένο Βασίλειο		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Γερμανία	Xeomin	100 LD ₅₀ μονάδες	κόνις για ενέσιμο διάλυμα	Για ενδομυϊκή χρήση	
Ισπανία		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Γερμανία	Xeomin	100 LD ₅₀ μονάδες	κόνις για ενέσιμο διάλυμα	Για ενδομυϊκή χρήση	
Ιταλία		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Γερμανία	Xeomin	100 LD ₅₀ μονάδες	κόνις για ενέσιμο διάλυμα	Για ενδομυϊκή χρήση	
Λουξεμβούργο		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main	Xeomin	100 LD ₅₀ μονάδες	κόνις για ενέσιμο διάλυμα	Για ενδομυϊκή χρήση	

Νορβηγία	Γερμανία Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main	Xeomin	100 LD ₅₀ μονάδες	κόνις για ενέσιμο διάλυμα	Για ενδομυϊκή χρήση
Πολωνία	Γερμανία Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main	Xeomin	100 LD ₅₀ μονάδες	κόνις για ενέσιμο διάλυμα	Για ενδομυϊκή χρήση
Πορτογαλία	Γερμανία Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main	Xeomin	100 LD ₅₀ μονάδες	κόνις για ενέσιμο διάλυμα	Για ενδομυϊκή χρήση
Φινλανδία	Γερμανία Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Γερμανία	Xeomin	100 LD ₅₀ μονάδες	κόνις για ενέσιμο διάλυμα	Για ενδομυϊκή χρήση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ
ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΚΑΙ
ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ ΧΕΟΜΙΝ (βλ. παράρτημα Ι)

- Ζητήματα ποιότητας

Από ποιοτικής απόψεως το Xeomin είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν υψηλής καθαρότητας και διαφέρει από τη φαρμακευτική ουσία που περιέχεται στα Botox[®] και Dysport[®] ως προς το ότι δεν περιέχει πρωτεΐνες συμπλοκοποίησης (αιμοσυγκολλητίνες).

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης κανένα ζήτημα ποιότητας δεν αποτέλεσε αντικείμενο διαφωνίας.

- Ζητήματα αποτελεσματικότητας

Το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης αποτελείται από 5 μελέτες, οι οποίες αναφέρονται στον ακόλουθο πίνακα:

Πίνακας 1: Πίνακας κλινικών μελετών

Δοκιμή Χώρες	Φάση, πληθυσμός και σχεδιασμός	Υπό μελέτη θεραπεία	Βασικό τελικό σημείο
ΟΛΟΚΛΗΡΩΜΕΝΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ			
BTC-9901 Γερμανία	Φάση 1 14 υγιείς άρρενες εθελοντές Ανοιχτή μελέτη, με σύγκριση θεραπειών	4 μονάδες Xeomin και Botox, ενδομυϊκά	Αλλαγή στο μέγιστο εύρος σύνθετης δυνατότητας δράσης των μυών (CMAP)
MRZ-0113 Γερμανία	Φάση 1β 32 υγιείς άρρενες εθελοντές Διπλή τυφλή, με σύγκριση θεραπειών και με εξέταση του προφίλ απόκρισης δόσης, της συστημικής διάχυσης και της διάρκειας επίδρασης	2, 4, 16 ή 32 μονάδες Xeomin και Botox, ενδομυϊκά	Μείωση της CMAP την 4 ^η εβδομάδα Παρακολούθηση επί 52 εβδομάδες
BTC-9801 Γερμανία	Φάση 2, μελέτη κυμαινόμενης δόσης 53 ασθενείς με περιτροφική αυχενική δυστονία Ανοιχτή, τυχαιοποιημένη δοκιμή με ενεργό συγκριτή	Xeomin: 10/20 μονάδες, 20/40 μονάδες, 30/60 μονάδες Botox: 30/60 μονάδες, ενδομυϊκά	Αλλαγή στο μέγιστο εύρος σύνθετης δυνατότητας δράσης των μυών (CMAP) μετά από 2 εβδομάδες
MRZ-0013 Ευρώπη και Ισραήλ	Φάση 3 466 ασθενείς με αυχενική δυστονία Διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ενεργά ελεγχόμενη (Botox) και παράλληλη δοκιμή	70-300 μονάδες του Xeomin ή του Botox, ενδομυϊκά	Αλλαγή στην κλίμακα αξιολόγησης σπαστικού ραιβόκρανου Toronto Western (TWSTRS) - Δείκτης σοβαρότητας μετά από 4 εβδομάδες
MRZ-0003 Ευρώπη και Ισραήλ	Φάση 3 304 ασθενείς με βλεφαρόσπασμο Διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ενεργά ελεγχόμενη (Botox) και παράλληλη δοκιμή	Έως και 70 μονάδες Xeomin ή Botox, ενδομυϊκά	Αλλαγή συνολικής βαθμολογίας στην κλίμακα αξιολόγησης Jankovic (JRS) μετά από 3 εβδομάδες

TWSTRS: κλίμακα αξιολόγησης σπαστικού ραιβόκρανου Toronto Western

JRS: κλίμακα αξιολόγησης Jankovic

EDB: βραχύς εκτείνων τους δακτύλους του ποδιού
CMAP: εύρος σύνθετης δυνατότητας δράσης των μυών
U: μονάδες

Το υποβληθέν πρόγραμμα κλινικής δοκιμής αποτελείται από:

- δύο μελέτες φάσης I (MRZ/BTC-9901 και MRZ/BTC-0113), εκ των οποίων η δεύτερη πραγματοποιήθηκε μετά την ολοκλήρωση των μελετών φάσης III,
- μία μελέτη φάσης II (MRZ/BTC-9801),
- δύο μελέτες φάσης III (μία για κάθε αιτούμενη ένδειξη, ήτοι MRZ/BTC-0013 για το σπαστικό ραιβόκρανο και MRZ/BTC-0003 για το βλεφαρόσπασμο).

Επιπλέον, επί του παρόντος υπάρχουν τρεις κλινικές μελέτες για το Xeomin σε εξέλιξη, ήτοι:

- η μελέτη για τη σπαστικότητα του άνω άκρου (MRZ-0410), όπου 144 ασθενείς ξεκίνησαν το δεύτερο κύκλο ενέσεων με χορήγηση δόσεων έως 400 μονάδων Xeomin,
- η μελέτη για την αυχενική δυστονία (MRZ-0408) που προβλέπει δόσεις έως 240 μονάδων Xeomin, όπου 31 ασθενείς ξεκίνησαν το δεύτερο κύκλο ενέσεων,
- η μελέτη για το βλεφαρόσπασμο (MRZ-0433), όπου 1 ασθενής ξεκίνησε το δεύτερο κύκλο ενέσεων.

Δοσολογία

Ο αιτών υπέβαλε τρεις μη κλινικές μελέτες, δύο μελέτες φάσης I, μία φάσης II και μία φάσης III, για τεκμηρίωση της ασφαλούς δοσολογίας που έχει καθορισθεί για το Xeomin.

- Μη κλινικά δεδομένα

Στις μη κλινικές μελέτες η φαρμακολογική επίδραση του Xeomin (όπως για παράδειγμα ο βαθμός παράλυσης, η επίδραση στην κινητικότητα, η επίδραση στην παράλυση με την πάροδο του χρόνου και η διάρκεια) συγκρίθηκε με αυτή του Botox:

- Η παραλυτική δράση του Xeomin και του Botox αξιολογήθηκε στη δοκιμή περιφερειακής παράλυσης σε ποντικούς, μετά από 3 επαναλαμβανόμενες ενδομυϊκές ενέσεις την 6^η και 13^η εβδομάδα, με δόση έως και 0,64 «μονάδες θανατηφόρας δόσης» (LDU) ανά ζώο για το Xeomin και το Botox (περίπου 32 LDU/kg).

- Η επίδραση του Xeomin και του Botox στην κινητικότητα (στατικές και ενεργητικές κινήσεις) αξιολογήθηκε στο πλαίσιο μελέτης οξείας ενδοφλέβιας τοξικότητας σε ποντικούς με τη χορήγηση έως και 68 LDU/kg.

- Η παραλυτική αποτελεσματικότητα του Xeomin και του Botox αναλύθηκε με ηλεκτρομυογραφία «in vivo» σε αρσενικές μαϊμούδες, μετά από χορήγηση ενδομυϊκής ένεσης 16 LDU/kg στον αριστερό μέσο γλουτιαίο μυ.

Τα μη κλινικά δεδομένα καταδεικνύουν σαφώς ότι μία μονάδα Xeomin είναι ισοδύναμη με μία μονάδα Botox και η σαφής συσχέτιση δόσης-απόκρισης καταδείχθηκε σε δύο είδη. Βάσει των αποτελεσμάτων μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι οι φαρμακολογικές επιδράσεις του Xeomin και του Botox είναι σχεδόν συγκρίσιμες στα ζώα.

- Κλινικά δεδομένα

Αμφότερες οι μελέτες φάσης I κατέδειξαν ότι ίσες δόσεις του Xeomin και του Botox ήταν εξίσου αποτελεσματικές στις μετρήσεις της ηλεκτρομυογραφίας. Καταδείχθηκε σαφώς ότι η παραλυτική επίδραση του Xeomin και του Botox αυξήθηκε με την αύξηση των δόσεων και παρόμοια τάση παρατηρήθηκε σε μία μελέτη φάσης II.

Στη δοκιμή προσδιορισμού δόσης φάσης II η αποτελεσματικότητα τριών δόσεων (10, 20 και 30 μονάδων) Xeomin σε ασθενείς με περιστροφική αυχενική δυστονία συγκρίθηκε με τη βέλτιστη δόση του Botox (30 μονάδες).

Η βασική μεταβλητή αποτελεσματικότητας ήταν η μείωση κάτω από το αρχικό όριο της μελέτης του καταλληλότερου επιπέδου (για παράδειγμα υψηλότερο πλάτος) της επιφανειακής ηλεκτρομυογραφίας σε δυστονικό στερνοκλειδομαστοειδή μυ κατά τη μέγιστη εθελοντική ενεργοποίηση, 14 ημέρες μετά από τη χορήγηση της ένεσης. Η μελέτη αστόχησε σε ό,τι αφορά τον προσδιορισμό της βέλτιστης θεραπευτικής δόσης του Xeomin για τη θεραπεία του σπαστικού ραιβόκρανου, καθώς δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη θεραπεία (συνολικά ή κατά ζεύγη), αλλά κατέδειξε παρόμοια αποτελεσματικότητα του Xeomin και του Botox σε μετρήσεις ηλεκτρομυογραφίας. Παρ' όλα αυτά, η μέση αλλαγή στο επίπεδο επιφανειακής ηλεκτρομυογραφίας του στερνοκλειδομαστοειδούς μυός, η οποία πρέπει να θεωρηθεί αντικειμενική παράμετρος, κατέδειξε σαφή τάση υπέρ της δόσης του Xeomin.

Αν ληφθούν υπόψη τα δεδομένα από τις μη κλινικές μελέτες, την πρόιμη μελέτη φάσης I και τα πορίσματά της, καθώς και τη μελέτη φάσης II, παρά το γεγονός ότι περιορισμένα μόνο πορίσματα θα μπορούσαν να εξαχθούν από αυτά, η δοσολογία του Xeomin σε αμφότερες τις μελέτες φάσης III βασίστηκε στην καθορισμένη δόση του Botox. Η εν λόγω προσέγγιση κρίθηκε αποδεκτή. Το 2000, κατά τη διαδικασία παροχής επιστημονικών συμβουλών, ο EMEA δεν απαίτησε ούτε εισηγήθηκε τη διεξαγωγή περαιτέρω μελετών φάσης II πριν από τη διεξαγωγή μελετών φάσης III.

Ο αιτών παρουσίασε δεδομένα αποτελεσματικότητας μιας μελέτης φάσης III για το σπαστικό ραιβόκρानο. Η εν λόγω μελέτη κατέδειξε τη μη κατωτερότητα του Xeomin (70-300 μονάδες) σε σύγκριση με το Botox (70-300 μονάδες). Παρόμοια σχέση απόκρισης δόσης-αποτελεσματικότητας

καταδείχθηκε για το Xeomin και το Botox σε μία μελέτη φάσης III για το σπαστικό ραιβόκρανο μετά από τη χορήγηση ένεσης.

Συνολικά, τα δεδομένα από το μη κλινικό και κλινικό πρόγραμμα ανάπτυξης που έγινε με τη στήριξη επιστημονικών συμβουλών παρείχαν επαρκή τεκμηρίωση ότι η αναλογία 1:1 μεταξύ Xeomin και Botox όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια μπορεί να τεκμηριωθεί, καθώς και ότι η υιοθέτηση της δοσολογίας που έχει καθιερωθεί για το Botox είναι επαρκώς αιτιολογημένη. Με βάση αυτό το ιστορικό, ένα περαιτέρω πρόγραμμα εκτεταμένων κυμαινόμενων δόσεων δεν θα ήταν δικαιολογημένο από ηθικής απόψεως.

- Δεδομένα ασφάλειας

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών στη μελέτη δυστονίας φάσης II και φάσης III περιλαμβάνονται στον ακόλουθο πίνακα:

Πίνακας 2: Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών στη μελέτη αυχενικής δυστονίας φάσης II (BTC-9801) και φάσης III (MRZ-0013)

	Δοκιμή αυχενικής δυστονίας φάσης II (BTC-9801)					Δοκιμή αυχενικής δυστονίας φάσης III (MRZ-0013)	
Συνολικός αριθμός συμμετεχόντων	14	13	14	12	41	232	231
Συμμετέχοντες που παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες	5 (35,7%)	5 (38,5%)	2 (14,3%)	6 (50,0%)	12 (29,3%)	57 (24,6%)	65 (28,1%)

Λόγω του εξαιρετικά μικρού αριθμού ατόμων κάθε ομάδας, τα αποτελέσματα της μελέτης φάσης II δεν αποδείχθηκαν χρήσιμα από πλευράς ασφάλειας. Αξίζει να σημειωθεί ότι ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί αποκλειστικά από ασθενείς που λάμβαναν Xeomin, όπως για παράδειγμα δυσφαγία (αναφέρθηκε από 1 ασθενή κάθε ομάδας που λάμβανε Xeomin έναντι κανενός από την ομάδα που λάμβανε Botox). Επιπλέον, δύο ανεπιθύμητες ενέργειες κρίθηκαν ότι σχετίζονται με τη φαρμακευτική αγωγή, έναντι καμίας στην ομάδα που λάμβανε Botox. Οι δύο σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν από τον ίδιο ασθενή που λάμβανε 30/60 μονάδες Xeomin (πόνος στο σημείο της ένεσης και δυσφαγία).

Το γεγονός ότι οι μελέτες φάσης III πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με Botox αναλύεται επαρκώς στην ΠΧΠ, η οποία περιλαμβάνει πλέον τη διατύπωση «υπάρχει περιορισμένη εμπειρία στη θεραπεία ασθενών που δεν είχαν λάβει κατά το παρελθόν άλλη θεραπεία».

Έλλειψη δεδομένων επαναλαμβανόμενης χορήγησης και αναγκαιότητα δεδομένων σχετικά με την ανοσογονικότητα

- Μη κλινικά δεδομένα

Διεξήχθησαν δύο μη κλινικές μελέτες σε κουνέλια, η LPT-10929 και η LPT-12444, με επαναλαμβανόμενη χορήγηση μεγάλων δόσεων Xeomin (25 LDU/ζώο στην LPT-10929 και 16-40 LDU/ζώο στην LPT-12444) και με μεσολάβηση πολύ μικρών χρονικών διαστημάτων μεταξύ των ενέσεων:

- Στην LPT-10929, στην εβδομάδα 12 δηλ. δύο εβδομάδες μετά τη χορήγηση της τελευταίας ένεσης, βρέθηκαν εξουδερωτικά αντισώματα αλλαντικής νευροτοξίνης τύπου A σε 4 από 8 επιζήσαντα κουνέλια που έλαβαν θεραπεία με Botox, αλλά σε κανένα από τα 10 επιζήσαντα κουνέλια που έλαβαν θεραπεία με Xeomin.

- Στην LPT-12444, στην εβδομάδα 36 δηλ. τρεις εβδομάδες μετά τη χορήγηση της τελευταίας ένεσης, η δοκιμή ELISA (που καταδεικνύει την παρουσία αντισωμάτων κατά της αλλαντικής νευροτοξίνης τύπου A) κατέδειξε ότι 7 από τα 20 κουνέλια που έλαβαν θεραπεία με Botox παρουσίασαν θετική απόκριση και 4 από αυτά παρουσίασαν εξουδερωτική δραστηριότητα έναντι της αλλαντικής νευροτοξίνης τύπου A στην ανάλυση ημιδιαφράγματος (η ανάλυση ημιδιαφράγματος HDA καταδεικνύει εάν τα αντισώματα είναι εξουδερωτικά ή μη). Αντίθετα, ένα ζώο που έλαβε θεραπεία με Xeomin καταδείχθηκε θετικό στη δοκιμή ELISA, αλλά δεν ανιχνεύθηκε καμία δραστηριότητα εξουδετέρωσης στην HDA.

Στη μη κλινική μελέτη, το Xeomin δεν καταδείχθηκε περισσότερο ή λιγότερο ανοσογονικό από το Botox ακόμη και σε επίπεδα δόσεων που υπερβαίνουν καταφανώς τη συνιστώμενη δόση για ανθρώπους.

- Κλινικά δεδομένα

Το Botox και το Xeomin περιέχουν διαφορετικές φαρμακευτικές ουσίες ως προς την περιεκτικότητα σε κλωστηριδιακές πρωτεΐνες, παρά το γεγονός ότι αμφότερα περιέχουν την ίδια ποσότητα νευροτοξίνης (150 kDa), η οποία αποτελεί και τη βασική δραστική ουσία. Το Botox περιέχει πρωτεΐνη σε ποσότητα 5 ng/100U, δηλαδή 150 kDa νευροτοξίνης και μη δραστικών πρωτεϊνών

συμπλοκοποίησης, διασπάται δε ταχύτατα σε νευροτοξίνη και πρωτεΐνες συμπλοκοποίησης μετά από τη χορήγηση. Το Xeomin περιέχει πρωτεΐνη σε ποσότητα μόνο 0,6 ng/100U, καθώς αποτελείται μόνο από 150 kDa νευροτοξίνης, χωρίς πρωτεΐνες συμπλοκοποίησης. Βάσει αυτών των δεδομένων, ο ισχυρισμός ότι η ένεση Xeomin θα οδηγούσε σε συχνότερες δευτερογενείς αστοχίες της θεραπείας συγκριτικά με το Botox είναι αβάσιμος.

Το Xeomin αναπτύχθηκε με σκοπό τη μείωση του κινδύνου σχηματισμού εξουδετερωτικών αντισωμάτων, τα οποία ενδέχεται να οδηγήσουν σε δευτερογενή αστοχία της θεραπείας. Για στήριξη της υπόθεσης ότι η ποσότητα των αντισωμάτων σχετίζεται με την ποσότητα του φορτίου κλωστηριδιακών πρωτεϊνών και κατά συνέπεια ενδέχεται να υπάρχει μικρότερος κίνδυνος ανάπτυξης δευτερογενούς μη απόκρισης στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Xeomin, έγινε αναφορά σε δημοσιεύσεις κλινικών μελετών (Jankovic et al, 2003¹, 2006², Barnes et al, 2005³).

Το 2003 ο Jankovic συνέκρινε 130 ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία για την αυχενική δυστονία με το αρχικό Botox (25 ng πρωτεΐνης/100U πριν από το 1998), 42 από τους οποίους έλαβαν μόνο το αρχικό Botox και 119 έλαβαν θεραπεία με το τωρινό Botox (5 ng πρωτεΐνης/100U από το 1998). Αντισώματα με ανασταλτική δράση ανιχνεύθηκαν σε 4 από τους 42 ασθενείς (9,5%) που έλαβαν θεραπεία μόνο με το αρχικό Botox και σε κανέναν από τους ασθενείς που έλαβαν αποκλειστικά το τωρινό Botox, παρά τη χορήγηση μεγαλύτερης μέσης δόσης του τωρινού Botox ανά επίσκεψη σε σύγκριση με το αρχικό Botox. Τα εν λόγω ευρήματα πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή, καθώς δεν ελέγχονταν συστηματικά όλοι οι ασθενείς για αντισώματα αλλαντικής τοξίνης.

Οι ανοσοαντιδράσεις που προκαλεί το Xeomin διερευνήθηκαν ειδικά στη μελέτη MRZ-0013 φάσης III σε ασθενείς με αυχενική δυστονία. Υποβλήθηκαν δεδομένα για τις αλλαγές στους δείκτες σοβαρότητας της TWSTRS σε ασθενείς που παρουσίασαν θετική ομάδα στην ανάλυση ημιαφράγματος μεταξύ της επίσκεψης ελέγχου (3 εβδομάδες μετά από μία ένεση) και της τελικής επίσκεψης (12 εβδομάδες μετά από μία ένεση). Τα εν λόγω δεδομένα διαιρέθηκαν σε 3 υποομάδες: ασθενείς με αρνητική HAD, ασθενείς με θετικά αντισώματα < 5 mU/mL και ασθενείς με θετικά αντισώματα > 5 mU/mL.

Από τους ασθενείς που λάμβαναν Xeomin και οι οποίοι κατά την έναρξη της μελέτης παρουσίαζαν αρνητικό αποτέλεσμα στην ανάλυση ημιαφράγματος μύος καταδεικνύοντας ότι δεν υπάρχουν εξουδετερωτικά αντισώματα, 2 άτομα εμφάνισαν θετικό αποτέλεσμα (< 5 mU/mL) κατά την τελική επίσκεψη. Από τους ασθενείς που λάμβαναν Botox, 4 άτομα με αρνητικό αποτέλεσμα κατά την έναρξη της μελέτης είχαν θετικό αποτέλεσμα (< 5 mU/mL σε 3 ασθενείς και > 5 mU/mL σε 1 ασθενή) κατά την τελική επίσκεψη. Επιπλέον, ο τίτλος της HDA αυξήθηκε από < 5 mU/mL σε > 5 mU/mL σε 2 ασθενείς κάθε ομάδας θεραπείας. Σε αμφότερες τις ομάδες θεραπείας, 4 ασθενείς με θετικό αποτέλεσμα στην HDA κατά την έναρξη της μελέτης παρουσίασαν αρνητικό αποτέλεσμα κατά την τελική επίσκεψη.

Στη μελέτη MRZ-0003 φάσης III σε ασθενείς με βλεφαρόσπασμο κανένας ασθενής και από τις δύο ομάδες θεραπείας δεν παρουσίασε τίτλο αντισωμάτων στην HDA μεγαλύτερο από 1 mU/l κατά την έναρξη της θεραπείας ή κατά την τελική επίσκεψη.

Η αξία των πληροφοριών που προκύπτουν από τις μελέτες φάσης III και αφορούν την ανοσογονικότητα είναι περιορισμένη, διότι οι ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με Botox και το Xeomin χορηγήθηκε μόνο μία φορά. Για το λόγο αυτό δεν μπορούν να εξαχθούν έγκυρα πορίσματα από τα δεδομένα που προκύπτουν όσον αφορά την ανοσογονικότητα του Xeomin σε

¹ Jankovic J, Vuong KD, Ahsan J. Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia (σύγκριση αποτελεσματικότητας και ανοσογονικότητας της αρχικής έναντι της τωρινής αλλαντικής νευροτοξίνης στην αυχενική δυστονία). *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 (κλινικοανοσολογικές πτυχές της αλλαντικής τοξίνης τύπου B στη θεραπεία της αυχενικής δυστονίας). *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 (χρήση της αλλαντικής τοξίνης τύπου B στη θεραπεία ασθενών που δεν αποκρίνονται στην αλλαντική τοξίνη τύπου A - αρχικές παρατηρήσεις). *Eur J Neurol* 2005, 12(12): 947-955.

σύγκριση με το Botox. Ωστόσο, δεν υπάρχει ένδειξη μεγαλύτερου αντιγονικού δυναμικού του Xeomin σε σύγκριση με το Botox.

Επί του παρόντος υπάρχουν τρεις κλινικές μελέτες για το Xeomin σε εξέλιξη που στο σύνολό τους έχουν μία βασική περίοδο ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μιας ένεσης και επακόλουθες περιόδους παράτασης, κατά τις οποίες χορηγείται αποκλειστικά Xeomin. Σε καθεμιά από τις μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη τα δεδομένα είναι ακόμα τυφλά, αλλά έως τώρα δεν έχει αναφερθεί καμία δευτερογενής αστοχία οφειλόμενη στην ανάπτυξη αντισωμάτων.

Στη μελέτη για τη σπαστικότητα του άνω άκρου (MRZ-0410), 144 ασθενείς ακολουθούν τον 2^ο κύκλο ενέσεων στον οποίο χορηγούνται δόσεις έως 400 μονάδων Xeomin. Εκατόν δέκα ασθενείς βρίσκονται στον 3^ο και 13 στον 4^ο κύκλο ενέσεων. Δοκιμές HDA πραγματοποιούνται κατά την έναρξη της μελέτης και επαναλαμβάνονται κατά τη διάρκεια αυτής, τα δε διαθέσιμα αποτελέσματα μεταξύ άλλων από 107 ασθενείς που βρίσκονται μετά το 2^ο κύκλο ενέσεων και από 73 ασθενείς που βρίσκονται τέσσερις εβδομάδες μετά την 3^η ένεση δεν καταδεικνύουν την ύπαρξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων.

Στη μελέτη για την αυχενική δυστονία (MRZ-0408) στην οποία χορηγήθηκαν δόσεις έως 240 μονάδων Xeomin, 63 ασθενείς έλαβαν τη 2^η ένεση, 27 ασθενείς την 3^η και 6 ασθενείς έλαβαν την 4^η ένεση αντίστοιχα. Έως τώρα ο προληπτικός έλεγχος της ανοσοδιαγνωστικής μεθόδου φθορισμού δεν κατέδειξε καμία τάση ανάπτυξης αντισωμάτων μετά τη χορήγηση της ένεσης Xeomin. Όταν δημοσιεύθηκε η απάντηση του αιτούντος, οι δοκιμές HDA των διαθέσιμων δειγμάτων βρίσκονταν ακόμη υπό ανάλυση. Τα αποτελέσματα είναι ήδη διαθέσιμα και καταδεικνύουν ένα θετικό αποτέλεσμα κατά την έναρξη της μελέτης και πριν από την 3^η ένεση και δύο θετικά αποτελέσματα τέσσερις εβδομάδες μετά την 1^η ένεση και πριν από τη 2^η ένεση. Ωστόσο, καθώς ένα από τα δύο θετικά αποτελέσματα τέσσερις εβδομάδες μετά την 1^η ένεση και πριν από την 2^η παρατηρήθηκε σε ασθενή που είχε λάβει προηγουμένως θεραπεία με Botox και καθώς η μελέτη είναι ακόμη τυφλή, δεν μπορούν να εξαχθούν πορίσματα σχετικά με την ανοσογονικότητα του Xeomin από τα εν λόγω αποτελέσματα.

Μετά από την αποκάλυψη του θεραπευτικού σκέλους των αντίστοιχων μελετών ζητήθηκε από τον αιτούντα να υποβάλει τα αποτελέσματα όλων των προγραμματισμένων δοκιμών HDA της μελέτης για τη σπαστικότητα του άνω άκρου (MRZ-0410) και της μελέτης αυχενικής δυστονίας (MRZ-0408).

Στη μελέτη του βλεφαρόσπασμου (MRZ-0433) 6 ασθενείς έλαβαν τη 2^η ένεση.

Παρ' όλο που μέχρι τώρα καμία δευτερογενής αστοχία της θεραπείας δεν μπορεί να συναχθεί από τις μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη, στις οποίες το Xeomin ή το εικονικό φάρμακο έχει χρησιμοποιηθεί επανειλημμένα σε συνολικά 213 ασθενείς, οι δόσεις του Xeomin είναι μερικώς πολύ μεγάλες (γεγονός που αποτελεί συχνά παράγοντα κινδύνου για τη δημιουργία αντισωμάτων).

Ο αιτών έχει αναλάβει τη δέσμευση να πραγματοποιήσει μία μελέτη επιτήρησης μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, στην οποία θα διερευνηθεί περαιτέρω η ανοσογονικότητα του Xeomin μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση (έως 6 συνεδρίες χορήγησης ένεσης). Η προτεινόμενη μελέτη είναι μια ανοιχτή μη συγκριτική μελέτη, στην οποία προβλέπεται η συμμετοχή 74 ασθενών με αυχενική δυστονία (ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία και ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία).

Τέλος, η προτεινόμενη ΠΧΠ για το Xeomin δεν εγείρει κάποιον δυνητικά μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης αντισωμάτων: «Δεν έχει διερευνηθεί εάν η δευτερογενής μη απόκριση που οφείλεται στην ανάπτυξη αντισωμάτων είναι λιγότερο συχνή στη θεραπεία με Xeomin από ό,τι με τη θεραπεία με τα καθιερωμένα παρασκευάσματα που περιέχουν σύμπλοκο αλλαντικής νευροτοξίνης τύπου Α. Στις περιπτώσεις μη απόκρισης πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικών θεραπειών».

Προφίλ ασφάλειας

- Γενική σύγκριση των ανεπιθύμητων ενεργειών στις μελέτες φάσης I έως III

Ολοκληρώθηκαν συνολικά πέντε κλινικές δοκιμές (BTC-9901, MRZ-0113, BTC-9801, MRZ-0013, MRZ-0003) για τη συγκέντρωση δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Xeomin. Συνολικά, σε αυτές τις δοκιμές έχουν περιληφθεί τα δεδομένα ασφαλείας από 908 συμμετέχοντες, 466 από τους οποίους έλαβαν θεραπεία με Xeomin και 442 θεραπεία με Botox.

Εκ των 908 συμμετεχόντων, 239 βίωσαν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια. Σε αμφότερες τις ομάδες θεραπείας το ποσοστό των ασθενών που ανέφερε ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σχεδόν το ίδιο (26,6% στην ομάδα που λάμβανε Xeomin και 26,0% στην ομάδα που λάμβανε Botox). Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (δηλαδή με συχνότητα εμφάνισης $\geq 1\%$) ήταν δυσφαγία, πτώση, πόνοι στη ράχη, σκελετικοί πόνοι και αδυναμία των μυών, η πλειοψηφία των οποίων αξιολογήθηκε ως ήπιας ή μέτριας έντασης. Η μοναδική σοβαρή περίπτωση δυσφαγίας εμφανίστηκε στην ομάδα που λάμβανε θεραπεία με Botox.

Ο αιτών υπέβαλε το συνολικό αριθμό των ανεπιθύμητων ενεργειών χωρίς διάκριση μεταξύ σχετιζόμενων και μη σχετιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών. Η διαφορά του συνολικού αριθμού σχετιζόμενων και μη σχετιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών με το Xeomin και το Botox δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

- Μελέτη φάσης III για την αυχενική δυστονία (MRZ-0013)

Στην εν λόγω δοκιμή, 65 από τους 231 ασθενείς (28,1%) που έλαβαν θεραπεία με Xeomin ανέφεραν συνολικά 110 ανεπιθύμητες ενέργειες. Στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με Botox, 57 από τους 232 ασθενείς (24,6%) ανέφεραν συνολικά 90 ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε αμφότερες τις ομάδες οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιας ή μέτριας έντασης. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε ήταν η δυσφαγία (10,8% με το Xeomin, 8,2% με το Botox, $p=0,29$). Μία περίπτωση σοβαρής δυσφαγίας αναφέρθηκε στην ομάδα που λάμβανε θεραπεία με Botox.

- Μελέτη φάσης III για το βλεφαρόσπασμο

Στην εν λόγω δοκιμή, 40 από τους 148 ασθενείς (27,0%) που έλαβαν θεραπεία με Xeomin ανέφεραν συνολικά 57 ανεπιθύμητες ενέργειες. Στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με Botox, 45 από τους 152 ασθενείς (29,6%) ανέφεραν συνολικά 62 ανεπιθύμητες ενέργειες. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιας ή μέτριας έντασης, εκτός από μία περίπτωση πτώσης σχετιζόμενης με τη θεραπεία στην ομάδα που λάμβανε Xeomin και μία περίπτωση μη σχετιζόμενου εμφράγματος μυοκαρδίου στην ομάδα που λάμβανε Botox. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε ήταν η πτώση (6,1% με το Xeomin και 4,6% με το Botox).

Ωστόσο, στις κλινικές δοκιμές οι **σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες** ήταν αριθμητικά συχνότερες στην ομάδα που λάμβανε Xeomin σε σύγκριση με την ομάδα που λάμβανε Botox.

	Μελέτη φάσης III για την αυχενική δυστονία (MRZ 60201-0013)		Μελέτη φάσης III για το βλεφαρόσπασμο (MRZ 60201-0003)	
	XEOMI N (n=231)	BOTOX (n=232)	XEOMI N (n=148)	BOTOX (n=155)
Ασθενείς με σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες	38 (16,5%)	27 (11,6%)	18 (12,1%)	13 (8,38%)
Διάστημα εμπιστοσύνης των διαφορών μεταξύ της αναλογίας των σχετιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (Xeomin έναντι Botox) 95%	(-1,5% , +11,3%)		(-3,2% , +11%)	

Κατά συνέπεια, οι σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είχαν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στην ομάδα που λάμβανε θεραπεία με Xeomin από ό,τι στην ομάδα που λάμβανε Botox.

Το ποσοστό των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε όλες τις μελέτες ήταν 2,1% με το Xeomin και 2,7% με το Botox. Όλες οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες χαρακτηρίστηκαν ως μη σχετιζόμενες με τη θεραπεία.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης φάσης II για την αυχενική δυστονία αναφέρθηκε ένας θάνατος (καρκίνωμα του παχέος εντέρου), ο οποίος χαρακτηρίστηκε ως μη σχετιζόμενος με τη θεραπεία της μελέτης (Botox).

Τρεις ασθενείς διέκοψαν πρόωρα τη συμμετοχή τους στις μελέτες λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών μη σχετιζόμενων με το υπό μελέτη φάρμακο.

Η εμπειρία από τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας δεν αποκάλυψε κάποια διαφορετικά ή καινούργια σημεία προειδοποίησης για την ασφάλεια του Xeomin σε σύγκριση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αλλαντική τοξίνη.

1.3 ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

Ο αιτών έχει αναλάβει τη δέσμευση να πραγματοποιήσει μία μελέτη μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, στην οποία θα διερευνηθεί περαιτέρω η ανοσογονικότητα του Xeomin μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση (έως 6 συνεδρίες χορήγησης ένεσης).

Ζητήθηκε από τον αιτούντα να υποβάλει τα αποτελέσματα όλων των προγραμματισμένων δοκιμών HDA της μελέτης για τη σπαστικότητα του άνω άκρου (MRZ-0410) και της μελέτης αυχενικής δυστονίας (MRZ-0408) μετά την αποκάλυψη του θεραπευτικού σκέλους των αντίστοιχων μελετών.

Συνολικά, τα δεδομένα ασφάλειας καταδεικνύουν ότι ο επιπολασμός των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν σχεδόν ίδιος στην ομάδα που λάμβανε Xeomin και στην ομάδα που λάμβανε Botox (26,6% έναντι 26,0% αντίστοιχα).

Η συχνότερη και λιγότερο σχετιζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η **δυσφαγία** (5,2% για το Xeomin έναντι 3,4% για το Botox στο ενοποιημένο δείγμα, 10% για το Xeomin έναντι 8,2% για τη μελέτη φάσης III για την αυχενική δυστονία). Μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας δεν βρέθηκαν στατιστικές διαφορές. Αξίζει να σημειωθεί ότι η μοναδική σοβαρή περίπτωση δυσφαγίας παρατηρήθηκε σε ασθενή που λάμβανε θεραπεία με Botox.

Η δεύτερη σε συχνότητα εμφάνισης (λιγότερο σχετιζόμενη) ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε ήταν η **πτώση**, με συγκρίσιμη συχνότητα εμφάνισης (1,9% για το Xeomin έναντι 1,8% για το Botox

στο ενοποιημένο δείγμα, 6,1% για το Xeomin έναντι 4,6% για το Botox στη μελέτη φάσης III για το βλεφαρόσπασμο), παρατηρήθηκε δε μόνο σε ασθενείς με πάρεση του Bell (BPS). Αδυναμία των μυών σχετιζόμενη με τη θεραπεία παρατηρήθηκε στο 1,1% του συνόλου των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στο Xeomin έναντι 0,2% του συνόλου των ασθενών που έλαβαν Botox, ενώ η μελέτη MRZ-0113 φάσης Ιβ δεν κατέδειξε καμία διαφορά στη διάχυση αμφοτέρων των παρασκευασμάτων σε παρακείμενους μύες.

Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν μικρή σε όλες τις μελέτες, με παρόμοια συχνότητα σε αμφοτέρες τις ομάδες θεραπείας. Δεν αναφέρθηκε καμία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με το φάρμακο και δεν υπήρξε καμία απόσυρση λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.

Πέραν του καταλόγου μέτρων παρακολούθησης που συζητήθηκαν και ζητήθηκαν από την ομάδα συντονισμού διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης και αποκεντρωμένης διαδικασίας για φάρμακα ανθρώπινης χρήσης (CMDh), η CHMP ζήτησε να υποβληθούν τα ακόλουθα μέτρα παρακολούθησης στις εθνικές αρμόδιες αρχές και να αξιολογηθούν υπό το συντονισμό του κράτους μέλους αναφοράς:

- Να διεξαχθεί μελέτη που θα αφορά χρονικό διάστημα μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας προς επιβεβαίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του Xeomin μετά από επαναλαμβανόμενες ενέσεις (έως 6 συνεδρίες χορήγησης ένεσης).
- Να υποβληθούν τα αποτελέσματα μιας φαρμακοδυναμικής μελέτης, στην οποία η «διασπορά» της νευροτοξίνης ποσοτικοποιείται συγκριτικά με δύο άλλα παρασκευάσματα Botox.
- Να υποβληθούν τα αποτελέσματα όλων των προγραμματισμένων δοκιμών HDA της μελέτης για τη σπαστικότητα του άνω άκρου (MRZ-0410) και της μελέτης για την αυχενική δυστονία (MRZ-0408) μετά από την αποκάλυψη του θεραπευτικού σκέλους των αντίστοιχων μελετών.
- Να υποβληθεί σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (RMP) σύμφωνα με την ισχύουσα κατευθυντήρια γραμμή, το οποίο θα περιλαμβάνει:
 - λεπτομερείς στρατηγικές εκπαίδευσης ιατρών, περιλαμβανομένων των κατάλληλων τεχνικών χορήγησης της ένεσης, της δοσολογίας και της αδυναμίας εναλλαξιμότητας μεταξύ των προϊόντων καθώς και προγράμματα για τη συνεχή και βελτιωμένη παρακολούθηση των αντιδράσεων διασποράς κατά την κλινική χρήση και τις κλινικές δοκιμές,
 - πληροφορίες για τα πρότυπα χρήσης και για τους τύπους συνταγογράφων-χρηστών του Xeomin, προκειμένου να αναγνωρισθεί εάν και σε ποιο είδος κλινικής μη προβλεπόμενης καλλυντικής χρήσης χρησιμοποιείται το φάρμακο, ειδικότερα στην ΕΕ,
 - τα βήματα που πρέπει να ακολουθηθούν ώστε να διασφαλισθεί ότι οι ασθενείς είναι επαρκώς ενημερωμένοι για τα ζητήματα ασφάλειας που σχετίζονται με τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα, όπως για παράδειγμα την επαρκή επισήμανση και τα ενημερωτικά φυλλάδια για τους ασθενείς· ειδικότερα, οι πληροφορίες αυτές πρέπει να περιέχουν συμβουλές για την αναζήτηση άμεσης ιατρικής βοήθειας σε περίπτωση που προκύψουν προβλήματα στην κατάποση, την ομιλία ή την αναπνοή,
 - ειδικότερα τα περιστατικά διασποράς της τοξίνης στον κατάλογο δεικτών με περιστατικά που απαιτούν ενεργό παρακολούθηση,
 - αξιολόγηση των αντιδράσεων διασποράς, ειδικότερα ως μέρος μελλοντικών μελετών,
 - δέσμευση προειδοποίησης των εθνικών αρμόδιων αρχών σε περίπτωση σημαντικής αλλαγής στα δεδομένα αναφοράς.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Εκτιμώντας,

- ότι σκοπός της διαδικασίας παραπομπής ήταν οι δυνητικοί κίνδυνοι για τη δημόσια υγεία σχετικά με την αναγκαιότητα δεδομένων στην περίπτωση επαναλαμβανόμενης χορήγησης και δεδομένων για την ανοσογονικότητα του Xeomin,
- τη δοσολογία του Xeomin, και
- το προφίλ ασφάλειας του Xeomin στις δύο κλινικές δοκιμές φάσης III,

με βάση την τεκμηρίωση που υπέβαλε ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας και την επιστημονική συζήτηση που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της επιτροπής,

η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) εισηγήθηκε τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, για την οποία η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης ορίζονται στο παράρτημα III για το Xeomin.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ,
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xeomin, 100 LD₅₀ μονάδες, κόνις για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 φιαλίδιο περιέχει 100 LD₅₀ μονάδες* Clostridium Botulinum νευροτοξίνης τύπου Α (150 kD), ελεύθερης συμπλοκοποιητικών πρωτεϊνών.

* Μία μονάδα αντιστοιχεί στη μέση θανατηφόρο δόση (LD₅₀) όταν το ανασυσταθέν προϊόν ενίεται ενδοπεριτοναϊκά σε ποντικούς υπό καθορισμένες συνθήκες.

Λόγω διαφορών στην ανάλυση LD₅₀, αυτές οι μονάδες είναι ειδικές για το Xeomin και δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά σε άλλα σκευάσματα Botulinum τοξίνης.

Έκδοχο(α):

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Λευκή κόνις

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Xeomin ενδείκνυται για τη συμπτωματική θεραπεία του βλεφαρόσπασμου και της τραχηλικής δυστονίας κυρίως συστροφικής μορφής (σπασμωδικό ραιβόκρανο) σε ενηλίκους.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Οι δόσεις μονάδων που συνιστώνται για το Xeomin δεν μπορούν να εναλλαχθούν με εκείνες για άλλα σκευάσματα Botulinum τοξίνης.

Το Xeomin πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από ιατρούς που διαθέτουν την κατάλληλη εκπαίδευση και διαπιστευμένη εμπειρία στην εφαρμογή της Botulinum τοξίνης και στη χρήση του απαραίτητου εξοπλισμού, π.χ. ΗΜΓ (ηλεκτρομυογράφημα).

Το ανασυσταθέν Xeomin προορίζεται για ενδομυϊκή ένεση.

Η βέλτιστη δοσολογία και αριθμός σημείων ένεσης στον υπό θεραπεία μυ πρέπει να καθορίζονται από τον ιατρό ατομικά για κάθε ασθενή. Απαιτείται τιτλοποίηση της δόσης.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση / αραίωση των φιαλιδίων, βλ. παράγραφο 6.6. Μετά την ανασύσταση, το Xeomin πρέπει να χρησιμοποιηθεί για μία μόνο συνεδρία έγχυσης και για ένα μόνο ασθενή.

Είναι δυνατή η μείωση ή αύξηση της δόσης του Xeomin μέσω χορήγησης μικρότερου ή μεγαλύτερου ενιόμενου όγκου. Όσο μικρότερος είναι ο ενιόμενος όγκος, τόσο μικρότερο είναι το αίσθημα πίεσης, με αποτέλεσμα τη μικρότερη διάχυση της Botulinum νευροτοξίνης τύπου Α στον υπό θεραπεία μυ. Αυτό βοηθά στο να επηρεάζονται λιγότερο οι παράπλευροι μύες, όταν η ένεση γίνεται σε μικρές μυϊκές ομάδες.

Βλεφαρόσπασμος

Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα Xeomin ενίεται χρησιμοποιώντας μια κατάλληλη στείρα βελόνη (π.χ. διαμετρήματος 27-30 / 0,30-0,40 mm). Δεν είναι απαραίτητη ηλεκτρομυογραφική καθοδήγηση. Συνιστάται ενέσιμος όγκος περίπου 0,05 έως 0,1 ml.

Το Xeomin ενίεται στον έσω και πλευρικό σφιγκτήρα του άνω βλεφάρου και στον πλευρικό σφιγκτήρα του κάτω βλεφάρου. Επιπρόσθετα σημεία στην περιοχή του υπερκόγχιου χείλους, του πλευρικού σφιγκτήρα των βλεφάρων και στην άνω προσωπική περιοχή μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν εάν οι σπασμοί στις περιοχές αυτές εμποδίζουν την όραση.

Η αρχική συνιστώμενη δόση είναι 1,25-2,5 U (0,05-0,1 ml όγκος) σε κάθε σημείο. Η αρχική δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 25 U ανά οφθαλμό. Κατά τη θεραπεία του βλεφαρόσπασμου, η συνολική δοσολογία δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 100 U κάθε 12 εβδομάδες.

Ενέσεις κοντά στον ανελκτήρα του άνω βλεφάρου πρέπει να αποφεύγονται για να μειωθεί ο κίνδυνος πτώσης. Διπλωπία ενδέχεται να αναπτυχθεί ως αποτέλεσμα της διάχυσης της Botulinum νευροτοξίνης τύπου A στον κατώτερο πλάγιο. Η αποφυγή έσω ενέσεων στο κάτω βλέφαρο μπορεί να μειώσει αυτήν την ανεπιθύμητη ενέργεια.

Η μέση πρώτη εμφάνιση δράσης παρατηρείται εντός τεσσάρων ημερών μετά την ένεση. Η δράση κάθε θεραπείας γενικά διαρκεί περίπου 3-4 μήνες, εντούτοις, μπορεί να διαρκέσει για σημαντικά μεγαλύτερο ή μικρότερο χρονικό διάστημα. Η θεραπεία μπορεί να επαναληφθεί εάν απαιτείται.

Στις επαναληπτικές συνεδρίες, η δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι δύο φορές, εάν η ανταπόκριση στην αρχική θεραπεία θεωρείται ανεπαρκής – το οποίο καθορίζεται συνήθως ως δράση η οποία δεν διαρκεί για περισσότερο από δύο μήνες. Εντούτοις, δεν φαίνεται να λαμβάνεται πρόσθετο όφελος από την ένεση άνω των 5,0 U ανά σημείο. Κανονικά, δεν λαμβάνεται πρόσθετο όφελος από θεραπεία σε διαστήματα συχνότερα των τριών μηνών.

Σπασμωδικό ραιβόκρανο

Για τη θεραπεία του σπασμωδικού ραιβόκρανου, η δοσολογία του Xeomin πρέπει να προσαρμόζεται ειδικά στον κάθε ασθενή, με βάση τη θέση της κεφαλής και του τραχήλου του ασθενούς, τον εντοπισμό του ενδεχόμενου πόνου, τη μυϊκή υπερτροφία, το βάρος του ασθενούς και την ανταπόκριση στην ένεση. Μια κατάλληλη στείρα βελόνη (π.χ. διαμετρήματος 25-30 / 0,30-0,50 mm) χρησιμοποιείται για ενέσεις στους επιφανειακούς μύες, και μια βελόνη π.χ. διαμετρήματος 22 / 0,70 mm μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ενέσεις σε βαθύτερους μύες. Συνιστάται ενέσιμος όγκος περίπου 0,1 έως 0,5 ml.

Για τη θεραπεία του σπασμωδικού ραιβόκρανου, το Xeomin συνήθως ενίεται στον στερνοκλειδομαστοειδή, ανελκτήρα της ωμοπλάτης, σκαληνό, σπληνιοειδή κεφαλικό ή/και τραπεζοειδή μυ. Αυτός ο κατάλογος δεν είναι αποκλειστικός, καθώς οποιοσδήποτε από τους μύες που είναι υπεύθυνοι για τον έλεγχο της θέσης της κεφαλής ενδέχεται να εμπλέκεται και να απαιτεί συνεπώς θεραπεία. Εάν παρουσιάζονται δυσκολίες στην απομόνωση μεμονωμένων μυών, οι ενέσεις πρέπει να διενεργούνται χρησιμοποιώντας ηλεκτρομυογραφική καθοδήγηση. Η μυϊκή μάζα και ο βαθμός υπερτροφίας ή ατροφίας είναι παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την επιλογή της κατάλληλης δόσης.

Στην πράξη, η μέγιστη ολική δόση δεν υπερβαίνει συνήθως τις 200 U. Είναι δυνατόν να χορηγηθούν δόσεις μέχρι 300 U. Δεν πρέπει να χορηγούνται περισσότερες από 50 U σε ένα μεμονωμένο σημείο.

Πολλαπλά σημεία ένεσης επιτρέπουν στο Xeomin την πιο ομοιόμορφη κάλυψη των εννευρωμένων περιοχών των δυστονικών μυών και είναι ιδιαίτερα χρήσιμα για μεγαλύτερους μύες. Ο ιδανικός αριθμός σημείων ένεσης εξαρτάται από το μέγεθος του μυός που πρόκειται να εκνευρωθεί χημικά.

Ο στερνοκλειδομαστοειδής δεν πρέπει να ενίεται αμφοτερόπλευρα, διότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών (ειδικά δυσφαγία) όταν χορηγούνται αμφοτερόπλευρες ένεσεις ή δόσεις άνω των 100 U στο συγκεκριμένο μυ.

Η μέση πρώτη εμφάνιση δράσης παρατηρείται εντός επτά ημερών μετά την ένεση. Η δράση κάθε θεραπείας γενικά διαρκεί περίπου 3-4 μήνες, εντούτοις, μπορεί να διαρκέσει για σημαντικά μεγαλύτερο ή μικρότερο χρονικό διάστημα. Η περίοδος μεταξύ κάθε θεραπευτικής συνεδρίας πρέπει να είναι τουλάχιστον 10 εβδομάδες.

Όλες οι ενδείξεις

Εάν δεν εμφανιστεί θεραπευτική δράση εντός ενός μηνός από την αρχική ένεση, πρέπει να ληφθούν τα ακόλουθα μέτρα:

- κλινική επαλήθευση της δράσης της νευροτοξίνης στον ενιόμενο μυ: π.χ. ηλεκτρομυογραφική διερεύνηση σε εξειδικευμένες εγκαταστάσεις
- ανάλυση των λόγων της μη ανταπόκρισης, π.χ. κακή απομόνωση των μυών που επρόκειτο να ενεθούν, πολύ χαμηλή δόση, κακή τεχνική ένεσης, μόνιμη σύσπαση, πολύ ασθενής ανταγωνιστής, ενδεχόμενη ανάπτυξη αντισωμάτων
- αναθεώρηση της θεραπείας με Botulinum νευροτοξίνη τύπου Α ως επαρκούς θεραπείας
- σε περίπτωση που δεν εμφανίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της αρχικής θεραπείας, ένας επιπρόσθετος κύκλος θεραπείας μπορεί να λάβει χώρα υπό τις ακόλουθες συνθήκες: 1) προσαρμογή της δόσης σε σχέση με την ανάλυση της πιο πρόσφατης αποτυχίας απόκρισης, 2) ηλεκτρομυογραφική καθοδήγηση, 3) δεν γίνεται υπέρβαση του συνιστώμενου ελάχιστου διαστήματος μεταξύ της αρχικής και της επαναληπτικής θεραπείας

Ο ασθενής πρέπει να θεωρείται ως κύριος μη ανταποκρινόμενος ασθενής (primary non-responder) σε περιπτώσεις αποτυχίας της πρώτης ένεσης. Δεν έχει διερευνηθεί εάν η δευτερεύουσα μη ανταπόκριση (secondary non-response) λόγω της ανάπτυξης αντισωμάτων είναι συχνότερη με τη θεραπεία με Xeomin από ό,τι με τη θεραπεία με συμβατικά σκευάσματα που περιέχουν σύμπλοκο Botulinum τοξίνης τύπου Α. Σε περιπτώσεις μη ανταπόκρισης, πρέπει να εξεταστούν εναλλακτικές θεραπείες.

Το Xeomin δεν έχει μελετηθεί στον παιδιατρικό πληθυσμό και συνεπώς δεν συνιστάται στην παιδιατρική ηλικιακή ομάδα μέχρι να γίνουν διαθέσιμα περαιτέρω δεδομένα.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία Botulinum νευροτοξίνη τύπου Α ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Γενικευμένες διαταραχές της μυϊκής δραστηριότητας (π.χ. σοβαρή μυασθένεια, σύνδρομο Lambert-Eaton).

Παρουσία μόλυνσης στο προτεινόμενο σημείο της ένεσης.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αναφέρθηκαν ανεπιθύμητα συμβάματα σχετιζόμενα με τη διάχυση της Botulinum τοξίνης άπω του σημείου χορήγησης (βλ. παράγραφο 4.8), ορισμένες φορές θανατηφόρα, τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις συνοδεύτηκαν με δυσφαγία, πνευμονία ή/και σημαντική αδυναμία.

Ασθενείς στους οποίους χορηγούνται θεραπευτικές δόσεις ενδέχεται να παρουσιάσουν υπερβολική μυϊκή αδυναμία. Ασθενείς με υποκείμενες νευρολογικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων δυσχερειών στην κατάποση, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυτών των ανεπιθύμητων συμβαμάτων. Το προϊόν Botulinum τοξίνης πρέπει να χρησιμοποιείται

υπό την επίβλεψη εξειδικευμένου ιατρού στους συγκεκριμένους ασθενείς και πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν το όφελος από τη θεραπεία θεωρείται ότι υπερಿಸχύει του κινδύνου. Ασθενείς με ιστορικό δυσφαγίας και αναρρόφησης πρέπει να αντιμετωπίζονται με ιδιαίτερη προσοχή.

Οι ασθενείς και οι παρέχοντες φροντίδα πρέπει να ενημερώνονται ότι θα πρέπει να ζητήσουν άμεση ιατρική φροντίδα σε περίπτωση που εμφανιστούν διαταραχές κατάποσης, ομιλίας ή αναπνευστικές διαταραχές.

Σπάνια μπορεί να εμφανιστεί αναφυλακτική αντίδραση μετά την ένεση της Botulinum νευροτοξίνης τύπου A (βλ. παράγραφο 4.8). Πρέπει να υπάρχει διαθέσιμη αδρεναλίνη και άλλα ιατρικά μέσα αντιμετώπισης της αναφυλαξίας.

Πριν χορηγήσει το Xeomin, ο ιατρός πρέπει να εξοικειωθεί με την ανατομία του ασθενούς και με οποιεσδήποτε ανατομικές παρεκκλίσεις λόγω προγενέστερων χειρουργικών διαδικασιών. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά την ένεση σε σημεία κοντά σε ευαίσθητες δομές, όπως η καρωτίδα αρτηρία και οι κορυφές των πνευμόνων.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς και με μακροχρόνια θεραπεία.

Το Xeomin πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή:

- εάν παρουσιαστούν αιμορραγικές διαταραχές οποιουδήποτε τύπου
- σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική θεραπεία
- σε ασθενείς που πάσχουν από πλάγια μυατροφική σκλήρυνση ή άλλες νόσους οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα περιφερική νευρομυϊκή δυσλειτουργία
- σε μύες-στόχους οι οποίοι εμφανίζουν έντονη αδυναμία ή ατροφία

Οι μονήρεις δόσεις του Xeomin δεν πρέπει να υπερβαίνουν τη συνιστώμενη δοσολογία και τα διαστήματα μεταξύ των ενέσεων δεν πρέπει να συντομεύονται.

Η κλινική δράση της Botulinum νευροτοξίνης τύπου A μπορεί να αυξηθεί ή να μειωθεί με τις επαναλαμβανόμενες ενέσεις. Οι πιθανοί λόγοι είναι οι διαφορετικές τεχνικές ανασύστασης, τα επιλεγόμενα διαστήματα μεταξύ των ενέσεων, οι ενιόμενοι μύες, καθώς και η οριακά μεταβλητή δραστηριότητα της τοξίνης ως αποτέλεσμα της χρησιμοποιούμενης διαδικασίας βιολογικού ελέγχου ή της δευτερεύουσας μη ανταπόκρισης.

Πολύ συχνή δοσολογία της Botulinum τοξίνης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία αντισωμάτων, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αντίσταση στη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2).

Ασθενείς οι οποίοι προηγουμένως βρίσκονταν σε ακινησία ή με καθιστική ζωή πρέπει να παρακινηθούν να αρχίσουν ξανά σταδιακά τις δραστηριότητές τους μετά την ένεση του Xeomin.

Το Xeomin περιέχει λευκωματίνη, ένα παράγωγο του ανθρώπινου αίματος. Τα τυπικά μέτρα πρόληψης των μολύνσεων που προκύπτουν από τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων παρασκευασμένων από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα περιλαμβάνουν την προσεκτική επιλογή των δοτών, τη διαλογή των ατομικών δωρεών και του πλάσματος πολλαπλών δοτών για ειδικούς δείκτες μόλυνσης, καθώς τη συμπερίληψη αποτελεσματικών βημάτων παραγωγής για την αδρανοποίηση/απομάκρυνση ιών. Παρ' όλ' αυτά, όταν χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα παρασκευασμένα από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, η πιθανότητα μετάδοσης μολυσματικών παραγόντων δεν μπορεί να αποκλειστεί ολοκληρωτικά. Αυτό ισχύει επίσης και για άγνωστους ή πρωτοεμφανιζόμενους ιούς ή άλλα παθογόνα. Δεν υπάρχουν αναφορές για μεταδόσεις ιών μέσω λευκωματίνης παρασκευασμένης με τις καθιερωμένες διαδικασίες σύμφωνα με τις προδιαγραφές της European Pharmacopoeia.

Βλεφαρόσπασμος

Λόγω της αντιχολινεργικής δράσης της Botulinum νευροτοξίνης τύπου A, το Xeomin πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που κινδυνεύουν να αναπτύξουν γλαύκωμα στενής γωνίας.

Για αποφευχθεί το εκτρόπιο, πρέπει να αποφεύγονται ενέσεις στην περιοχή του κάτω βλεφάρου, και απαιτείται εντατική θεραπεία οποιουδήποτε επιθηλιακού ελαττώματος. Αυτή μπορεί να συμπεριλαμβάνει προστατευτικές σταγόνες, αλοιφές, μαλακούς φακούς επαφής, ή κλείσιμο του οφθαλμού με επίθεμα ή άλλα μέσα.

Το μειωμένο ανοιγοκλείσιμο των βλεφάρων μετά την ένεση του Xeomin στον σφιγκτήρα μπορεί να οδηγήσει σε έκθεση του κερατοειδούς, επίμονα επιθηλιακά ελαττώματα και έλκη του κερατοειδούς, ειδικά σε ασθενείς με διαταραχές των κρανιακών νεύρων (προσωπικού νεύρου). Προσεκτικός έλεγχος της ευαισθησίας του κερατοειδούς απαιτείται σε ασθενείς με προγενέστερες οφθαλμικές χειρουργικές επεμβάσεις.

Στους μαλακούς ιστούς του βλεφάρου παρουσιάζεται εύκολα εκχύμωση. Η άμεση απαλή πίεση στο σημείο της ένεσης μπορεί να μειώσει αυτόν τον κίνδυνο.

Σπασμωδικό ραιβόκρανο

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι οι ενέσεις με Xeomin για τη θεραπεία του σπασμωδικού ραιβόκρανου μπορεί να προκαλέσουν ήπια έως σοβαρή δυσφαγία με κίνδυνο αναρρόφησης και δύσπνοια. Ενδέχεται να χρειαστεί ιατρική παρέμβαση (π.χ. με τη μορφή γαστρικού σωλήνα τροφοδοσίας) (βλ. παράγραφο 4.8). Η δυσφαγία μπορεί να διαρκέσει για μέχρι δύο έως τρεις εβδομάδες μετά την ένεση, αλλά σε μία περίπτωση αναφέρθηκε διάρκεια μέχρι πέντε μηνών. Ο περιορισμός της δόσης που ενίεται στον στερνοκλειδομαστοειδή σε λιγότερο από 100 U μπορεί να μειώσει την εμφάνιση δυσφαγίας. Ασθενείς με μικρότερη τραχηλική μυϊκή μάζα, ή ασθενείς που απαιτούν αμφοτερόπλευρες ενέσεις στους στερνοκλειδομαστοειδείς μύες διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο. Η εμφάνιση δυσφαγίας αποδίδεται στη διάχυση της φαρμακολογικής δράσης του Xeomin ως αποτέλεσμα της διάχυσης της νευροτοξίνης στο μυϊκό σύστημα του οισοφάγου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Θεωρητικά, η δράση της Botulinum νευροτοξίνης μπορεί να ενισχυθεί από τα αντιβιοτικά αμινογλυκοσίδης ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που εμποδίζουν τη νευρομυϊκή διαβίβαση, π.χ. μυοχαλαρωτικά τύπου τουβοκουραρίνης.

Συνεπώς, η συγχορήγηση του Xeomin με αμινογλυκοσίδες ή σπεκτινομυκίνη απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή. Περιφερικά μυοχαλαρωτικά πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή, μειώνοντας εάν απαιτείται τη δόση έναρξης του μυοχαλαρωτικού, ή χρησιμοποιώντας μια ουσία ενδιάμεσης δράσης όπως vecuronium ή atracurium αντί για ουσίες με πιο μακροχρόνια δράση.

Οι 4-αμινοχολίνες μπορεί να μειώσουν τη δράση του Xeomin.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της Botulinum νευροτοξίνης τύπου A σε γυναίκες κατά τη διάρκεια της κύησης. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Συνεπώς, το Xeomin δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο και το ενδεχόμενο όφελος δικαιολογεί τον κίνδυνο.

Δεν είναι γνωστό εάν η Botulinum νευροτοξίνη τύπου A απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συνεπώς, η χρήση του Xeomin κατά τη διάρκεια της γαλουχίας δεν συνιστάται.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Xeomin έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Λόγω της φύσης των υπό θεραπεία παθήσεων, η ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών μπορεί να είναι μειωμένη. Λόγω της αφανούς έναρξης της δράσης, ορισμένες θεραπευτικές ή/και ανεπιθύμητες ενέργειες του Xeomin ενδέχεται επίσης να μειώσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Συνεπώς, τα επηρεαζόμενα άτομα πρέπει να αποφεύγουν αυτές τις δραστηριότητες μέχρι την πλήρη επαναφορά των ικανοτήτων τους.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να προκληθούν από κακό εντοπισμό του σημείου της ένεσης της Botulinum νευροτοξίνης τύπου A, με αποτέλεσμα την προσωρινή παράλυση των γειτονικών μυϊκών ομάδων. Μεγάλες δόσεις ενδέχεται να προκαλέσουν παράλυση σε μύες άνω του σημείου της ένεσης. Συνήθως, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούνται εντός της πρώτης εβδομάδας μετά τη θεραπεία και είναι παροδικής φύσεως. Αυτές μπορεί να περιορίζονται στην περιοχή γύρω από το σημείο της ένεσης (π.χ. τοπικό άλγος, ευαισθησία στο σημείο της ένεσης και αιμορραγία στο σημείο της ένεσης).

Συχνότητα ανά μεμονωμένες ενδείξεις

Με βάση την κλινική εμπειρία, ακολουθούν πληροφορίες σχετικά με τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών για τις μεμονωμένες ενδείξεις. Οι κατηγορίες συχνότητας καθορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Βλεφαρόσπασμος

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν με το Xeomin:

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Όχι συχνές: παραισθησία, κεφαλαλγία

Οφθαλμικές διαταραχές

Συχνές: πτώση, ξηροφθαλμία

Όχι συχνές: επιπεφυκίτιδα

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Όχι συχνές: ξηροστομία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Όχι συχνές: δερματικό εξάνθημα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Όχι συχνές: μυϊκή αδυναμία

Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών

Όχι συχνές: πρόκληση κάκωσης

Επιπλέον, οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες και οι αντίστοιχες συχνότητές τους είναι γνωστές για τη συγκριτική ένωση η οποία περιέχει συμβατικό σύμπλοκο Botulinum τοξίνης τύπου A και χρησιμοποιήθηκε στις κλινικές δοκιμές με το Xeomin. Είναι δυνατόν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες να παρουσιαστούν επίσης με το Xeomin.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Όχι συχνές: ζάλη, προσωπική παράλυση

Οφθαλμικές διαταραχές

Συχνές: επιφανειακή στικτή κερατίτιδα, λαγόφθαλμος, ερεθισμός των οφθαλμών, φωτοφοβία, δακρύρροια
Όχι συχνές: κερατίτιδα, εκτρόπιο, διπλωπία, εντρόπιο, οπτική διαταραχή, θολή όραση
Σπάνιες: οίδημα των βλεφάρων
Πολύ σπάνιες: γλαύκωμα στενής γωνίας, έλκη του κερατοειδούς

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Όχι συχνές: δερματίτιδα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Όχι συχνές: εξασθένηση των προσωπικών μυών

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Όχι συχνές: κόπωση

Σπασμωδικό ραιβόκρानο

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν με το Xeomin:

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Όχι συχνές: κεφαλαλγία, τρόμος

Οφθαλμικές διαταραχές

Όχι συχνές: οφθαλμικός πόνος

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Όχι συχνές: δυσφωνία

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: δυσφαγία

Όχι συχνές: διάρροια, ξηροστομία, έμετος, κολίτιδα

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Όχι συχνές: δερματικό εξάνθημα, ερύθημα, κνησμός, αυξημένη εφίδρωση

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Συχνές: μυϊκή αδυναμία, οσφυαλγία

Όχι συχνές: σκελετικός πόνος, μυαλγία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Όχι συχνές: αδυναμία, φλεγμονή στο σημείο της ένεσης, ευαισθησία στο σημείο της ένεσης

Επιπλέον, οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες και οι αντίστοιχες συχνότητές τους είναι γνωστές για τη συγκριτική ένωση η οποία περιέχει συμβατικό σύμπλοκο Botulinum τοξίνης τύπου A και χρησιμοποιήθηκε στις κλινικές δοκιμές με το Xeomin. Είναι δυνατόν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες να παρουσιαστούν επίσης με το Xeomin.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: ζάλη, αιμοδία, υπνηλία

Οφθαλμικές διαταραχές

Όχι συχνές: διπλωπία, πτώση

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Συχνές: ρινίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού

Όχι συχνές: δύσπνοια, αλλοίωση της φωνής

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: ναυτία, ξηροστομία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: δερματικά έλκη

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Συχνές: ακαμψία, υπέρτονία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ συχνές: άλγος, τοπικό αίσθημα αδυναμίας

Συχνές: γενικευμένο αίσθημα αδυναμίας, γριπώδη συμπτώματα, αίσθημα κακουχίας

Όχι συχνές: πυρετός

Η θεραπεία του σπασμωδικού ραιβόκρανου μπορεί να προκαλέσει δυσφαγία ποικίλλου βαθμού σοβαρότητας με το ενδεχόμενο αναρρόφησης, το οποίο μπορεί να απαιτεί ιατρική παρέμβαση. Η δυσφαγία ενδέχεται να επιμείνει για δύο έως τρεις εβδομάδες μετά την ένεση, αλλά σε μία περίπτωση αναφέρθηκε διάρκεια πέντε μηνών. Η δυσφαγία φαίνεται ότι είναι δοσοεξαρτώμενη. Σε κλινικές δοκιμές με σύμπλοκο Botulinum τοξίνης τύπου A, αναφέρθηκε ότι δυσφαγία εμφανίζεται λιγότερο συχνά με ολικές δόσεις κάτω των 200 U ανά θεραπευτική συνεδρία.

Γενικά

Οι ακόλουθες επιπρόσθετες πληροφορίες βασίζονται σε δημοσιεύσεις για συμβατικά σκευάσματα που περιέχουν το σύμπλοκο Botulinum τοξίνης τύπου A.

Ανεπιθύμητες συμβάματα σχετιζόμενα με τη διάχυση της τοξίνης σε απόσταση από το σημείο χορήγησης αναφέρθηκαν πολύ σπάνια (υπερβολική μυϊκή αδυναμία, δυσφαγία, πνευμονίτιδα εξ εισροφήσεως με μοιραία έκβαση σε ορισμένες περιπτώσεις) (βλ. παράγραφο 4.4).

Δυσφαγία αναφέρθηκε μετά από ένεση σε σημεία άλλα από το τραχηλικό μυϊκό σύστημα.

Υπήρξαν σπάνιες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με το καρδιαγγειακό σύστημα, όπως αρρυθμία και έμφραγμα του μυοκαρδίου, ορισμένες φορές με μοιραία έκβαση. Παραμένει αδιευκρίνιστο το εάν οι συγκεκριμένοι θάνατοι προκλήθηκαν από συμβατικά σκευάσματα που περιείχαν το σύμπλοκο Botulinum τοξίνης τύπου A ή προκλήθηκαν από προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο.

Μία περίπτωση περιφερικής νευροπάθειας αναφέρθηκε σε άνδρα μετά από λήψη τεσσάρων σετ ενέσεων ενός συμβατικού σκευάσματος που περιείχε το σύμπλοκο Botulinum τοξίνης τύπου A (για σπασμό του αυχένα και της πλάτης, και σοβαρό πόνο) για μια περίοδο 11 εβδομάδων.

Μία γυναίκα ασθενής ανέπτυξε διαταραχή του βραχιόνιου πλέγματος δύο ημέρες μετά την ένεση ενός συμβατικού σκευάσματος που περιείχε το σύμπλοκο Botulinum τοξίνης τύπου A για θεραπεία τραχηλικής δυστονίας, η οποία αποκαταστάθηκε μετά από πέντε μήνες.

Πολύμορφο ερύθημα, κνίδωση, εξάνθημα τύπου ψωρίασης, κνησμός και αλλεργικές αντιδράσεις αναφέρθηκαν με τη χρήση συμβατικών σκευασμάτων που περιείχαν το σύμπλοκο Botulinum τοξίνης τύπου A, αλλά η αιτιώδης σχέση τους παραμένει αδιευκρίνιστη.

Μετά από ένεση του συμβατικού συμπλόκου Botulinum τοξίνης τύπου A, το ηλεκτρομυογράφημα έδειξε αυξημένο τρόπο σε ορισμένους άπω μύες, ο οποίος δεν σχετιζόταν με μυϊκή αδυναμία ή άλλους τύπους ηλεκτροφυσιολογικών ανωμαλιών.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα υπερδοσολογίας:

Αυξημένες δόσεις Botulinum νευροτοξίνης τύπου A μπορεί να προκαλέσουν έντονη νευρομυϊκή παράλυση άπω του σημείου της ένεσης. Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας δεν γίνονται αμέσως εμφανή μετά την ένεση και ενδέχεται να περιλαμβάνουν γενικευμένο αίσθημα αδυναμίας, πτώση, διπλωπία, δυσχέρεια στην κατάποση και στην ομιλία, ή παράλυση των αναπνευστικών μυών με αποτέλεσμα πνευμονία από αναρρόφηση.

Μέτρα σε περίπτωση υπερδοσολογίας:

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να τεθεί υπό ιατρική παρακολούθηση για αρκετές ημέρες. Εάν παρουσιαστούν σημεία τοξίκωσης, απαιτείται νοσηλεία με γενικά υποστηρικτικά μέτρα. Σε περίπτωση παράλυσης των αναπνευστικών μυών, απαιτείται διασωλήνωση και αναπνευστική υποστήριξη μέχρι να σημειωθεί βελτίωση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Μυοχαλαρωτικό, παράγων περιφερικής δράσης. Κωδικός ATC: M03AX01

Η Botulinum νευροτοξίνη τύπου A αποκλείει τη χολινεργική διαβίβαση στη νευρομυϊκή συμβολή, αναστέλλοντας την απελευθέρωση ακετυλοχολίνης. Οι νευρικές απολήξεις της νευρομυϊκής συμβολής δεν απαντούν πλέον στις νευρικές ώσεις, και η έκκριση του νευροδιαβιβαστή εμποδίζεται (χημική απονεύρωση). Η διαβίβαση της ώσης αποκαθίσταται μέσω της δημιουργίας νέων νευρικών απολήξεων και κινητικών τελικών πλακών.

Ο μηχανισμός δράσης μέσω του οποίου η Botulinum νευροτοξίνη τύπου A ασκεί τη δράση της στις χολινεργικές νευρικές απολήξεις μπορεί να περιγραφεί από μια ακολουθία τριών βημάτων, οι οποία περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

- α) δέσμευση στις χολινεργικές νευρικές απολήξεις
- β) είσοδος ή εσωτερίκευση στη νευρική απόληξη και
- γ) αναστολή της απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης μέσω ενδοκυττάριας δηλητηρίασης εντός της νευρικής απόληξης.

Η βαριά αλυσίδα της Botulinum νευροτοξίνης τύπου A δεσμεύεται με εξαιρετικά υψηλή επιλεκτικότητα και συγγένεια στους υποδοχείς που απαντώνται μόνο στις χολινεργικές απολήξεις. Μετά την εσωτερίκευση της νευροτοξίνης, η ελαφριά αλυσίδα διασπά με υψηλή ειδικότητα μια πρωτεΐνη-στόχο (SNAP 25), η οποία είναι ουσιώδης για την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης.

Η επαναφορά μετά την ένεση κανονικά λαμβάνει χώρα εντός 3-4 μηνών, καθώς εκφύονται νέες νευρικές απολήξεις και επανασυνδέονται με την τελική πλάκα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

α) Γενικά χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας:

Κλασικές μελέτες κινητικών ιδιοτήτων και κατανομής δεν είναι δυνατόν να διενεργηθούν με την Botulinum νευροτοξίνη τύπου A, διότι η δραστική ουσία εφαρμόζεται σε πολύ μικρές ποσότητες (πικογραμμάρια ανά ένεση), και διότι δεσμεύεται υπερβολικά γρήγορα και μη αναστρέψιμα στις χολινεργικές νευρικές απολήξεις.

Η αμιγής Botulinum τοξίνη είναι ένα σύμπλοκο υψηλού μοριακού βάρους, το οποίο, εκτός από τη νευροτοξίνη (150 kD) περιέχει άλλες μη τοξικές πρωτεΐνες, όπως αιμοσυγκολλητίνες και μη αιμοσυγκολλητίνες. Σε αντίθεση με τα συμβατικά σκευάσματα που περιέχουν το σύμπλοκο Botulinum τοξίνης τύπου A, το Xeomin περιέχει καθαρή (150 kD) νευροτοξίνη, εφόσον είναι ελεύθερο από συμπλοκοποιητικές πρωτεΐνες.

Όπως πολλές άλλες πρωτεΐνες του ίδιου μεγέθους, η Botulinum νευροτοξίνη τύπου Α καταδείχθηκε ότι υπόκειται σε παλίνδρομη αξονική μεταφορά μετά την ενδομυϊκή ένεση. Εντούτοις, δεν εντοπίστηκε παλίνδρομη μεταξύ των συνάψεων διέλευση δραστικής Botulinum νευροτοξίνης τύπου Α στον κεντρικό νευρικό σύστημα.

Botulinum νευροτοξίνη τύπου Α δεσμευμένη σε υποδοχείς υφίσταται ενδοκυττάρωση μέσα στη νευρική απόληξη προτού φθάσει στο στόχο της (SNAP 25) και τελικά διασπάται ενδοκυτταρικά. Ελεύθερα κυκλοφορούνται μόρια Botulinum νευροτοξίνης τύπου Α τα οποία δεν έχουν δεσμευθεί στους προσυναπτικούς υποδοχείς των χολινεργικών νευρικών απολήξεων υφίστανται φαγοκυττάρωση ή πινοκυττάρωση και διασπώνται όπως κάθε άλλη ελεύθερη κυκλοφορούσα πρωτεΐνη.

β) Κατανομή της δραστικής ουσίας στους ασθενείς:

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες με το Xeomin σε ανθρώπους για τους προαναφερθέντες λόγους.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές φαρμακολογικές μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας.

Τα ευρήματα που προέκυψαν από τις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων που διενεργήθηκαν με το Xeomin σχετίστηκαν κυρίως με τη φαρμακοδυναμική του δράση.

Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις τοπικής δυσανεξίας. Οι μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα με το Xeomin, οι οποίες διενεργήθηκαν σε κουνέλια, δεν κατέδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα και των δύο φύλων, ούτε άμεσες ενέργειες στην εμβρυϊκή ανάπτυξη. Εντούτοις, η χορήγηση του Xeomin σε επίπεδα δόσεων που προκάλεσαν εμφανή τοξικότητα για τη μητέρα σε διαστήματα μίας έως δύο εβδομάδων αύξησαν τον αριθμό των αποβολών σε μια μελέτη προγεννητικής τοξικότητας σε κουνέλια. Μια συνεχής συστηματική έκθεση των μητέρων κατά τη διάρκεια της (άγνωστης) ευαίσθητης φάσης της οργανογένεσης ως προϋπόθεση για την πρόκληση τερατογόνων δράσεων δεν μπορεί να θεωρηθεί απαραίτητα ως δεδομένη.

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης με το Xeomin.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ανθρώπινη λευκωματίνη
Σακχαρόζη

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιχθεί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός από εκείνα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο: 3 χρόνια

Ανασυσταθέν διάλυμα: Η χημική και φυσική εντός χρήσης σταθερότητα καταδείχθηκε για 24 ώρες σε θερμοκρασία από 2 έως 8°C. Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία άνω των 25°C

Για τις συνθήκες φύλαξης του ανασυσταθέντος φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο (υάλινο τύπου 1) με πώμα εισχώρησης (ελαστικό βρωμοβουτυλίου) και σφράγιση ασφαλείας (αλουμινίου) σε μεγέθη συσκευασίας 1 (συσκευασία ενός τεμαχίου), 2, 3 ή 6 φιαλιδίων (συσκευασία πολλαπλών τεμαχίων). Διατίθεται επίσης κλινική συσκευασία με 6 φιαλίδια.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Xeomin πρέπει να ανασυσταθεί πριν τη χρήση με φρέσκο στείρο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Η ανασύσταση και η αραιώση πρέπει να γίνονται σύμφωνα με καλή πρακτική, ειδικά όσον αφορά στις συνθήκες ασηψίας.

Αποτελεί καλή πρακτική η εκτέλεση της διαδικασίας ανασύστασης του φιαλιδίου και της προετοιμασίας της σύριγγας να γίνεται επάνω σε απορροφητικό χαρτί με πλαστική επένδυση που να συγκρατεί τυχόν σταλαγμούς. Η κατάλληλη ποσότητα διαλύτη (βλ. πίνακα αραιώσης) αντλείται μέσα στη σύριγγα. Το εκτεθειμένο τμήμα του ελαστικού πώματος εισχώρησης του φιαλιδίου καθαρίζεται με αλκοόλη (70%) πριν την είσοδο της βελόνης. Ο διαλύτης πρέπει να ενίεται προσεκτικά μέσα στο φιαλίδιο. Εάν το κενό δεν έλκει το διαλύτη μέσα στο φιαλίδιο, το φιαλίδιο πρέπει να απορρίπτεται. Το ανασυσταθέν Xeomin είναι ένα διαυγές άχρωμο διάλυμα ελεύθερο σωματιδίων.

Το Xeomin δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν το ανασυσταθέν διάλυμα (που παρασκευάστηκε σύμφωνα με τις παραπάνω οδηγίες) έχει θολή εμφάνιση ή περιέχει κροκυδοειδή ή σωματιδιακή ύλη.

Οι συνιστώμενες αραιώσεις παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Προστιθέμενος διαλύτης (χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα)	Λαμβανόμενη δόση σε μονάδες ανά 0,1 ml
0,5 ml	20,0 U
1,0 ml	10,0 U
2,0 ml	5,0 U
4,0 ml	2,5 U
8,0 ml	1,25 U

Κάθε ενέσιμο διάλυμα που έχει παραμείνει αποθηκευμένο για περισσότερο από 24 ώρες, καθώς και κάθε ενέσιμο διάλυμα που δεν έχει χρησιμοποιηθεί πρέπει να απορρίπτεται.

Για ασφαλή απόρριψη, τα μη χρησιμοποιημένα φιαλίδια πρέπει να ανασυσταθούν με μικρή ποσότητα νερού και στη συνέχεια να αποστειρωθούν σε αυτόκαυστο. Όλα τα χρησιμοποιημένα φιαλίδια, σύριγγες, υλικό που έχει χυθεί κτλ. πρέπει να αποστειρώνονται σε αυτόκαυστο και κάθε υπόλειμμα Xeomin πρέπει να αδρανοποιείται χρησιμοποιώντας αραιωμένο διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (0,1 N NaOH).

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merz Pharmaceuticals GmbH

Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
Γερμανία
Τηλ.: +49-69/15 03-1
Fax: +49-69/15 03-200

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[To be completed nationally]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[To be completed nationally]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[To be completed nationally]

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (1 ΦΙΑΛΙΔΙΟ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xeomin, 100 LD₅₀ μονάδες, κόνις για ενέσιμο διάλυμα
Clostridium Botulinum νευροτοξίνη τύπου A (150 kD), ελεύθερη συμπλοκοποιητικών πρωτεϊνών

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 φιαλίδιο περιέχει 100 LD₅₀ μονάδες Clostridium Botulinum νευροτοξίνης A (150 kD), ελεύθερης συμπλοκοποιητικών πρωτεϊνών

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Ανθρώπινη λευκοματίνη, σακχαρόζη

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΙ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδομυϊκή χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ
ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ
ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ: MM/EEEE

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία άνω των 25°C.

Μετά την ανασύσταση: το προϊόν μπορεί να αποθηκευθεί για μέγιστο χρονικό διάστημα 24 ωρών σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Για ασφαλή απόρριψη, τα μη χρησιμοποιημένα φιαλίδια πρέπει να ανασυσταθούν με μικρή ποσότητα νερού και στη συνέχεια να αποστειρωθούν υπό υψηλή πίεση. Όλα τα χρησιμοποιημένα φιαλίδια, σύριγγες, υλικό που έχει χυθεί κτλ. πρέπει να αποστειρώνονται σε αυτόκαυστο και κάθε υπόλειμμα Χεομίν πρέπει να αδρανοποιείται χρησιμοποιώντας αραιωμένο διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (0,1 N NaOH).

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[To be completed nationally]

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[To be completed nationally]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[To be completed nationally]

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ 1 ΦΙΑΛΙΔΙΟ ΟΤΑΝ ΑΥΤΟ ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΜΕΡΟΣ/ΣΤΟΙΧΕΙΟ
ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΜΕ 2, 3, 6 ΦΙΑΛΙΔΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xeomin, 100 LD₅₀ μονάδες, κόνις για ενέσιμο διάλυμα
Clostridium Botulinum νευροτοξίνη τύπου A (150 kD), ελεύθερη συμπλοκοποιητικών πρωτεϊνών

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 φιαλίδιο περιέχει 100 LD₅₀ μονάδες Clostridium Botulinum νευροτοξίνης A (150 kD), ελεύθερης συμπλοκοποιητικών πρωτεϊνών

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Ανθρώπινη λευκωματίνη, σακχαρόζη

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΙ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδομυϊκή χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ
ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ
ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ: MM/EEEE

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία άνω των 25°C.

Μετά την ανασύσταση: το προϊόν μπορεί να αποθηκευθεί για μέγιστο χρονικό διάστημα 24 ωρών σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Για ασφαλή απόρριψη, τα μη χρησιμοποιημένα φιαλίδια πρέπει να ανασυσταθούν με μικρή ποσότητα νερού και στη συνέχεια να αποστειρωθούν υπό υψηλή πίεση. Όλα τα χρησιμοποιημένα φιαλίδια, σύριγγες, υλικό που έχει χυθεί κτλ. πρέπει να αποστειρώνονται σε αυτόκαυστο και κάθε υπόλειμμα Xeomin πρέπει να αδρανοποιείται χρησιμοποιώντας αραιωμένο διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (0,1 N NaOH).

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[To be completed nationally]

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[To be completed nationally]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[To be completed nationally]

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ 1 ΦΙΑΛΙΔΙΟ ΟΤΑΝ ΑΥΤΟ ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΜΕΡΟΣ/ΣΤΟΙΧΕΙΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΜΕ 6 ΦΙΑΛΙΔΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xeomin, 100 LD₅₀ μονάδες, κόνις για ενέσιμο διάλυμα
Clostridium Botulinum νευροτοξίνη τύπου A (150 kD), ελεύθερη συμπλοκοποιητικών πρωτεϊνών

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 φιαλίδιο περιέχει 100 LD₅₀ μονάδες Clostridium Botulinum νευροτοξίνης A (150 kD), ελεύθερης συμπλοκοποιητικών πρωτεϊνών

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Ανθρώπινη λευκωματίνη, σακχαρόζη

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΙ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδομυϊκή χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ: MM/EEEE

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία άνω των 25°C.

Μετά την ανασύσταση: το προϊόν μπορεί να αποθηκευθεί για μέγιστο χρονικό διάστημα 24 ωρών σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Για ασφαλή απόρριψη, τα μη χρησιμοποιημένα φιαλίδια πρέπει να ανασυσταθούν με μικρή ποσότητα νερού και στη συνέχεια να αποστειρωθούν υπό υψηλή πίεση. Όλα τα χρησιμοποιημένα φιαλίδια, σύριγγες, υλικό που έχει χυθεί κτλ. πρέπει να αποστειρώνονται σε αυτόκαυστο και κάθε υπόλειμμα Xesomin πρέπει να αδρανοποιείται χρησιμοποιώντας αραιωμένο διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (0,1 N NaOH).

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[To be completed nationally]

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[To be completed nationally]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[To be completed nationally]

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΕ 2, 3, 6 ΦΙΑΛΙΔΙΑ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xeomin, 100 LD₅₀ μονάδες, κόνις για ενέσιμο διάλυμα
Clostridium Botulinum νευροτοξίνη τύπου Α (150 kD), ελεύθερη συμπλοκοποιητικών πρωτεϊνών

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 φιαλίδιο περιέχει 100 LD₅₀ μονάδες Clostridium Botulinum νευροτοξίνης Α (150 kD), ελεύθερης συμπλοκοποιητικών πρωτεϊνών

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Ανθρώπινη λευκοματίνη, σακχαρόζη

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα
2 φιαλίδια
3 φιαλίδια
6 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΙ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδομυϊκή χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ
ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ
ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ: MM/EEEE

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία άνω των 25°C.

Μετά την ανασύσταση: το προϊόν μπορεί να αποθηκευθεί για μέγιστο χρονικό διάστημα 24 ωρών σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Για ασφαλή απόρριψη, τα μη χρησιμοποιημένα φιαλίδια πρέπει να ανασυσταθούν με μικρή ποσότητα νερού και στη συνέχεια να αποστειρωθούν υπό υψηλή πίεση. Όλα τα χρησιμοποιημένα φιαλίδια, σύριγγες, υλικό που έχει χυθεί κτλ. πρέπει να αποστειρώνονται σε αυτόκαυστο και κάθε υπόλειμμα Xesomin πρέπει να αδρανοποιείται χρησιμοποιώντας αραιωμένο διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (0,1 N NaOH).

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[To be completed nationally]

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[To be completed nationally]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[To be completed nationally]

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΕ 6 ΦΙΑΛΙΔΙΑ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xeomin, 100 LD₅₀ μονάδες, κόνις για ενέσιμο διάλυμα
Clostridium Botulinum νευροτοξίνη τύπου Α (150 kD), ελεύθερη συμπλοκοποιητικών πρωτεϊνών

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 φιαλίδιο περιέχει 100 LD₅₀ μονάδες Clostridium Botulinum νευροτοξίνης Α (150 kD), ελεύθερης συμπλοκοποιητικών πρωτεϊνών

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Ανθρώπινη λευκοματίνη, σακχαρόζη

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα
6 φιαλίδια
Κλινική συσκευασία. Για νοσοκομειακή χρήση μόνο

5. ΤΡΟΠΟΙ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδομυϊκή χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ
ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ
ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ: MM/EEEE

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία άνω των 25°C.

Μετά την ανασύσταση: το προϊόν μπορεί να αποθηκευθεί για μέγιστο χρονικό διάστημα 24 ωρών σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Για ασφαλή απόρριψη, τα μη χρησιμοποιημένα φιαλίδια πρέπει να ανασυσταθούν με μικρή ποσότητα νερού και στη συνέχεια να αποστειρωθούν σε υπό υψηλή πίεση. Όλα τα χρησιμοποιημένα φιαλίδια, σύριγγες, υλικό που έχει χυθεί κτλ. πρέπει να αποστειρώνονται σε αυτόκαυστο και κάθε υπόλειμμα Xeomin πρέπει να αδρανοποιείται χρησιμοποιώντας αραιωμένο διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (0,1 N NaOH).

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[To be completed nationally]

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[To be completed nationally]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[To be completed nationally]

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Xeomin, 100 LD₅₀ μονάδες, κόνις για ενέσιμο διάλυμα
Clostridium Botulinum νευροτοξίνη τύπου A (150 kD), ελεύθερη συμπλοκοποιητικών πρωτεϊνών

Για ενδομυϊκή χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ: ΜΜ/ΕΕΕΕ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

100 LD₅₀ μονάδες

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Xeomin, 100 LD₅₀ μονάδες, κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Clostridium Botulinum νευροτοξίνη τύπου A (150 kD), ελεύθερη συμπλοκοποιητικών πρωτεϊνών

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Xeomin και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Xeomin
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Xeomin
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Xeomin
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ ΧΕΟΜΙΝ ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Xeomin είναι ένα φάρμακο που χαλαρώνει τους μύες.

Το Xeomin χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των ακόλουθων καταστάσεων σε ενήλικους:

- φλεφαρόσπασμος
- ραιβόκρανο (σπασμωδικό ραιβόκρανο).

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΟΤΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ ΧΕΟΜΙΝ

Μην χρησιμοποιήσετε το Xeomin

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στη Botulinum νευροτοξίνη τύπου A ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Xeomin (βλ. παράγραφο 6 “Λοιπές πληροφορίες”)
- εάν πάσχετε από γενικευμένες διαταραχές της μυϊκής δραστηριότητας (π.χ. σοβαρή μυασθένεια, σύνδρομο Lambert-Eaton)
- εάν υπάρχει μόλυνση στο σημείο της ένεσης.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Xeomin

Ενημερώστε το γιατρό σας:

- εάν πάσχετε από οποιονδήποτε τύπο αιμορραγικής διαταραχής
- εάν παίρνετε ουσίες που εμποδίζουν την πήξη του αίματος (αντιπηκτική θεραπεία)
- εάν υποφέρετε από έντονη αδυναμία ή μειωμένο μυϊκό όγκο στον μυ όπου πρόκειται να γίνει η ένεση

- εάν πάσχετε από μια νόσο η οποία ονομάζεται πλαγία μυατροφική σκλήρυνση. Αυτή η νόσος προκαλεί απώλεια του μυϊκού ιστού.
- εάν πάσχετε από οποιαδήποτε νόσο η οποία επηρεάζει την αλληλεπίδραση μεταξύ των νεύρων και των σκελετικών μυών (περιφερική νευρομυϊκή δυσλειτουργία)
- εάν είχατε κατά το παρελθόν ή έχετε δυσκολία στην κατάποση

Σε περιπτώσεις επαναλαμβανόμενων ενέσεων με Xeomin, η θεραπευτική δράση του προϊόντος μπορεί να ποικίλλει. Οι ενδεχόμενοι λόγοι για την αύξηση ή τη μείωση είναι:

- διαφορετικές τεχνικές προετοιμασίας του προϊόντος από το γιατρό σας
- διαφορετικά διαστήματα θεραπείας
- ενέσεις σε διαφορετικό μυ
- οριακά μεταβλητή αποτελεσματικότητα της δραστικής ουσίας του Xeomin
- μη ανταπόκριση / θεραπευτική αποτυχία κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Εάν είχατε παραμείνει αδρανής για μεγάλο χρονικό διάστημα, οποιαδήποτε δραστηριότητα πρέπει να ξεκινήσει σταδιακά με την ένεση με Xeomin.

Εάν εμφανίσετε δυσκολία στην κατάποση, διαταραχές λόγου ή αναπνευστικές διαταραχές, παρακαλούμε επικοινωνήστε με ιατρικές υπηρεσίες άμεσης βοήθειας ή ζητήστε από τους συγγενείς σας να το κάνουν (βλ. παράγραφο 4).

Η χρήση του Xeomin σε παιδιά και εφήβους δεν έχει διερευνηθεί επί του παρόντος και συνεπώς δεν συνιστάται.

Βλεφαρόσπασμος

Παρακαλούμε ενημερώστε σχετικά το γιατρό σας πριν τη θεραπεία, εάν:

- υποβλήθηκατε κατά το παρελθόν σε οφθαλμική χειρουργική επέμβαση. Ο γιατρός σας θα λάβει επιπρόσθετες προφυλάξεις.
- διατρέχετε τον κίνδυνο εμφάνισης μιας νόσου που ονομάζεται γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Αυτή η νόσος μπορεί να προκαλέσει αύξηση της εσωτερικής πίεσης του οφθαλμού και μπορεί να οδηγήσει σε καταστροφή του οπτικού νεύρου. Ο γιατρός σας γνωρίζει εάν διατρέχετε αυτόν τον κίνδυνο.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, μικρές αιμορραγικές κηλίδες μπορεί να εμφανιστούν στους μαλακούς ιστούς του βλεφάρου. Ο γιατρός σας μπορεί να το περιορίσει αυτό με την άσκηση άμεσης απαλής πίεσης στο σημείο της ένεσης.

Μετά τη χορήγηση μιας ένεσης Xeomin στον μυ του οφθαλμού, μπορεί να μειωθεί ο ρυθμός με τον οποίο ανοιγοκλείνετε τα βλέφαρά σας. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε παρατεταμένη έκθεση του διαφανούς εμπρόσθιου μέρους του οφθαλμού (κερατοειδής). Αυτή η έκθεση μπορεί να οδηγήσει σε καταστροφή της επιφάνειας και φλεγμονή (έλκη του κερατοειδούς). Αυτό μπορεί να συμβεί συχνότερα εάν πάσχετε από διαταραχές των προσωπικών νεύρων.

Σπασμοδικό ραιβόκρανο

Μετά την ένεση, μπορεί να παρουσιάσετε ήπια έως σοβαρή δυσκολία κατάποσης. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε προβλήματα με την αναπνοή και μπορεί να διατρέχετε υψηλότερο κίνδυνο εισρόφησης ξένων ουσιών ή υγρών. Οι ξένες ουσίες στους πνεύμονές σας μπορεί να οδηγήσουν σε φλεγμονή ή λοίμωξη (πνευμονία). Ο γιατρός σας θα σας παρέχει ειδική ιατρική αντιμετώπιση (π.χ. με τη μορφή τεχνητής τροφοδοσίας).

Η δυσκολία κατάποσης μπορεί να διαρκέσει για μέχρι δύο έως τρεις εβδομάδες μετά την ένεση, ενώ σε έναν ασθενή είναι γνωστή διάρκεια μέχρι πέντε μηνών.

Χρήση άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Θεωρητικά, η δράση του Xeomin μπορεί να αυξηθεί από:

- αντιβιοτικά αμινογλυκοσίδης
- φαρμακευτικά προϊόντα που εμποδίζουν τη διαβίβαση μιας ώσης από ένα νεύρο σε ένα μυ, π.χ. μυοχαλαρωτικά τύπου τουβοκουραρίνης, τα οποία αποδυναμώνουν τους μύες.

Συνεπώς, η συγχρόνηση του Xeomin με αμινογλυκοσίδες ή σπεκτινομυκίνη απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή. Αυτό ισχύει επίσης για φαρμακευτικά προϊόντα που αποδυναμώνουν τους μύες. Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση έναρξης του χαλαρωτικού, ή να χρησιμοποιήσει μια ουσία ενδιάμεσης δράσης αντί για ουσίες με πιο μακροχρόνια δράση.

Θεωρητικά, η δράση του Xeomin μπορεί να μειωθεί από:

- ορισμένα φάρμακα κατά της ελονοσίας / αντιρευματικά φάρμακα (4-αμινοχολίνες).

Κύηση και θηλασμός

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Εάν είστε έγκυος, το Xeomin δεν πρέπει να χρησιμοποιείται παρά μόνο εάν ο γιατρός σας θα μπορούσε να αποφασίσει εάν υπάρχει σαφής αναγκαιότητα και εάν το ενδεχόμενο όφελος δικαιολογεί τον κίνδυνο.

Δεν είναι γνωστό εάν η δραστική ουσία του Xeomin απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συνεπώς, η χρήση του Xeomin σε μητέρες που θηλάζουν δεν συνιστάται.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Λόγω της φύσης της πάθησής σας, η ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών μπορεί να είναι μειωμένη. Ορισμένες θεραπευτικές ή/και ανεπιθύμητες ενέργειες του Xeomin ενδέχεται επίσης να μειώσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Συνεπώς, πρέπει να αποφεύγετε την οδήγηση και το χειρισμό μηχανών μέχρι οι ικανότητές σας να επανέλθουν πλήρως.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ ΧΕΟΜΙΝ

Το Xeomin μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο από επαγγελματίες υγείας έμπειρους στην εφαρμογή Botulinum τοξίνης.

Το διαλυμένο Xeomin προορίζεται για ενέσεις στους μύες.

Η ιδανική δοσολογία και ο αριθμός των σημείων ένεσης στον υπό θεραπεία μυ θα επιλεγεί από το γιατρό σας ατομικά για εσάς. Τα αποτελέσματα της αρχικής θεραπείας με Xeomin πρέπει να αξιολογούνται και μπορεί να οδηγήσουν σε προσαρμογή της δόσης μέχρι να επιτευχθεί το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση του Xeomin είναι είτε υπερβολικά ισχυρή είτε υπερβολικά αδύνατη, ενημερώστε το γιατρό σας. Σε περιπτώσεις όπου δεν υπάρχει θεραπευτικό αποτέλεσμα, πρέπει να εξεταστούν εναλλακτικές θεραπείες.

Το σώμα σας μπορεί να αναπτύξει αντισώματα μετά τη χορήγηση σκευασμάτων Botulinum τοξίνης τύπου A. Τα αντισώματα μπορεί να μειώσουν τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα του προϊόντος.

Βλεφαρόσπασμος

Συνήθως, η πρώτη εμφάνιση δράσης παρατηρείται εντός τεσσάρων ημερών μετά την ένεση. Η δράση κάθε θεραπείας γενικά διαρκεί περίπου 3-4 μήνες, εντούτοις, μπορεί να διαρκέσει για σημαντικά μεγαλύτερο ή μικρότερο χρονικό διάστημα. Η θεραπεία μπορεί να επαναληφθεί εάν απαιτείται.

Κανονικά, δεν λαμβάνεται πρόσθετο όφελος από θεραπεία σε διαστήματα συχνότερα των τριών μηνών.

Σπασμοδικό ραιβόκρανο

Συνήθως, η πρώτη εμφάνιση δράσης παρατηρείται εντός επτά ημερών μετά την ένεση. Η δράση κάθε θεραπείας γενικά διαρκεί περίπου 3-4 μήνες, εντούτοις, μπορεί να διαρκέσει για σημαντικά μεγαλύτερο ή μικρότερο χρονικό διάστημα. Η περίοδος μεταξύ κάθε θεραπευτικής συνεδρίας πρέπει να είναι τουλάχιστον 10 εβδομάδες.

Εάν χρησιμοποιηθεί μεγαλύτερη δόση Xeomin από την κανονική

Συμπτώματα υπερδοσολογίας

Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας δεν γίνονται αμέσως εμφανή μετά την ένεση και ενδέχεται να περιλαμβάνουν γενικευμένο αίσθημα αδυναμίας, πτώση βλεφάρου, διπλωπία, δυσχέρεια στην κατάποση και στην ομιλία και πνευμονία.

Μέτρα σε περίπτωση υπερδοσολογίας

Εάν εμφανίσετε συμπτώματα υπερδοσολογίας, παρακαλούμε επικοινωνήστε αμέσως με ιατρικές υπηρεσίες άμεσης βοήθειας ή ζητήστε από τους συγγενείς σας να το κάνουν, και εισαχθείτε στο νοσοκομείο. Ενδέχεται να απαιτείται ιατρική παρακολούθηση για αρκετές ημέρες και αναπνευστική υποστήριξη.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Xeomin μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να προκύψουν από κακό εντοπισμό των σημείων της ένεσης του Xeomin, παραλύοντας προσωρινά τις γειτονικές μυϊκές ομάδες. Μεγάλες δόσεις ενδέχεται να προκαλέσουν παράλυση σε μύες μακριά από το σημείο της ένεσης. Συνήθως, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούνται εντός της πρώτης εβδομάδας μετά τη θεραπεία και είναι παροδικής φύσεως. Αυτές μπορεί να περιορίζονται στην περιοχή γύρω από το σημείο της ένεσης (π.χ. τοπικό άλγος, ευαισθησία στο σημείο της ένεσης και αιμορραγία στο σημείο της ένεσης).

Εάν εμφανίσετε δυσκολία στην κατάποση, διαταραχές λόγου ή αναπνευστικές διαταραχές, παρακαλούμε επικοινωνήστε αμέσως με ιατρικές υπηρεσίες άμεσης βοήθειας ή ζητήστε από τους συγγενείς σας να το κάνουν.

Όπως και με οποιοδήποτε φάρμακο, μπορεί να εμφανιστεί αλλεργική αντίδραση με το Xeomin. Μια αλλεργική αντίδραση μπορεί να προκαλέσει οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- αναπνευστική δυσχέρεια
- οίδημα των χεριών, ποδιών, αστραγάλων, προσώπου, χειλιών, στόματος ή λαιμού.

Ενημερώστε το γιατρό σας άμεσα ή επισκεφθείτε το σταθμό πρώτων βοηθειών στο πλησιέστερο νοσοκομείο εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα.

Οι ακόλουθες πιθανότητες ανεπιθύμητων ενεργειών και οι αντίστοιχες συχνότητες χρησιμοποιούνται για την κατηγοριοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών:

<i>πολύ συχνές</i>	περισσότερα από 1 ανά 10 άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία
<i>συχνές</i>	λιγότερα από 1 ανά 10, αλλά περισσότερα από 1 ανά 100 άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία
<i>όχι συχνές</i>	λιγότερα από 1 ανά 100, αλλά περισσότερα από 1 ανά 1.000 άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία
<i>σπάνιες</i>	λιγότερα από 1 ανά 1.000, αλλά περισσότερα από 1 ανά 10.000 άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία
<i>πολύ σπάνιες</i>	λιγότερα από 1 ανά 10.000 άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων περιστατικών

Βλεφαρόσπασμος

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν με το Xeomin:

Συχνές: πτώση βλεφάρου, ξηροφθαλμία

Όχι συχνές: μυϊκή αδυναμία, παραισθησία, πονοκέφαλος, επιπεφυκίτιδα, ξηροστομία, δερματικό εξάνθημα, πρόκληση κάκωσης

Επιπλέον, είναι γνωστές οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες για τη συγκριτική ένωση που περιέχει συμβατικό σύμπλοκο Botulinum τοξίνης τύπου A, η οποία χρησιμοποιήθηκε στις κλινικές δοκιμές με το Xeomin. Είναι δυνατόν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες να παρουσιαστούν επίσης με το Xeomin:

Συχνές: ειδική μορφή φλεγμονής του κερατοειδούς (επιφανειακή στικτή κερατίτιδα), αδυναμία του οφθαλμού να κλείσει τελείως (λαγόφθαλμος), ερεθισμός του οφθαλμού, φωτοφοβία, δακρύρροια

Όχι συχνές: προσωπική παράλυση, αδυναμία των προσωπικών μυών, φλεγμονή του κερατοειδούς (κερατίτιδα), προς τα έξω στροφή του χείλους του βλεφάρου (εκτρόπιο), διπλή όραση (διπλωπία), προς τα μέσα στροφή του χείλους του βλεφάρου (εντρόπιο), οπτική διαταραχή, θολή όραση, ζάλη, φλεγμονώδης δερματική αντίδραση (δερματίτιδα), κόπωση

Σπάνιες: οίδημα των βλεφάρων

Πολύ σπάνιες: νόσος του οπτικού νεύρου, συνήθως σχετιζόμενη με αυξημένη πίεση στο εσωτερικό του οφθαλμού (γλαύκωμα στενής γωνίας), έλκη του κερατοειδούς

Σπασμωδικό ραιβόκρανο

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν με το Xeomin:

Συχνές: δυσκολία στην κατάποση (δυσφαγία), μυϊκή αδυναμία, οσφυαλγία

Όχι συχνές: διαταραχές της ομιλίας (δυσφωνία), αδυναμία (εξασθένηση), μυϊκός πόνος (μυαλγία), πονοκέφαλος, τρεμούλιασμα (τρόμος), πόνος του οφθαλμού, διάρροια, ξηροστομία, έμετος, φλεγμονή του κόλου (κολίτιδα), δερματικό εξάνθημα, ερυθρότητα του δέρματος (ερύθημα), κνησμός, αυξημένη εφίδρωση, σκελετικός πόνος, φλεγμονή στο σημείο της ένεσης, ευαισθησία στο σημείο της ένεσης

Επιπλέον, είναι γνωστές οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες για τη συγκριτική ένωση που περιέχει συμβατικό σύμπλοκο Botulinum τοξίνης τύπου A, η οποία χρησιμοποιήθηκε στις κλινικές δοκιμές με το Xeomin. Είναι δυνατόν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες να παρουσιαστούν επίσης με το Xeomin:

Πολύ συχνές: πόνος, τοπική αδυναμία

Συχνές: γενικευμένη αδυναμία, γριπώδη συμπτώματα, αίσθημα κακουχίας, ζάλη, μούδιασμα, υπνηλία, φλεγμονή της μύτης (ρινίτιδα), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, ναυτία, ξηροστομία, δερματικά έλκη, ακαμψία, αυξημένος μυϊκός τόνος (υπερτονία)

Όχι συχνές: αναπνευστική δυσχέρεια (δύσπνοια), διπλή όραση (διπλωπία), πτώση βλεφάρου, μεταβολή της φωνής, πυρετός

Η θεραπεία του ραιβόκρανου μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ποικίλου βαθμού σοβαρότητας. Αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε αναρρόφηση ξένων σωμάτων, το οποίο μπορεί να απαιτεί ιατρική παρέμβαση. Η δυσκολία στην κατάποση ενδέχεται να επιμείνει για δύο έως τρεις εβδομάδες μετά την ένεση, αλλά σε μία περίπτωση αναφέρθηκε διάρκεια πέντε μηνών. Η δυσκολία στην κατάποση φαίνεται ότι εξαρτάται από τη δόση. Σε κλινικές δοκιμές με σύμπλοκο Botulinum τοξίνης τύπου A, αναφέρθηκε ότι δυσκολία στην κατάποση εμφανίζεται λιγότερο συχνά με χαμηλές δόσεις.

Γενικά

Οι ακόλουθες επιπρόσθετες πληροφορίες βασίζονται σε δημοσιεύσεις για συμβατικά σκευάσματα που περιέχουν το σύμπλοκο Botulinum τοξίνης τύπου A.

Ανεπιθύμητα συμβάματα σχετιζόμενα με τη διάχυση της τοξίνης σε απόσταση από το σημείο της χορήγησης αναφέρθηκαν πολύ σπάνια (υπερβολική μυϊκή αδυναμία, δυσκολία κατάποσης, πνευμονική λοίμωξη ή φλεγμονή λόγω εισρόφησης ξένων ουσιών (πνευμονίτιδα εξ εισροφήσεως) με μοιραία έκβαση σε ορισμένες περιπτώσεις).

Υπήρξαν σπάνιες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με το καρδιαγγειακό σύστημα, όπως αρρυθμία και καρδιακή προσβολή, ορισμένες φορές με μοιραία έκβαση. Παραμένει αδιευκρίνιστο το εάν οι συγκεκριμένοι θάνατοι προκλήθηκαν από συμβατικά σκευάσματα που περιείχαν το σύμπλοκο Botulinum τοξίνης τύπου A ή προκλήθηκαν από προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο.

Υπήρξαν επίσης σπάνιες αναφορές σοβαρών αλλεργικών (αναφυλακτικών) αντιδράσεων μετά από ένεση συμβατού σκευάσματος που περιείχε σύμπλοκο Botulinum τοξίνης τύπου A.

Μία περίπτωση περιφερικής νευροπάθειας αναφέρθηκε σε άνδρα μετά από λήψη τεσσάρων σετ ενέσεων ενός συμβατικού σκευάσματος που περιείχε το σύμπλοκο Botulinum τοξίνης τύπου A (για σπασμό του αυχένα και της πλάτης, και σοβαρό πόνο) για μια περίοδο 11 εβδομάδων.

Μία γυναίκα ασθενής ανέπτυξε νευρική βλάβη που επηρέασε το βραχίονα (διαταραχή του βραχιόνιου πλέγματος) δύο ημέρες μετά την ένεση ενός συμβατικού σκευάσματος που περιείχε το σύμπλοκο Botulinum τοξίνης τύπου A για θεραπεία ραιβόκρανου, η οποία αποκαταστάθηκε μετά από πέντε μήνες.

Διάφορες μορφές δερματικών εξανθήσεων (πολύμορφο ερύθημα, κνίδωση, εξάνθημα τύπου ψωρίασης), κνησμός και αλλεργικές αντιδράσεις αναφέρθηκαν με τη χρήση συμβατικών σκευασμάτων που περιείχαν το σύμπλοκο Botulinum τοξίνης τύπου A, αλλά η αιτιώδης σχέση τους παραμένει αδιευκρίνιστη.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ ΧΕΟΜΙΝ

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Χεομίν μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία άνω των 25°C

Ανασυσταθέν διάλυμα: Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C)

Ο γιατρός σας θα ανασυστήσει το φάρμακο με φυσιολογικό ορό πριν τη χρήση. Αυτό το ανασυσταθέν διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί για μέχρι 24 ώρες σε θερμοκρασία από 2°C έως 8°C. Εντούτοις, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα.

Ο γιατρός σας δεν πρέπει να χρησιμοποιήσει το Χεομίν εάν το ανασυσταθέν φιαλίδιο που παρασκευάστηκε σύμφωνα με τις παραπάνω οδηγίες έχει θολή εμφάνιση ή περιέχει π.χ. κροκνδοειδή ή σωματιδιακή ύλη.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Χεομίν

- Η δραστική ουσία είναι Clostridium Botulinum νευροτοξίνη τύπου Α (150 kD), ελεύθερη συμπλοκοποιητικών πρωτεϊνών

1 φιαλίδιο περιέχει 100 LD₅₀ μονάδες Clostridium Botulinum νευροτοξίνης τύπου Α (150 kD), ελεύθερης συμπλοκοποιητικών πρωτεϊνών. Μία μονάδα LD₅₀ αντιστοιχεί στη μέση θανατηφόρο δόση (LD₅₀) όταν το ανασυσταθέν προϊόν ενίεται ενδοπεριτοναϊκά σε ποντικούς υπό καθορισμένες συνθήκες. Λόγω διαφορών στην ανάλυση LD₅₀, αυτές οι μονάδες είναι ειδικές για το Χεομίν και δεν εφαρμόζονται σε άλλα σκευάσματα Botulinum τοξίνης.

- Τα άλλα συστατικά είναι: ανθρώπινη λευκοματίνη, σακχαρόζη

Εμφάνιση του Χεομίν και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Χεομίν παρουσιάζεται ως κόνις για ενέσιμο διάλυμα. Η κόνις είναι λευκή. Όταν διαλυθεί, το Χεομίν είναι ένα διαγές άχρωμο διάλυμα ελεύθερο σωματιδίων.

Μεγέθη συσκευασίας 1 (συσκευασία ενός τεμαχίου), 2, 3 ή 6 φιαλιδίων (συσκευασίες πολλαπλών τεμαχίων).

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας

[To be completed nationally]

Παραγωγός

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA

Eckenheimer Landstraße 100

60318 Frankfurt/Main

Γερμανία

Τηλ.: +49-69/15 03-1

Fax: +49-69/15 03-200

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης:

Είναι δυνατή η μείωση ή αύξηση της δόσης του Xeomin μέσω χορήγησης μικρότερου ή μεγαλύτερου ενιόμενου όγκου. Όσο μικρότερος είναι ο ενιόμενος όγκος, τόσο μικρότερο είναι το αίσθημα πίεσης, με αποτέλεσμα τη μικρότερη εξάπλωση της Botulinum νευροτοξίνης τύπου A στον υπό θεραπεία μυ. Αυτό βοηθά στο να επηρεάζονται λιγότερο οι γειτονικοί μύες, όταν η ένεση γίνεται σε μικρές μυϊκές ομάδες. Το Xeomin πρέπει να ανασυσταθεί πριν τη χρήση με φρέσκο στείρο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Αποτελεί καλή πρακτική η εκτέλεση της διαδικασίας ανασύστασης του φιαλιδίου και της προετοιμασίας της σύριγγας να γίνεται επάνω σε απορροφητικό χαρτί με πλαστική επένδυση που να συγκρατεί τυχόν σταλαγμούς. Η κατάλληλη ποσότητα διαλύτη (βλ. πίνακα αραιώσης) αντλείται μέσα στη σύριγγα. Το εκτεθειμένο τμήμα του ελαστικού πώματος εισχώρησης του φιαλιδίου καθαρίζεται με αλκοόλη (70%) πριν την είσοδο της βελόνης. Ο διαλύτης πρέπει να ενιέται προσεκτικά μέσα στο φιαλίδιο. Εάν το κενό δεν έλκει το διαλύτη μέσα στο φιαλίδιο, το φιαλίδιο πρέπει να απορρίπτεται. Το ανασυσταθέν Xeomin είναι ένα διαυγές άχρωμο διάλυμα ελεύθερο σωματιδίων.

Οι συνιστώμενες αραιώσεις παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Προστιθέμενος διαλύτης (χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα)	Λαμβανόμενη δόση σε μονάδες ανά 0,1 ml
0,5 ml	20,0 U
1,0 ml	10,0 U
2,0 ml	5,0 U
4,0 ml	2,5 U
8,0 ml	1,25 U

Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε ενέσιμο διάλυμα που έχει παραμείνει αποθηκευμένο για περισσότερο από 24 ώρες, καθώς και κάθε ενέσιμο διάλυμα που δεν έχει χρησιμοποιηθεί πρέπει να απορρίπτεται.

Για ασφαλή απόρριψη, κάθε μη χρησιμοποιημένο φιαλίδιο πρέπει να διαλυθεί με μικρή ποσότητα νερού και στη συνέχεια να αποστειρωθεί υπό υψηλή πίεση (σε αυτόκαυστο). Όλα τα χρησιμοποιημένα φιαλίδια, σύριγγες, υλικό που έχει χυθεί κτλ. πρέπει να αποστειρώνονται υπό υψηλή πίεση και κάθε υπόλειμμα Xeomin πρέπει να αδρανοποιείται χρησιμοποιώντας αραιωμένο διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (0,1 N NaOH).