

I. MELLÉKLET

**FELSOROLÁS: MEGNEVEZÉS, GYÓGYSZERFORMA(K), GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY-
DÓZIS(OK), ALKALMAZÁSI MÓD(OK), KÉRELMEZŐ(K), FORGALOMBA HOZATALI
ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I) A TAGÁLLAMOKBAN**

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>	<u>Tartalom (koncentráció)</u>
Dánia	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Németország		Xeomin	100 LD ₅₀ egység	por oldatos injekcióhoz	intramuszkuláris alkalmazásra	
Németország	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Németország		Xeomin	100 LD ₅₀ egység	por oldatos injekcióhoz	intramuszkuláris alkalmazásra	
Svédország	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Németország		Xeomin	100 LD ₅₀ egység	por oldatos injekcióhoz	intramuszkuláris alkalmazásra	
Ausztria		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Németország	Xeomin	100 LD ₅₀ egység	por oldatos injekcióhoz	intramuszkuláris alkalmazásra	
Finnország		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Németország	Xeomin	100 LD ₅₀ egység	por oldatos injekcióhoz	intramuszkuláris alkalmazásra	
Franciaország		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Németország	Xeomin	100 LD ₅₀ egység	por oldatos injekcióhoz	intramuszkuláris alkalmazásra	
Lengyelország		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Németország	Xeomin	100 LD ₅₀ egység	por oldatos injekcióhoz	intramuszkuláris alkalmazásra	
Luxemburg		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Németország	Xeomin	100 LD ₅₀ egység	por oldatos injekcióhoz	intramuszkuláris alkalmazásra	
Nagy-Britannia		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Németország	Xeomin	100 LD ₅₀ egység	por oldatos injekcióhoz	intramuszkuláris alkalmazásra	

Norvégia	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Németország	Xeomin	100 LD ₅₀ egység	por oldatos injekcióhoz	intramuszkuláris alkalmazásra
Olaszország	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Németország	Xeomin	100 LD ₅₀ egység	por oldatos injekcióhoz	intramuszkuláris alkalmazásra
Portugália	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Németország	Xeomin	100 LD ₅₀ egység	por oldatos injekcióhoz	intramuszkuláris alkalmazásra
Spanyolország	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Németország	Xeomin	100 LD ₅₀ egység	por oldatos injekcióhoz	intramuszkuláris alkalmazásra

II. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS INDOKLÁSOK AZ EMEA ÁLTAL KIADOTT ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS(OK), CÍMKESZÖVEGEK ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓK MÓDOSÍTÁSÁHOZ

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A XEOMIN Tudományos Értékelésének <(lásd I. melléklet)> Általános Összefoglalása

- Minőségi szempontok

Minőségi szempontból a Xeomin nagy tisztaságú, eltér a Botox[®]-ban és a Dysport[®]-ban található anyagoktól, mivel nincsenek benne komplexképző fehérjék (haemagglutininek).

A kölcsönös elismerési eljárás során a minőségi szempontok nem képezték vita tárgyát.

- Hatékonysági szempontok

A klinikai fejlesztési program az alábbi táblázatban felsorolt 5 vizsgálatból állt:

1. táblázat: A klinikai vizsgálatok felsorolása

Vizsgálati országok	Fázis, betegcsoport	Vizsgálati kezelés	Elsődleges végpont
BEFEJEZETT VIZSGÁLATOK			
BTC-9901 Németország	1. fázis 14 egészséges férfi önkéntes Nyílt, kezelésen belüli összehasonlítás	4 E Xeomin és Botox intramuszkuláris	A CMAP maximális amplitúdójának megváltozása
MRZ-0113 Németország	1. b. fázis 32 egészséges férfi önkéntes Kettős vak, kezelésen belüli összehasonlítás, a dózis-hatás profil, a szisztémás diffúzió, és a hatás időtartamának vizsgálata	2, 4, 16 vagy 32 E Xeomin és Botox intramuszkuláris	A CMAP csökkenése a 4. héten 52 hetes utánkövetés
BTC-9801 Németország	2. fázis adagtartományos vizsgálat 53 rotációs cervicalis dystoniában szenvedő beteg Nyílt, randomizált, aktív összehasonlító anyaggal végzett vizsgálat	Xeomin: 10/20, 20/40, 30/60 E Botox 30/60 E intramuszkuláris	A CMAP maximális amplitúdójának megváltozása 2 hét után
MRZ-0013 Európa és Izrael	3. fázis 466 cervicalis dystoniában szenvedő beteg Kettős vak, randomizált, aktív összehasonlító anyaggal (Botox) végzett, párhuzamos vizsgálat	70-300 E Xeomin vagy Botox intramuszkuláris	A TWSTRS – súlyossági pontszám változása 4 hét után
MRZ-0003 Európa és Izrael	3. fázis 304 blepharospasmusos beteg Kettős vak, randomizált, aktív összehasonlító anyaggal (Botox) végzett, párhuzamos vizsgálat	Legfeljebb 70 E Xeomin vagy Botox intramuszkuláris	A JRS összpontszám változása 3 hét után

TWSTRS – Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (Toronto nyugati spasmodicus torticollis értékelő skála)

JRS – Jankovic Rating Scale (Jankovic értékelő skála)

EDB – Extensor digitorum brevis (rövid ujjfesztető izom)

CMAP – Compound muscle action potential (Összetett izom akciós potenciál)

E – Egység

A benyújtott klinikai vizsgálati program az alábbiakból állt:

- Kettő I. fázisú vizsgálat (MRZ/BTC-9901 és MRZ/BTC-0113), amelyek közül az utóbbit a III. fázisú vizsgálatok befejezése után végezték el
- Egy II. fázisú vizsgálat (MRZ/BTC-9801)
- Kettő III. fázisú vizsgálat (javasolt indikációnként egy-egy: spasmodicus torticollis (MRZ/BTC-0013) és blepharospasmus (MRZ/BTC-0003))

Emellett jelenleg három klinikai vizsgálat van folyamatban a Xeominnal kapcsolatban:

- A felső végtagi spaszticitás vizsgálatban (MRZ 0410) 144 beteg kapja a második injekciós ciklust, amelyben legfeljebb 400 E Xeomint kapnak.
- A cervicalis dystonia vizsgálatban (MRZ 0408), ahol a kezelés legfeljebb 240 E Xeomin alkalmazásával folyik, 31 beteget vontak be a második injekciós ciklusba.
- A blepharospasmus vizsgálatban (MRZ 0433) egy beteg lépett be a második injekciós ciklusba.

Adagolás

A kérelmező három nem klinikai, kettő I. fázisú, egy II. fázisú és egy III. fázisú vizsgálatot nyújtott be annak igazolására, hogy a Xeomin biztonságos adagolása megállapításra került.

- Nem klinikai adatok

A nem klinikai vizsgálatokban a Xeomin farmakológiai hatását (azaz a paralitikus aktivitás mértékét, a mozgásképessegre és bénulásra gyakorolt hatás kialakulását és időtartamát) a Botox-szal hasonlították össze:

- A Xeomin és a Botox paralitikus aktivitását az egér regionális paralízis teszt segítségével hasonlították össze 3 ismételt intramuszkuláris injekció után 6. és 13. hét után egészen a 0,64 halálos adag egység (LDU)/állat Xeomin és Botox adagig (kb. 32 LDU/kg).
- A Xeomin és a Botox mozgásképessegre (statikus és aktív mozgásra) gyakorolt hatását az egerekkel elvégzett akut intravénás toxicitási vizsgálatban értékelték, legfeljebb 68 LDU/kg adaggal.
- A Xeomin és a Botox paralitikus aktivitását elektromiográfiával (EMG) vizsgálták hím majmokban, egyszeri 16 LDU/kg bal gluteus medius izomba beadott intramuszkuláris injekció után.

A nem klinikai adatok egyértelműen azt igazolták, hogy egy egység Xeomin egy egység Botox-szal azonos potenciálú, és a két fajban egyértelmű dózis-hatás mutatkozott. Az eredmények alapján az a következtetés vonható le, hogy a Xeomin és a Botox hatása állatokban majdnem teljesen összemérhető.

- Klinikai adatok

Mindkét I. fázisú vizsgálat azt mutatta, hogy a Xeomin és a Botox egyforma adagban ugyanolyan hatékonyak az EMG vizsgálatok alapján; egyértelműen igazolódott, hogy a Xeomin és a Botox paralitikus hatásai az adag emelésével nőnek, és a II. fázisú vizsgálatban ezzel összemérhető trend mutatkozott.

A II. fázisú, adag meghatározó vizsgálatban a rotációs cervicalis dystoniában szenvedő betegeknél a három különböző adagban alkalmazott Xeomint (10, 20 és 30 E) a Botox optimális adagjával hasonlították össze (30 E).

Az elsődleges hatékonysági végpont a legrelevánsabb (azaz legnagyobb amplitúdójú) felületi elektromiográfiás (EMG) szint kiindulási értékhez viszonyított csökkenése volt a dystoniás sternocleidomastoid izomban maximális önálló erő kifejtés során 14 nappal az injekció beadását követően. A vizsgálatban nem sikerült beállítani a Xeomin optimális terápiás adagját a spasmodicus torticollis kezelésében, mert nem mutatkozott statisztikailag szignifikáns különbség (általános vagy páros) a kezelések között; a Xeomin és a Botox az EMG vizsgálatok alapján hasonló hatékonyságúnak mutatkozott. Mindazonáltal a sternocleidomastoid izom felületi EMG szintjének átlagos változása, melyet a vizsgálat során objektív paraméternek tekintettek, egyértelmű trendet mutatott a Xeomin adagolásával összefüggésben.

A nem klinikai vizsgálatokból, a korai I. fázisú vizsgálatból és következtetéseiből, valamint a II. fázisú vizsgálatból származó adatokat figyelembe véve (bár az utóbbiból csak korlátozottan vonhatóak le következtetések) a Xeomin adagját mindkét III. fázisú vizsgálatban a Botox megállapított adagja alapján határozták meg. Ez a megközelítés elfogadhatónak tekinthető. A 2000-ben történt tudományos tanácsadási folyamat során az EMEA nem kérte, illetve nem javasolta további II. fázisú vizsgálatok elvégzését a III. fázisú vizsgálatok lefolytatása előtt.

A kérelmező benyújtotta a III. fázisú, spasmodicus torticollis esetén elvégzett vizsgálat hatékonysági adatait. Ez a vizsgálat azt mutatta, hogy a Xeomin (70-300 E) nem rosszabb mint a Botox (70-300 E). A Xeomin és a Botox esetén hasonló dózis-hatás összefüggés mutatkozott egy injekció beadása után, spasmodicus torticollis esetén, a III. fázisú vizsgálatban.

Mindent összegezve, a nem klinikai és a klinikai fejlesztési programból származó adatok, amelyeket a tudományos tanácsadás alátámasztására terveztek, elegendő bizonyítékot szolgáltatott arra, hogy a Xeomin és a Botox adagolásának aránya 1:1 a hatékonyság és a biztonságosság tekintetében, illetve

arra, hogy a Botox esetén megállapított adag átvétele indokolt. Ezek alapján újabb átfogó adagtartományos vizsgálat elvégzése etikai szempontból nem lett volna indokolt.

- Biztonságossági adatok

A II. és a III. fázisú dystonia vizsgálatban tapasztalt nemkívánatos események számát az alábbi táblázatban foglaltuk össze:

2. táblázat: A II. fázisú (BTC 9801) és a III. fázisú cervicális dystonia vizsgálat (MRZ 0013) során tapasztalt nemkívánatos események összefoglalása

	II. fázisú cervicális dystonia vizsgálat (ITT) (BTC-9801)					III. fázisú cervicális dystonia vizsgálat (ITT) (MRZ-0013)	
	Xeomin 10/20 E	Xeomin 20/40 E	Xeomin 30/60 E	Botox 30/60 E	Xeomin összesen	Botox	Xeomin
Vizsgálati alanyok száma összesen	14	13	14	12	41	232	231
Azon vizsgálati alanyok száma, akiknél nemkívánatos esemény jelentkezett	5	5	2	6	12	57	65
	(35,7%)	(38,5%)	(14,3%)	(50,0%)	(29,3%)	(24,6%)	(28,1%)

Az egyes csoportok rendkívül alacsony létszáma miatt a II. fázisú vizsgálat eredményei biztonságossági szempontból nem tekinthetők használhatónak. Meg kell jegyeznünk, hogy egyes nemkívánatos események kizárólag a Xeomint kapó betegeknél fordultak elő, például a dysphagia (minden Xeomin csoportban egy-egy betegnél előfordult, míg a Botox csoportban egyáltalán nem). Emellett a Xeomin csoportban két olyan nemkívánatos esemény volt, amelyet egyértelműen a vizsgálati gyógyszerrel lehetett összefüggésbe hozni, míg a Botox csoportban nem volt ilyen. A két vonatkozó nemkívánatos esemény egyetlen betegnél jelentkezett, aki 30/60 E Xeomint kapott (az egyik az injekció beadás helyén jelentkező fájdalom, a másik a dysphagia).

A tény, hogy a III. fázisú vizsgálatokat olyan betegekké végezték, akik előzőleg Botox kezelést kaptak megfelelően feltüntették az alkalmazási előírásban, amely jelenleg a következőképpen szól: „korábban kezelésben nem részesült betegek esetén korlátozottak a tapasztalatok”.

Az ismételt adagolással kapcsolatos adatok hiánya és az immunogenitással kapcsolatban szükséges adatok

- Nem klinikai adatok

Az ismételt, nagy dózissal Xeominnal elvégzett két nem klinikai vizsgálatot (LPT10929 és LPT12444) (25 LDU/állat az LPT10929 vizsgálatban és 16-40LDU/állat az LPT12444 vizsgálatban) az injekciók között eltelt nagyon rövid szünettel végezték el nyulakban:

- Az LPT10929 vizsgálatban a beadást követő 12. héten A. típusú Botulinum neurotoxin neutralizáló antitesteket találtak a Botox-szal kezelt 8 túlélő nyúl közül 4-ben, míg a Xeominnal kezelt 10 túlélő nyúl közül egyben sem.

- Az LPT12444 vizsgálatban a 36. héten, három héttel az utolsó injekció beadását követően az ELISA vizsgálat (amely az A. típusú Botulinum neurotoxin antitestek kimutatására szolgált) azt mutatta, hogy a Botox-szal kezelt 20 nyúl közül 7 pozitívan reagált, és ezek közül négy esetében mutatkozott BoNT/A neutralizáló aktivitás a hemidiafragma vizsgálatban (a HDA vizsgálat jelzi, hogy az antitestek neutralizálók-e vagy sem). Ezzel szemben a Xeomin csoportban csak egy állat mutatott pozitív reakciót az ELISA vizsgálatban, a HDA vizsgálat pedig nem mutatott ki neutralizáló aktivitást.

A nem klinikai vizsgálatban a Xeomin nem volt immunogénebb vagy kevésbé immunogén, mint a Botox a javasolt emberi adagot egyértelműen meghaladó szinteknél sem.

- Klinikai adatok

A Botox és a Xeomin a clostridialis fehérjetartalom tekintetében eltérő hatóanyagok, bár mindkét gyógyszer ugyanazt a 150 kDa nagyságú neurotoxint tartalmazza, amely a tényleges hatóanyag. A

Botox fehérjetartalma 5 ng/100E, azaz 150 kDa neurotoxin és hatástalan komplexképző fehérjék, és beadás után gyorsan disszociál a neurotoxinra és a komplexképző fehérjékre. A Xeomin fehérjetartalma mindössze 0,6 ng/100E, és kizárólag a 150 kDa nagyságú neurotoxint tartalmazza, komplexképző fehérjék nélkül. Ezen tények fényében valószínűtlen, hogy a Xeomin esetében gyakoribb legyen a másodlagos terápiás hatástalanság, mint a Botoxnál.

A Xeomint azért fejlesztették ki, hogy csökkentsék a neutralizáló antitest-képződés kockázatát, amely másodlagos terápiás hatástalansághoz vezethet. A klinikai vizsgálatokról megjelent cikkeket (Jankovic et al, 2003¹, 2006², Barnes et al, 2005³) idéznek ezzel alátámasztandó azt a feltételezést, hogy az antitestek mennyisége arányos a clostridialis fehérjeterhelés nagyságával és így elképzelhető, hogy a Xeominnal kezelt betegeknél alacsonyabb a másodlagos terápiás hatástalanság előfordulásának kockázata.

2003-ban Jankovic 130, az eredeti Botox-szal kezelt (1998 előtt, 25 ng fehérje/100E) cervicális dystoniás beteget hasonlított össze, akik közül 42 kizárólag az eredeti Botoxot kapta, 119 pedig a jelenlegi Botoxot (1998 óta 5 ng fehérje/100 E). A blokkoló antitesteket a kizárólag az eredeti Botox-szal kezelt 42 beteg közül 4-nél (9,5%) mutatták ki, míg a kizárólag a jelenlegi Botox-szal kezelt betegek közül senkinél, annak ellenére, hogy a jelenlegi Botox vizitenkénti adagja magasabb volt, mint az eredeti Botoxé. Ezeket az eredményeket óvatosan kell értelmezni, mert nem minden betegnél vizsgálták szisztematikusan a Botulinum toxin antitesteket.

A Xeominnal kapott immunválaszokat kifejezetten az MRZ-0013. sz. III. fázisú, cervicális dystoniás betegekkel elvégzett vizsgálatban értékelték. A hemidiafragma vizsgálat (HDA) pozitív csoportba tartozó betegeknél a kontroll vizit (3 héttel az injekció beadása után) és az utolsó vizit (12 héttel az injekció beadása után) között mért TWSTRS-súlyossági pontszám változásokkal kapcsolatos adatokat nyújtották be. Ezeket az adatokat 3 alcsoportba sorolták: HDA negatív betegek, < 5 mE/ml antitest pozitív betegek és > 5 mE/ml antitest pozitív betegek.

Azok közül a Xeomint kapó betegek közül, akiknek a kiinduláskor az egér hemidiafragma vizsgálati (HDA) eredményük negatív volt (amely azt jelzi, hogy nem volt jelen neutralizáló antitest), 2 egyénnél mutatkozott pozitív eredmény (<5 mE/ml) az utolsó vizit során. A Botox csoportban a kiinduláskor negatív eredményt mutató betegek közül 4-nél találtak pozitív eredményt (<5 mE/ml 3 betegnél, >5 mE/ml 1 betegnél) az utolsó viziten. Emellett a HDA titer <5 mE/ml-ről >5 mE/ml-re nőtt 2-2 betegnél mindegyik kezelési csoportban. A két kezelési csoportban 4-4 olyan beteg volt, akiknek HDA eredménye a kiinduláskor pozitív volt, de az utolsó vizitre negatív lett.

Az MRZ-0003. sz. III. fázisú, blepharospasmusos betegekkel elvégzett vizsgálatban, egyik kezelési csoportba tartozó beteg HDA antitest titere sem haladta meg az 1 mE/l-t a kiinduláskor és az utolsó viziten.

A III. fázisú vizsgálatok információs értéke immunogenitás szempontjából korlátozott, mert a betegeket korábban már kezelték Botox-szal, és a Xeomint csak egyszer kapták. Ezért a kapott adatok alapján a Xeomin és a Botox immunogenitásának összevetésére vonatkozóan nem vonhatóak le megbízható következtetések. Semmi nem jelezte azonban, hogy a Xeomin antigén potenciálja nagyobb lenne a Botoxénál.

Jelenleg három klinikai vizsgálat van folyamatban a Xeominnal kapcsolatosan (ezek mindegyike placebo kontrollált, a fő időszakban egyszeri injekciót magában foglaló, majd olyan kiterjesztett időszakot tartalmazó, melynek során a betegek kizárólag Xeomint kapnak). A folyamatban lévő valamennyi vizsgálatban az adatokat jelenleg még vak körülmények között kezelik, de eddig nem jeleztek antitest-képződés miatt kialakult másodlagos terápiás hatástalanságot.

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

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

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

A felső végtagi spaszticitási vizsgálatban (MRZ 0410) 144 beteg lépett be a 2. injekciós ciklusba, amelynek során 400 E Xeomint kapnak. 110 beteg vesz részt a 3. és 13 beteg a 4. injekciós ciklusban. A kiinduláskor, majd a vizsgálat folyamán ismételt HDA vizsgálatokat végeznek és az eredmények, amelyek többek között a 2. ciklusban résztvevő 107 betegnél, illetve a 3. ciklusban résztvevő 73 betegnél állnak rendelkezésre a 3. injekció beadását követő 4. héten, nem igazolták neutralizáló antitestek jelenlétét.

A cervicalis dystonia vizsgálatban (MRZ 0408), melynek során legfeljebb 240 E Xeomint alkalmaznak, 63 beteg kapta meg a 2. injekciót, 27 beteg a 3., illetve 6 beteg a 4. injekciót. Mostanáig a FIA (Fluorescence Immuno Assay) szűrővizsgálat nem igazolta, hogy a Xeomin injekció beadása után antitestek képződnek. A rendelkezésre álló mintákkal elvégzett HDA vizsgálatok elemzése jelenleg is zajlik, és a következőket mutatja: egy pozitív eredmény a kiinduláskor és a 3. injekció előtt, két pozitív eredmény négy héttel az 1. injekció után, a 4. injekció előtt. Az 1. injekció után négy héttel és a 2. injekció előtt mutatkozó két pozitív eredmény közül az egyik egy olyan betegnél volt, aki korábban Botox kezelésben részesült, és mivel a vizsgálat még jelenleg is vak körülmények között zajlik, ezekből az eredményekből nem vonhatóak le következtetések a Xeomin immunogenitására vonatkozóan.

A kérelmezőt felkérjük arra, hogy nyújtsa be a felső végtagi spaszticitási vizsgálatban (MRZ 0410) és a cervicalis dystonia vizsgálatban (MRZ 0408) tervezett valamennyi HDA vizsgálat eredményét, miután az adott vizsgálat vak szakasza véget ért.

A blepharospasmus vizsgálatban (MRZ 0433) 6 beteg kapott 2. injekciót.

Így a mai napig a folyamatban lévő vizsgálatok során, amelyekben a Xeomint (vagy a placebót) összesen 213 beteg kapja, nem figyeltek meg másodlagos terápiás hatástalanságot, bár a Xeomin adagok részben nagyon magasak (ami rendszerint kockázati tényezőt jelent az antitest-képződés szempontjából).

A kérelmező vállalta, hogy a forgalomba hozatalt követően vizsgálatot végez, amelyben tovább értékeli a Xeomin immunogenitását ismételt adagolás esetén (legfeljebb 6 injekciós ciklust figyelembe véve). A javasolt vizsgálat egy nyílt, egykaros vizsgálat, amelybe 74 cervicalis dystóniás (kezelést még nem kapott, illetve korábban már kezelt) beteg bevonását tervezik.

Végezetül a Xeomin javasolt Alkalmazási Előírása nem állítja, hogy a készítmény használata esetén alacsonyabb lehet az antitest-képződés kockázata: „Nem vizsgálták, hogy az antitest-képződés következtében fellépő másodlagos hatástalanság a Xeomin terápia esetén kisebb gyakorisággal fordul-e elő, mint az A. típusú Botulinum neurotoxint tartalmazó hagyományos készítményekkel történő kezelés esetén. A kezelés hatástalansága esetén, alternatív terápiák alkalmazását kell mérlegelni.”

Biztonságossági profil

- Az I-III. fázisú vizsgálatokban észlelt nemkívánatos események általános összehasonlítása A Xeomin biztonságosságával és hatékonyságával kapcsolatban összesen öt klinikai vizsgálatot végeztek (BTC-9901, MRZ-0113, BTC-9801, MRZ-0013, MRZ-0003). Ezekben a vizsgálatokban összesen 908 résztvevő biztonságossági adatait dolgozták fel, akik közül 466 kapott Xeomint, 442 pedig Botoxot.

A 908 résztvevőből 239 észlelte nemkívánatos események jelentkezését. A két kezelési csoportban a nemkívánatos esemény jelentkezéséről beszámoló betegek százalékos aránya majdnem teljesen azonos volt (26,6% a Xeomin csoportban és 26,0% a Botox csoportban). A leggyakoribb nemkívánatos események (amelyek előfordulási gyakorisága $\geq 1\%$ volt) a dysphagia, ptosis, hát- és csontfájdalom, valamint izomgyengeség, amelyek többsége enyhe vagy közepes mértékű volt. Az egyetlen súlyos dysphagiás eset a Botox csoportban fordult elő.

A kérelmező a nemkívánatos események számát összegezve nyújtotta be nem téve különbséget a vizsgálati készítménnyel összefüggő és attól független nemkívánatos események között. A vizsgálati készítménnyel összefüggő vagy attól független nemkívánatos események összes száma közötti különbség a Xeomin és a Botox csoportban nem volt statisztikailag szignifikáns.

- III. fázisú cervicalis dystonia vizsgálat (MRZ 0013)

Ebben a vizsgálatban a Xeominnal kezelt 231 beteg közül 65 (28,1%) számolt be mindösszesen 110 nemkívánatos esemény előfordulásáról. A Botox csoportban 232 beteg közül 57 (24,6%) számolt be mindösszesen 90 nemkívánatos esemény jelentkezéséről. A nemkívánatos események többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt mindkét csoportban. A leggyakrabban előforduló nemkívánatos esemény a dysphagia volt (Xeomin 10,8%; Botox 8,2%; $p=0,29$). Egy súlyos dysphagiás esetet jelentettek a Botox csoportban.

- III. fázisú blepharospasmus vizsgálat

Ebben a vizsgálatban a Xeominnal kezelt 148 beteg közül 40 (27,0%) számolt be mindösszesen 57 nemkívánatos esemény előfordulásáról. A Botox csoportban 152 beteg közül 45 (29,6%) számolt be mindösszesen 62 nemkívánatos esemény jelentkezéséről. Valamennyi nemkívánatos esemény enyhe vagy közepesen súlyos volt, kivéve egy, a kezeléssel összefüggő ptosisos esetet a Xeomin csoportban, és egy, a kezeléssel összefüggésben nem lévő myocardialis infarctust a Botox csoportban. A leggyakrabban előforduló nemkívánatos esemény a ptosis volt (Xeomin 6,1%; Botox 4,6%).

Azonban a klinikai vizsgálatokban a **kezeléssel összefüggő nemkívánatos események** számszerűen gyakoribbak voltak a Xeomin csoportban, mint a Botox csoportban.

	III. fázisú vizsgálat cervicalis dystonia esetén (MRZ 60201-0013)		III. fázisú vizsgálat blepharospasmus esetén (MRZ 60201-0003)	
	XEOMIN (n=231)	BOTOX (n=232)	XEOMIN (n=148)	BOTOX (n=155)
Kezeléssel összefüggő nemkívánatos eseményt észlelő betegek száma	38 (16.5%)	27 (11.6%)	18 (12.1 %)	13 (8.38 %)
A kezeléssel összefüggő nemkívánatos események előfordulási aránya közötti különbség 95 %-os konfidencia intervalluma (CI) (Xeomin vs. Botox)	(-1.5% ; +11.3%)		(-3.2% ; +11%)	

Tehát a kezeléssel összefüggő nemkívánatos események gyakrabban fordultak elő a Xeomin csoportban, mint a Botox csoportban.

A súlyos nemkívánatos események aránya mindegyik vizsgálatban 2,1% volt a Xeomin esetén és 2,7% a Botox esetén. A súlyos nemkívánatos események egyike sem volt összefüggésben a kezeléssel.

Egy (a vizsgálati kezeléssel – Botox – összefüggésben nem lévő) halálozásról (vastagbél carcinoma) számoltak be a II. fázisú cervicalis dystonia vizsgálatban.

Három beteg fejezte be korábban a vizsgálatot nemkívánatos események jelentkezése miatt, amelyek azonban a vizsgálati gyógyszerrel nem voltak összefüggésben.

A forgalomba hozatalt követően nem érkeztek a fentiekől eltérő vagy új biztonságossági bejelentések a Xeominnal, illetve más Botulinum toxint tartalmazó készítményekkel összefüggésben.

1.3

1.4 AJÁNLÁS

A kérelmező vállalta, hogy a forgalomba hozatalt követően vizsgálatot végez, amelyben tovább értékeli a Xeomin immunogenitását ismételt adagolás esetén (legfeljebb 6 injekciós ciklust figyelembe véve).

A kérelmezőt felkérjük arra, hogy nyújtsa be a felső végtagi spaszticitási vizsgálatban (MRZ 0410) és a cervicalis dystonia vizsgálatban (MRZ 0408) tervezett valamennyi HDA vizsgálat eredményét, miután az adott vizsgálat vak szakasza véget ért.

A biztonságossági adatok azt mutatják, hogy a nemkívánatos események prevalenciája a Xeomin és a Botox csoportban közel azonos (sorrendben 26,6%, illetve 26%).

A leggyakoribb és legalább valószínűsíthetően összefüggő nemkívánatos esemény a **dysphagia** volt (5,2% a Xeomin esetén, illetve 3,4% a Botox esetén az összegzett mintáknál, valamint 10% a Xeomin esetén, illetve 8,2% a III. fázisú cervicalis dystonia vizsgálatban). A két kezelési csoport között nem találtak statisztikailag szignifikáns különbséget. Megjegyzendő, hogy az egyetlen súlyos dysphagiás eset a Botox-szal kezelt betegek között fordult elő.

A második leggyakoribb (legalább valószínűsíthetően összefüggő) nemkívánatos esemény, a **ptosis** összevethető arányban fordult elő (1,9% a Xeomin csoportban, illetve 1,8% a Botox csoport esetén az összegzett mintáknál, valamint 6,1% a Xeomin csoportban, illetve 4,6% a Botox csoportban a III. fázisú blepharospasmus vizsgálatban), és kizárólag a blepharospasmusos betegeknél jelentkezett. A kezeléssel összefüggő izomgyengeséget a Xeomin csoportba randomizált betegek 1,1%-ánál figyelték meg, illetve a Botox csoportba randomizált betegek 0,2%-ánál, míg az MRZ-0113. sz. 1.b. fázisú vizsgálatban nem volt különbség a két készítmény szomszédos izmokba történő diffundálása tekintetében.

A súlyos nemkívánatos események incidenciája alacsony volt minden vizsgálatban, és mindkét kezelési csoportban hasonló volt a gyakoriság. Nem jelentettek a gyógyszerrel összefüggő súlyos nemkívánatos eseményt, és nemkívánatos esemény miatt egy beteget sem kellett kizárni a vizsgálatból.

A CMDh által tárgyalt és kért utánkötő intézkedések felsorolása mellett, a CHMP az alábbi utánkötő intézkedések benyújtását kéri az illetékes országos hatóságokhoz, illetve ezek értékelését kéri az RMS-sel koordinálva:

- Posztmarketing vizsgálat elvégzése a Xeomin biztonságosságának és hatékonyságának igazolására ismételt adagolás esetén (legfeljebb 6 injekciós kúra).
- Farmakodinámiás vizsgálat eredményeinek benyújtása, amelyben a neurotoxin „szétterjedése” számszerűsítve van a két másik Botox készítménnyel összehasonlításban.
- A felső végtagi spaszticitási vizsgálatban (MRZ 0410) és a cervicalis dystonia vizsgálatban (MRZ 0408) tervezett valamennyi HDA vizsgálat eredményének benyújtása, miután az adott vizsgálat vak szakasza véget ért.
- Az alábbiakat tartalmazó kockázatkezelési terv benyújtása a hatályos irányelvnek megfelelően:
 - Az orvosok továbbképzésének részletes stratégiai leírása, beleértve a megfelelő injekciós technikákat, az adagolást, a készítmények felcserélésére vonatkozó megszorítást, valamint a klinikai alkalmazás során, illetve a klinikai vizsgálatokban jelentkező reakció folyamatos és továbbfejlesztett megfigyelésére vonatkozó programokat.
 - A felhasználási sémákra és a Xeomin felírásának/alkalmazásának jogosultságára vonatkozó információk ezzel beazonosítva, hogy milyen klinikai „off-label” kozmetikai alkalmazás fordul elő, különösen Európában.
 - A beteg megfelelő tájékoztatása érdekében teendő lépések, melynek során a beteg informálódhat ezen készítményekkel összefüggő biztonságossági kérdésekben, például megfelelő címkeszöveg és betegtájékoztató füzetek. Ezekben mindenképpen szerepelnie kell annak, hogy a beteg azonnal forduljon orvoshoz, ha nyelési, beszéd vagy légzési nehézségek jelentkezését észleli.

- A toxin szétterjedésével kapcsolatos eseményeknek szerepelniük kell az aktívan megfigyelendő jelzésértékű események listájában.
- A szétterjedési reakciók értékelése, különösen a jövőben lefolytatásra kerülő vizsgálatokban.
- Kötelezettségvállalás arra vonatkozóan, hogy a kérelmező értesíti az illetékes országos hatóságokat, ha a lejelentett esetek arányát tekintve jelentős változás állna be.

AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ MÓDOSÍTÁSÁVAL KAPCSOLATOS INDOKLÁSOK

Minthogy

- a beadvány tartalmazza a lehetséges közegészségügyi kockázat miatt a Xeomin ismételt alkalmazásával és immunogenitásával kapcsolatos további adatok szükségességét,
- a Xeomin adagolását,
- a Xeomin III. fázisú klinikai vizsgálatokban észlelt biztonságossági profilját,

a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott dokumentáció, és a bizottság által lefolytatott tudományos megbeszélés alapján,

a CHMP javasolja a Xeomin forgalomba hozatalának engedélyezését, melynek Alkalmazási Előírását, Címkeszövegét és Betegtájékoztatóját a III. melléklet tartalmazza.

III. MELLÉKLET

**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS,
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Xeomin 100 LD₅₀ egység por oldatos injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1 injekciós üveg 100 LD₅₀ egység* Clostridium botulinum A típusú (150 kD) neurotoxint tartalmaz, komplexképző fehérjék nélkül.

* Egy egység a meghatározott körülmények között, intraperitoneálisan egérbe fecskendezett feloldott termék közepes letális dózisának (LD₅₀) felel meg.

Az LD₅₀ teszt különbségei miatt ez az egység a Xeominra specifikus és nem cserélhető fel egyéb botulinum toxin készítmények egység meghatározásaival.

Segédanyag(ok):

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos injekcióhoz

Fehér por

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Xeomin a blepharospasmus és elsődlegesen rotációs típusú nyaki disztónia (torticollis spastica) kezelésére javallott felnőttekben.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A javasolt adagolási egységek a Xeominra vonatkoznak, nem helyettesíthetők az egyéb botulinum toxin termékek adagolásának megállapításánál használt egységekkel.

A Xeomint csak megfelelően képzett, a botulinum toxin alkalmazásában és a szükséges készülék, pl. EMG (elektromiográfia) használatában igazoltan jártas orvosnak szabad alkalmaznia.

A feloldott Xeomint intramuszkuláris injekció formájában kell alkalmazni.

Az optimális adagolást és a kezelt izmon alkalmazandó injekciós helyek számát az orvosnak minden beteg esetében egyénileg kell megállapítania. Dózistitrálást kell végezni.

Az injekciós üvegek tartalmának feloldásával / hígításával kapcsolatos útmutatót a 6.6 pont tartalmazza. Feloldást követően a Xeomint egyetlen injekciós kezeléshez, egyetlen betegnek kell felhasználni.

A Xeomin adag kisebb vagy nagyobb térfogat beadásával csökkenthető vagy növelhető. Minél kisebb az injektált térfogat, annál kisebb nyomást érez a beteg, és annál kevésbé terjed szét az A típusú botulinum neurotoxin az injekciózott izomban. Ha kis izomcsoportokba injektálja a gyógyszerkészítményt, ily módon csökkenthető a szomszédos izmokra gyakorolt hatás.

Blepharospasmus

Feloldást követően a Xeomin oldatot megfelelő steril tűvel (pl. 27 – 30 gauge/0,30 – 0,40 mm), injekció formájában kell beadni. Az injekció beadásához nem szükséges elektromiográfias irányítás. Kb. 0,05 – 0,1 ml térfogatú injekció alkalmazása ajánlott.

A Xeomint a felső szemhéj mediális és laterális, valamint az alsó szemhéj laterális körkörös szemizmába kell adni. Ha további területeken, pl. a szemöldök, a laterális körkörös szemizom, vagy az arc felső területein fellépő spazmusok is zavarják a látást, ezekbe a régiókba is adható injekció.

A javasolt kezdeti adag egyes injekciós helyenként 1,25 – 2,5 E (0,05 – 0,1 ml térfogat). Az egy szemre alkalmazott kezdeti adag nem haladhatja meg a 25 E mennyiséget. A blepharospasmus kezelésében a teljes adag nem haladhatja meg a 100 E mennyiséget a kezelés bármely 12 hetére számítva.

A ptosis előfordulásának csökkentése érdekében kerülendő a m. levator palpebrae superioris közelébe adott injekciók alkalmazása. A m. obliquus inferiorba adott A típusú botulinum neurotoxin hatására kettőslátás léphet fel. Az alsó szemhéjba adott injekciók kerülésével csökkenthető ennek a mellékhatásnak az előfordulása.

A kezelés hatása először átlagosan (közéérték) négy nappal az injekció beadása után jelentkezik. Az egyes kezelések hatása körülbelül 3 – 4 hónapig tart, ez a hatás azonban jelentősen hosszabb vagy rövidebb lehet. A kezelés szükség esetén megismételhető.

A megismételt kezelések során az adag maximum kétszeresére növelhető, ha a kezdeti kezelésre adott válasz nem kielégítő (a nem kielégítő válasz általában két hónapnál nem hosszabb ideig fennmaradó választ jelent). Úgy tűnik azonban, hogy kezelési területenként több mint 5,0 E befecskendezésével nem érhető el további javulás. Három hónapnál sűrűbben alkalmazott kezelések általában nem vezetnek további javuláshoz.

Torticollis spastica

A torticollis spastica kezelésében a Xeomin adagolását a beteg fej- és nyaktartása, az esetleges fájdalom helye, az izom hipertrófia, a beteg testsúlya és az injekcióra adott válaszreakció alapján egyénileg kell beállítani. A felületi izmokba történő beadáshoz megfelelő steril tűt (pl. 27 – 30 gauge/0,30 – 0,40 mm) kell használni. A mélyebb izomzatba történő beadáshoz pl. 22 gauge/0,70 mm tű használható. Kb. 0,1 – 0,5 ml térfogatú injekció alkalmazása ajánlott.

A torticollis spastica kezelése során a Xeomint általában a m. sternocleidomastoideusba, m. levator scapulaeába, m. scalenusba, m. splenius capitisba, és/vagy a m. trapeziusba kell beadni. Ez a felsorolás nem teljes, és valamennyi, a fejtartást befolyásoló izom szerepet játszhat a torticollis spastica kiváltásában, így szükséges lehet kezelése is. Ha az egyes izmok elkülönítése nehézségekbe ütközik, használjon elektromiográfias irányítást. A megfelelő adag megválasztása során az izomtömeget és a hipertrófia vagy atrófia fokát kell figyelembe venni.

A gyakorlatban a maximális adag általában nem haladja meg a 200 E mennyiséget. Maximum 300 E adagok alkalmazhatóak. Egyetlen injekciós helyen sem alkalmazható nagyobb, mint 50 E adag.

Több injekciós helyre elosztva a Xeomin egyenletesebb eloszlása biztosítható a disztóniás izom beidegzett területein. Ez különösen nagyobb izmok kezelésében hasznos. Az injekciós helyek optimális száma a kémiai denervációval kezelendő izom méretétől függ.

A m. sternocleidomastoideus kezelése során kerülni kell az injekció bilaterális beadását, mivel 100 E mennyiséget meghaladó adagok alkalmazása, illetve bilaterális alkalmazás fokozza a mellékhatások (különösen a dysphagia) előfordulásának valószínűségét.

A kezelés hatása először átlagosan (középérték) hét nappal az injekció beadása után jelentkezik. Az egyes kezelések hatása körülbelül 3 – 4 hónapig tart, ez a hatás azonban jelentősen hosszabb vagy rövidebb lehet. Az egyes kezelések között legalább 10 hét időtartamnak kell eltelnie.

Valamennyi indikáció esetén

Ha az első injekció beadásától számított egy hónapon belül nem tapasztalható a kezelés hatása, az alábbi intézkedéseket kell alkalmazni:

- a neurotoxinnak az injekciózott izomra gyakorolt hatásának klinikai megerősítése: pl. elektromiográfiás vizsgálat egy specializált intézményben.
- a válaszreakció hiánya okának analízise - pl. az injektált izmok nem megfelelő elkülönítése, túl alacsony adag alkalmazása, nem megfelelő injekciós technika, rögzült kontraktúra, túl gyenge antagonisták, antitestek lehetséges kialakulása.
- annak felülvizsgálata, hogy az A típusú botulinum neurotoxin kezelés megfelelő terápia-e.
- ha a kezdeti kezelés során nem jelentkezett mellékhatás, újabb kezeléssorozat végezhető az alábbi feltételek mellett: 1) a legutóbbi válaszreakció elmaradás elemzésének alapján végzett dózismódosítás, 2) EMG-irányítás, 3) a javasolt minimális időintervallum betartása a kezdeti és az ismételt kezelés között.

Ha az első injekció eredménytelen, a beteget a kezelésre elsődlegesen nem reagálnak kell tekinteni. Nem vizsgálták, hogy az antitestek kifejlődése által kiváltott másodlagos válaszhiány ritkább-e Xeomin terápia, mint a hagyományos A típusú Botulinum toxin készítményekkel végzett kezelés során. Ha a beteg nem reagál, mérlegelni kell alternatív terápia alkalmazását.

A Xeomin alkalmazását nem vizsgálták pediátriai betegek esetében, ezért alkalmazása ebben a korcsoportban nem javasolt, amíg további információ nem áll rendelkezésre.

4.3 Ellenjavallatok

Az A típusú botulinum neurotoxinnal vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Az izomműködés általános zavara (pl. myasthenia gravis vagy Lambert-Eaton szindróma).

Az injekció beadásának helyén fellépett fertőzés.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A botulinum toxin terjedésével összefüggő, a beadás helyétől távol jelentkező mellékhatásokat jelentettek (lásd 4.8 pont), melyek néhány esetben halálos kimenetelűek voltak, és bizonyos esetekben dysphagiával, pneumóniával és/vagy számottevő erőtlenséggel jártak együtt.

A terápiás adagokkal kezelt betegek túlzott izomgyengeséget tapasztalhatnak. Az ilyen nemkívánatos hatások kockázata fokozott az olyan betegeknél, akiknek neurológiai alapbetegségük van, beleértve a nyelési nehézséget. A botulinum toxin készítményt ezen betegek kezelésére csak specializált szakorvos felügyelete mellett, és csak abban az esetben szabad használni, ha a kezelés haszna az orvos megítélése szerint meghaladja kockázatot. Azokat a betegeket, akik kórtörténetében dysphagia vagy aspiratio szerepel, különös körültekintéssel kell kezelni.

A betegeket és betegápolókat figyelmeztetni kell, hogy ha nyelési nehézségek, beszéd- vagy légzésczavarok lépnek fel, azonnal orvosi segítséget kell kérni.

Az A típusú botulinum neurotoxin injekció beadása után ritkán anafilaxiás reakció léphet fel (lásd 4.8 pont). Rendelkezésre kell állnia adrenalinnak és az anafilaxiás reakció kezeléséhez szükséges egyéb szereknek és eszközöknek.

A Xeomin beadása előtt az orvosnak meg kell ismerni a beteg anatómiáját, és minden, a beteg anatómiájában sebészi beavatkozás által okozott elváltozást. Különleges elővigyázatosság szükséges az érzékeny struktúrák, mint pl. a nyaki verőér vagy a tüdőcsúcs közelében beadott injekciók esetében.

Korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre a kezelésben korábban nem részesült (terápia-naiv) betegek, és a hosszú távú kezelés tekintetében.

A Xeomin elővigyázattal alkalmazandó:

- bármilyen típusú vérzéses tünet esetén,
- antikoaguláns terápiában részesülő betegek kezelésénél,
- amiotrófiás laterálszklerózisban vagy egyéb, perifériás neuromuszkuláris működészavarral járó betegségben szenvedők kezelésénél,
- kifejezett gyengeséget vagy atrófiát mutató izmok kezelésénél.

A Xeomin javasolt egyszeri adagja nem léphető túl, és az injekciók beadása közötti időtartam sem rövidíthető le.

Az A típusú botulinum neurotoxin klinikai hatásai fokozódhatnak vagy gyengülhetnek az ismételt injekciózás során. Ennek lehetséges okai: az eltérő feloldási technika, a választott időtartam az injekciók beadása között, az injekciózott izmok, az alkalmazott biológiai teszteljárásból adódóan eltérő toxin aktivitás, valamint a másodlagos válaszhiány.

A botulinum toxin túl gyakori alkalmazása antitest-képződést okozhat, mely a kezeléssel szembeni rezisztenciához vezethet (lásd 4.2 pont).

A korábban akinetikus vagy ülő életmódot folytató betegeket figyelmeztetni kell, hogy a Xeomin injekciót követően fokozatosan térjenek vissza az aktív életmódhoz.

A Xeomin albumint tartalmaz, mely emberi vérből származik. Az emberi vérből vagy plazmából előállított gyógyszerek használata során lehetőség szerint ki kell zárni a fertőzések átvitelét. Ezek megelőzésére a következő standard intézkedéseket alkalmazzák: a donorok gondos megválasztása, az egyéni donoroktól levett vér és a plazma pool-ok szűrése a fertőzésre utaló specifikus markerekre, és hatékony gyártási lépések beiktatása a vírusok inaktiválása/eltávolítása céljából. Mindezek ellenére, az emberi vérből vagy plazmából készült gyógyszerek használatakor a fertőző ágensek átvitele sohasem zárható ki teljesen. Ez vonatkozik a még ismeretlen és új vírusokra és egyéb kórokozókra. Nem ismeretesek az Európai Gyógyszerkönyv (European Pharmacopoeia) előírásainak megfelelően, bevett eljárásokkal készített albuminnal átvitt vírushordozás esetek.

Blepharospasmus

Az A típusú botulinum neurotoxin antikolinerg hatása miatt a Xeomin elővigyázatossággal használható az olyan betegek kezelésére, akiknél fennáll a zártzugú glaukóma kifejlődésének kockázata.

Az ectropium megakadályozása érdekében kerülni kell az alsó szemhéjba történő injekciózást, és minden hámsérülés esetén hathatós kezelést kell alkalmazni. Ez védő szemcsepp, kenőcs, lágy terápiás kontaktlencse alkalmazását, vagy a szem tapasszal vagy más módon történő letakarását igényelheti.

A Xeominnak a m. orbicularisba történő adását követő csökkent pislogás a szaruhártya fokozott expozíciójához, visszamaradó hámsérüléshez és szaruhártya-fekélyhez vezethet, különösen a feji idegek (arcideg) betegségeiben szenvedők esetében. A korábban szemműtéten átesett betegek esetében alaposan meg kell vizsgálni a szaruhártya érzékettségét.

A szemhéj lágy szöveteiben könnyen előfordulhat ecchymosis. Az injekció helyén közvetlenül a beadás után alkalmazott enyhe nyomással csökkenthető ez a kockázat.

Torticollis spastica

A betegeket tájékoztatni kell, hogy a torticollis spastica kezelésére alkalmazott Xeomin injekció enyhétől a súlyosig terjedő erősségű dysphagiát okozhat, mely magában hordozza az aspiratio és dyspnoe kockázatát is. Szükség lehet orvosi beavatkozásra (pl. gyomorcső alkalmazásával) (lásd még: 4.8 pont). A dysphagia az injekció beadását követően akár két-három hétig is tarthat, de egy esetben öt hónapig tartó dysphagiáról is beszámoltak. A m. sternocleidomastoideusba beadott adag 100 E alatti korlátozása segíthet csökkenteni a dysphagia előfordulási gyakoriságát. Fokozott a kockázat a kisebb nyaki izomtömegű betegek, valamint azok a betegek esetében, akiknek a m. sternocleidomastoideusba bilaterálisan beadott injekcióra van szükségük. A dysphagia a Xeomin farmakológiai hatásának tulajdonítható, mely annak következtében léphet fel, hogy a neurotoxin áttérjed a nyelőső izomzatára is.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A botulinum neurotoxin hatása elméletileg potencírozható aminoglikozid antibiotikumokkal vagy más gyógyszerkészítményekkel, melyek befolyásolják az ideg-izom ingerületátvitelt, mint pl. a tubokurarin-típusú izomrelaxánsok.

Ezért a Xeomin aminoglikozidokkal vagy spektinomicinnel történő együttes alkalmazása elővigyázatosságot igényel. A perifériás izomrelaxánsok alkalmazása is elővigyázatosságot igényel. Szükség esetén csökkenteni kell a relaxáns kezdeti adagját, vagy tartós hatású helyett intermedier hatású hatóanyagokat kell használni, mint pl. vekuronium vagy atrakurium.

A 4-aminokinolinok csökkenthetik a Xeomin hatását.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az A típusú botulinum neurotoxin tekintetében. Állatkísérletek reprodukív toxicitást mutattak (lásd 5.3). Emberek esetében a lehetséges kockázat nem ismert.

Ezért a Xeomin terhesség alatt kizárólag akkor alkalmazható, ha feltétlenül szükséges, és ha a várható előny indokolja a kockázatot.

Nem ismert, hogy az A típusú botulinum toxin kiválasztódik-e az anyatejbe. Ezért szoptatás alatt nem javasolható a Xeomin alkalmazása.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A Xeomin kismértékben, vagy mérsékelten befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket.

A kezelt betegségek természetéből adódóan csökkenhetnek a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességek. A hatás látenciája miatt a Xeomin egyes terápiás és/vagy mellékhatásai szintén befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket. Ezért az érintett személyeknek kerülniük kell az ilyen tevékenységeket, amíg teljesen vissza nem nyerik ezeket a készségeiket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Nemkívánatos hatások előfordulhatnak a rossz helyre beadott A típusú botulinum neurotoxin következtében, mely a szomszédos izomcsoportok időleges paralízisét okozhatja. A nagy adagok kiválthatják az injekció beadásától távolabb elhelyezkedő izmok paralízisét. A nemkívánatos hatások általában a kezelés első hetében jelentkeznek és átmeneti jellegűek. A nemkívánatos

hatások korlátozódhatnak az injekció beadási helyének környékére (pl. lokális fájdalom, a beadás helyén fellépő érzékenység vagy vérzés).

Indikációk szerinti gyakoriság

Az alábbi táblázat a mellékhatások előfordulási gyakoriságát összesíti a klinikai tapasztalat alapján, az egyes indikációk szerint csoportosítva. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$).

Blepharospasmus

Az alábbi mellékhatásokról számoltak be a Xeomin alkalmazásával összefüggésben:

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori: paraesthesia, fejfájás

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Gyakori: ptosis, szemszárazság

Nem gyakori: kötőhártya-gyulladás

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori: szájszárazság

A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei

Nem gyakori: bőrképződés

A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei

Nem gyakori: izomgyengeség

Sérülés, mérgezés és beavatkozással kapcsolatos szövődmények

Nem gyakori: közvetetten okozott sérülés

Továbbá, a hagyományos A típusú Botulinum toxint tartalmazó, a Xeomin klinikai vizsgálata során alkalmazott összehasonlító készítménnyel összefüggésben az alábbi nemkívánatos hatások és előfordulási gyakoriságok ismertek. Lehetséges, hogy ezek a nemkívánatos hatások is előfordulnak a Xeomin alkalmazása során.

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori: szédülés, arcbénulás

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Gyakori: keratitis punctata superficialis, lagophthalmus, szem irritáció, fotofóbia, könnyezés

Nem gyakori: szaruhártya-gyulladás, ectropium, kettőslátás, entropium, látászavar, homályos látás

Ritka: a szemhéj duzzanata

Nagyon ritka: zártzugú glaukóma, szaruhártya-fekély

A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei

Nem gyakori: bőrgyulladás

A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei

Nem gyakori: arcizmok gyengesége

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nem gyakori: fáradtság

Torticollis spastica

Az alábbi mellékhatásokról számoltak be a Xeomin alkalmazásával összefüggésben:

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori: fejfájás, remegés

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Nem gyakori: szemfájás

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: diszfónia

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: dysphagia

Nem gyakori: hasmenés, szájszárazság, hányás, vastagbélgyulladás

A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei

Nem gyakori: bőrküítés, bőrpír, pruritus, fokozott izzadás

A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei

Gyakori: izomgyengeség, hátfájás

Nem gyakori: csontfájdalom, izomfájdalom

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nem gyakori: aszténia, az injekció beadásának helyén fellépő gyulladás, az injekció beadásának helyén fellépő érzékenység

Továbbá, a hagyományos A típusú Botulinum toxint tartalmazó, a Xeomin klinikai vizsgálata során alkalmazott összehasonlító készítménnyel összefüggésben az alábbi nemkívánatos hatások és előfordulási gyakoriságok ismertek. Lehetséges, hogy ezek a nemkívánatos hatások is előfordulnak a Xeomin alkalmazása során.

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: szédülés, zsibbadás, aluszékonyság,

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Nem gyakori: kettőslátás, ptosis

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Gyakori: rinitisz, felső légúti fertőzés

Nem gyakori: dyspnoe, a beszédhang megváltozása

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: hányinger, szájszárazság

A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori: sebek a bőrön

A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei

Gyakori: izommerevség, hipertónia

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nagyon gyakori: fájdalom, lokális gyengeség

Gyakori: általános gyengeség, influenza-szerű tünetek, rossz közérzet

Nem gyakori: láz

A torticollis spastica kezelése változó súlyosságú dysphagiát okozhat, melynek során fennáll az aspiratio veszélye is, mely orvosi beavatkozást igényelhet. A dysphagia az injekció beadását

követően akár két-három hétig is tarthat, de egy esetben öt hónapig tartó dysphagiáról is beszámoltak. A dysphagia a jelek szerint dózisfüggő. Az A típusú Botulinum toxinnal végzett klinikai vizsgálatok során arról számoltak be, hogy kezelési sorozatonként 200 E alatti teljes dózis alkalmazása esetén ritkábban fordul elő a dysphagia.

Általános információ

Az alábbi általános információ A típusú Botulinum toxint tartalmazó hagyományos gyógyszerkészítményekről szóló publikációkon alapul.

Nagyon ritkán a toxin terjedésével összefüggő, a beadás helyétől távol jelentkező nemkívánatos hatásokról számoltak be (túlzott izomgyengeség, dysphagia, aspirációs pneumonitis, néhány esetben halálos kimenetellel) (lásd 4.4 pont).

Dysphagiát jelentettek a nyaki izomzattól eltérő helyre adott injekciót követően.

Ritkán beszámoltak a szív- és érrendszerrel kapcsolatos nemkívánatos hatásokról, mint pl. aritmiairól és miokardiális infarktusról, melyek bizonyos esetekben végzetes kimenetelűek voltak. Nem tisztázott, hogy ezeket a haláleseteket a hagyományos A típusú Botulinum toxin gyógyszerkészítmények váltották-e ki, vagy a fennálló szív-érrendszeri betegség okozta-e őket.

Perifériás neuropátiáról számoltak be egy férfi beteg esetében, aki 11 hetes időtartam alatt négy injekciósorozatot kapott hagyományos, A típusú botulinum toxin komplexet tartalmazó gyógyszerkészítményből (a nyak és a hát spazmusa, valamint súlyos fájdalom kezelésére).

Egy női beteg esetében kari plexopátia alakult ki két nappal a nyaki disztónia kezelésére alkalmazott A típusú Botulinum toxint tartalmazó hagyományos gyógyszerkészítmény injekciós alkalmazása után. A plexopátia gyógyulása öt hónapig tartott.

Beszámoltak erythema multiforme, csalánkütés, psoriasis-típusú bőrkiütés, pruritus és allergiás reakciók előfordulásáról A típusú Botulinum toxin komplexet tartalmazó hagyományos gyógyszerkészítmények alkalmazása során, a tünetek és a kezelés közötti ok-okozati összefüggés azonban nem tisztázott.

Hagyományos A típusú Botulinum toxin komplexet tartalmazó injekció alkalmazását követően EMG vizsgálatok izomgyengeséggel vagy más típusú elektrofiziológiai eltéréssel nem járó, fokozott remegést mutattak ki egyes távoli izmokban.

4.9 Túlادagolás

A túlادagolás tünetei:

Az A típusú botulinum neurotoxin emelt adagja a beadás helyétől távoli izmok kifejezett neuromuszkuláris paralízisét okozhatja. A túlادagolás tünetei nem jelentkeznek közvetlenül az injekció beadása után. A tünetek között előfordulhat általános gyengeség, ptosis, kettőslátás, a nyelés és a beszéd nehézsége, vagy a légzőizmok aspirációs pneumóniát okozó bénulása.

Intézkedések túlادagolás esetén:

Túlادagolás esetén a beteget több napos orvosi megfigyelés alatt kell tartani. Intoxikációra utaló jelek esetén kórházi felvétel és általános támogató kezelés szükséges. A légzőizmok bénulásának javulásáig intubációt és légzéstámogatást kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Izomrelaxánsok, perifériás támadásponttal, ATC kód: M03AX01

Az A típusú botulinum neurotoxin a neuromuszkuláris junkció kolinerg ingerületátvitelét blokkolja az acetikolin-felszabadulás gátlása révén. A neuromuszkuláris junkció idegvégződése nem reagálnak az idegimpulzusokra, és az ingerületátvivő anyag szekréciója gátolt (kémiai denerváció). Az impulzus átvitele új idegvégzések és motoros véglemek kialakulásával áll helyre.

Az A típusú botulinum neurotoxin által a kolinerg idegvégzésekre gyakorolt hatás mechanizmusa három lépcsős, egymást követő folyamatként írható le, mely az alábbi lépésekből áll:

- a) kötődés a kolinerg idegvégzésekhez
- b) az idegvégződésbe történő bejutás vagy internalizáció
- c) az acetilkolin felszabadulás gátlása az idegvégződés intracelluláris mérgezése által

Az A típusú botulinum neurotoxin nehéz lánc kivételesen nagy szelektivitással és affinitással kötődik a csak a kolinerg idegvégzésekben megtalálható receptorokhoz. A neurotoxin internalizációját követően a könnyű lánc nagyon specifikusan hasít egy, az acetilkolin felszabaduláshoz nélkülözhetetlen célfehérjét (SNAP 25).

Az injekció beadását követően általában 3 – 4 hónap alatt áll helyre a működés, melynek során új idegvégzések fejlődnek ki és kapcsolódnak a motoros véglemhez.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

a) A hatóanyag általános jellemzői:

Mivel az A típusú botulinum neurotoxin nagyon kis mennyiségben (pikogrammos mennyiségek injekciónként) kerül alkalmazásra, és gyorsan és irreverzibilisen kötődik a kolinerg idegvégzésekhez, nem végezhetőek vele klasszikus kinetikai és megoszlási vizsgálatok.

A natív botulinum toxin egy nagy molekulatömegű komplex, mely a neurotoxinon kívül (150 kD) egyéb, nem toxikus fehérjéket is tartalmaz, pl. hemagglutinineket és nem-hemagglutinineket. A hagyományos, A típusú Botulinum toxint tartalmazó gyógyszerkészítményekkel szemben a Xeomin tiszta (150 kD), a többi komplexképző fehérjétől mentes neurotoxint tartalmaz.

Sok más, hasonló méretű fehérjéhez hasonlóan az A típusú botulinum neurotoxinról is kimutatták, hogy intramuszkuláris injekciót követően retrográd axonális transzporton megy keresztül. Nem mutatták ki viszont az aktív A típusú botulinum neurotoxin retrográd transzszinaptikus transzportját a központi idegrendszerbe.

A receptorhoz kötött A típusú botulinum neurotoxin endocitózissal bekerül az idegbe, mielőtt eljut a célfehérjéhez (SNAP 25), majd intracelluláris degradációval lebomlik. A szabadon keringő, preszinaptikus kolinerg idegvégződéshez nem kapcsolódott A típusú botulinum neurotoxin molekulák az összes egyéb szabadon keringő fehérjéhez hasonlóan fagocitózist vagy pinocitózist követő degradációval bomlanak le.

b) A hatóanyag megoszlása a betegek szervezetében:

A fent részletezett okok miatt nem végeztek humán farmakokinetikai tanulmányokat a Xeominnal.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos és szív-érrendszeri biztonságossági farmakológiai vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

A Xeominnal végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok eredményei nagyrészt a Xeomin farmakodinámiás hatásmódjával függték össze.

Nem tapasztaltak lokális intolerabilitásra utaló eredményeket. Xeominnal nyulakon végzett reprodukív toxicitási vizsgálatok nem mutattak ki sem a női, sem a férfi fertilitásra, sem közvetlenül az embrionális/magzati fejlődésre gyakorolt mellékhatást. Nyulakon végzett prenatális toxicitás tanulmányban az egyértelmű maternális toxicitást kiváltó Xeomin adagok heti vagy kétheti intervallumban történő adagolása azonban fokozta a vetélések számát. Nem szükségszerűen feltételezhető, hogy a teratogén hatások kiváltásának előfeltétele az anyaállatok folyamatos szisztémás expozíciója az organogenezis (nem azonosított) érzékeny szakaszában.

Nem végeztek genotoxicitási, karcinogenitási, prenatális, sem posztnatális fejlődési kísérleteket a Xeominnal.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása:

Humán albumin
Szacharóz

6.2 Inkompatibilitások

Ezt a gyógyszerkészítményt tilos a 6.6 pontban felsoroltakon kívül más gyógyszerekkel keverni.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felbontatlan injekciós üveg: 3 év

Elkészített oldat: A készítmény 2 – 8°C között 24 órán át őrizte meg kémiai és fizikai stabilitását. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Felbontatlan injekciós üveg: Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A feloldott gyógyszerkészítményre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Injekciós üveg (1. típusú üveg) gumidugóval (brómbutil gumi) és felbontásvédett kupakkal (alumínium) 1 (egy egységes kiszerelés), 2, 3 vagy 6 injekciós üveget (több egységes kiszerelések) tartalmazó csomagban. 6 injekciós üveget tartalmazó klinikai csomag is kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Xeomint használat előtt steril, tartósítószerrel nem tartalmazó, 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldattal kell feloldani. A készítmény feloldása és hígítása során kövesse a helyes klinikai gyakorlatot, különös tekintettel az aszepsziszre.

Javasolt az injekciós üveg tartalmának feloldását és a fecskendő előkészítését műanyagbevonatú papírkendő fölött végezni, hogy az esetleg lecsöppenő gyógyszerkészítményt felfogja. Szívja fel az oldószer megfelelő térfogatát (lásd az oldószer táblázatot) egy fecskendőbe. A gumidugó érintett felületét a tú beszúrása előtt törölje le alkohollal (70%). Az oldószerrel finoman

fecskendezze be az injekciós üvegbe. Ha a vákuum nem szívja be az oldószert az üvegbe, dobja el az injekciós üveget. A feloldott Xeomin átlátszó, színtelen, szilárd részecskéktől mentes oldat.

Nem használható a Xeomin, ha az elkészített oldat (a fentiek szerint elkészítve) zavaros, csapadékot vagy szilárd részecskéket tartalmaz.

A javasolt hígításokat az alábbi táblázat foglalja össze:

Hozzáadott oldószer (9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldat)	A kész oldat egység / 0,1 ml-ben kifejezett koncentrációja
0,5 ml	20,0 E
1,0 ml	10,0 E
2,0 ml	5,0 E
4,0 ml	2,5 E
8,0 ml	1,25 E

Minden 24 óránál tovább tárolt injekciós oldatot, valamint minden, fel nem használt injekciós oldatot meg kell semmisíteni.

A biztonságos ártalmatlanítás érdekében a fel nem használt injekciós üvegek tartalmát kis mennyiségű vízben fel kell oldani és autoklávban kell kezelni. Minden használt injekciós üveget, fecskendőt, kicseppent készítményt, stb. autoklávban kell kezelni, és a megmaradó Xeomint hígított nátrium-hidroxid oldattal (0,1 N NaOH) kell inaktiválni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

EGY EGYSÉGET TARTALMAZÓ DOBOZ (1 INJEKCIÓS ÜVEG)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Xeomin 100 LD₅₀ egység por oldatos injekcióhoz
Clostridium botulinum A típusú (150 kD) neurotoxin, komplexképző fehérjék nélkül

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg 100 LD₅₀ egység Clostridium botulinum A típusú (150 kD) neurotoxint tartalmaz, komplexképző fehérjék nélkül.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Humán albumin, szacharóz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intramuszkuláris alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható: HH/ÉÉÉÉ

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Feloldást követően: a gyógyszerkészítmény maximum 24 óráig tárolható 2°C és 8°C között.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A biztonságos ártalmatlanítás érdekében a fel nem használt injekciós üvegek tartalmát oldja fel kis mennyiségű vízben és magas nyomáson sterilizálja. Minden használt injekciós üveget, fecskendőt, kicseppent készítményt, stb. autoklávban kell kezelni, és a megmaradó Xeomint hígított nátrium-hidroxid oldattal (0,1 N NaOH) kell inaktiválni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

EGY 1 INJEKCIÓS ÜVEGET TARTALMAZÓ DOBOZ, HA 2, 3, 6 INJEKCIÓS ÜVEGET TARTALMAZÓ TÖBB EGYSÉGES CSOMAG RÉSZE

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Xeomin 100 LD₅₀ egység por oldatos injekcióhoz
Clostridium botulinum A típusú (150 kD) neurotoxin, komplexképző fehérjék nélkül

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg 100 LD₅₀ egység Clostridium botulinum A típusú (150 kD) neurotoxint tartalmaz, komplexképző fehérjék nélkül.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Humán albumin, szacharóz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intramuskuláris alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható: HH/ÉÉÉÉ

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Feloldást követően: a gyógyszerkészítmény maximum 24 óráig tárolható 2°C és 8°C között.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A biztonságos ártalmatlanítás érdekében a fel nem használt injekciós üvegek tartalmát oldja fel kis mennyiségű vízben és magas nyomáson sterilizálja. Minden használt injekciós üveget, fecskendőt, kicseppent készítményt, stb. autoklávban kell kezelni, és a megmaradó Xeomint hígított nátrium-hidroxid oldattal (0,1 N NaOH) kell inaktiválni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

EGY 1 INJEKCIÓS ÜVEGET TARTALMAZÓ DOBOZ, HA 6 INJEKCIÓS ÜVEGET TARTALMAZÓ KLINIKAI CSOMAG RÉSZE

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Xeomin 100 LD₅₀ egység por oldatos injekcióhoz
Clostridium botulinum A típusú (150 kD) neurotoxin, komplexképző fehérjék nélkül

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg 100 LD₅₀ egység Clostridium botulinum A típusú (150 kD) neurotoxint tartalmaz, komplexképző fehérjék nélkül.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Humán albumin, szacharóz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intramuskuláris alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható: HH/ÉÉÉÉ

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Feloldást követően: a gyógyszerkészítmény maximum 24 óráig tárolható 2°C és 8°C között.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A biztonságos ártalmatlanítás érdekében a fel nem használt injekciós üvegek tartalmát oldja fel kis mennyiségű vízben és magas nyomáson sterilizálja. Minden használt injekciós üveget, fecskendőt, kicseppent készítményt, stb. autoklávban kell kezelni, és a megmaradó Xeomint hígított nátrium-hidroxid oldattal (0,1 N NaOH) kell inaktiválni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TÖBB EGYSÉGET TARTALMAZÓ DOBOZ 2, 3, 6 INJEKCIÓS ÜVEGGEL

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Xeomin 100 LD₅₀ egység por oldatos injekcióhoz
Clostridium botulinum A típusú (150 kD) neurotoxin, komplexképző fehérjék nélkül

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg 100 LD₅₀ egység Clostridium botulinum A típusú (150 kD) neurotoxint tartalmaz, komplexképző fehérjék nélkül.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Humán albumin, szacharóz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz
2 injekciós üveg
3 injekciós üveg
6 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intramuskuláris alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható: HH/ÉÉÉÉ

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Feloldást követően: a gyógyszerkészítmény maximum 24 óráig tárolható 2°C és 8°C között.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A biztonságos ártalmatlanítás érdekében a fel nem használt injekciós üvegek tartalmát oldja fel kis mennyiségű vízben és magas nyomáson sterilizálja. Minden használt injekciós üveget, fecskendőt, kicseppent készítményt, stb. autoklávban kell kezelni, és a megmaradó Xeomint hígított nátrium-hidroxid oldattal (0,1 N NaOH) kell inaktiválni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

6 INJEKCIÓS ÜVEGET TARTALMAZÓ KLINIKAI CSOMAG DOBOZA

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Xeomin 100 LD₅₀ egység, por oldatos injekcióhoz
Clostridium botulinum A típusú (150 kD) neurotoxin, komplexképző fehérjék nélkül

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg 100 LD₅₀ egység Clostridium botulinum A típusú (150 kD) neurotoxint tartalmaz, komplexképző fehérjék nélkül.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Humán albumin, szacharóz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz
6 injekciós üveg
Klinikai csomag. Csak kórházi használatra.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intramuszkuláris alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható: HH/ÉÉÉÉ

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Feloldást követően: a gyógyszerkészítmény maximum 24 óráig tárolható 2°C és 8°C között.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A biztonságos ártalmatlanítás érdekében a fel nem használt injekciós üvegek tartalmát oldja fel kis mennyiségű vízben és magas nyomáson sterilizálja. Minden használt injekciós üveget, fecskendőt, kicseppent készítményt, stb. autoklávban kell kezelni, és a megmaradó Xeomint hígított nátrium-hidroxid oldattal (0,1 N NaOH) kell inaktiválni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Xeomin 100 LD₅₀ egység por oldatos injekcióhoz
Clostridium botulinum A típusú (150 kD) neurotoxin, komplexképző fehérjék nélkül

Intramuszkuláris alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható: HH/ÉÉÉÉ

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 LD₅₀ egység

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Xeomin 100 LD₅₀ egység por oldatos injekcióhoz

Clostridium botulinum A típusú (150 kD) neurotoxin, komplexképző fehérjék nélkül

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos személyesen Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Xeomin és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Xeomin alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Xeomint?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Xeomint tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A XEOMIN ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Xeomin egy gyógyszer, mely ellazítja a vázizmokat.

A Xeomin a következő betegségek kezelésére használt felnőttekben:

- a szemhéj görcse (blefarospasmus)
- nyakferdeség (spasztikus tortikollisz)

2. Tudnivalók a Xeomin alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Xeomint:

- ha allergiás (túlérzékeny) az A típusú botulinum neurotoxinra vagy a Xeomin egyéb összetevőjére (lásd 6. pont, "További információk").
- ha az izomműködés általános zavarában szenved (mint pl. a miaszténia grávisz vagy a Lambert-Eaton szindróma nevű izomgyengeségek).
- ha az injekció beadási helyén fertőzés lépett fel.

A Xeomin fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Tájékoztassa orvosát:

- ha bármilyen típusú vérzési rendellenességben szenved.
- ha olyan készítményeket kap, melyek megakadályozzák a vér alvadását (antikoaguláns terápia).
- ha annak az izomnak, ahová az injekciót kapni fogja, a kifejezett gyengeségében szenved, vagy az izom tömege csökkent.
- ha az amiotrófiás laterálszklerózis nevű betegségben szenved. Ez a betegség az izomszövet sorvadásához vezet.

- ha bármely olyan betegségben szenved, mely megzavarja az idegek és a vázizmok közötti kölcsönhatást (perifériás neuromuszkuláris működészavar).
- ha nyelési nehézségei vannak vagy voltak.

A Xeomin injekciók ismételt alkalmazása esetén a termék terápiás hatása változó lehet. A hatás csökkenésének vagy növekedésének lehetséges okai:

- az orvos által alkalmazott eltérő feloldási technika,
- eltérő kezelési időintervallumok,
- más izomba adott injekció,
- a Xeomin hatóanyagának kismértékben eltérő hatásossága,
- a kezelés során kialakuló válasziány/terápiás kudarc.

Ha hosszabb ideig inaktív volt, a Xeomin injekció után csak fokozatosan álljon át aktívabb életmódra.

Ha nyelési nehézségei, beszéd- vagy légzési zavarai lépnek fel, kérjen sürgősségi orvosi ellátást, vagy kérje meg egy rokonát, hogy tegye meg Ön helyett (lásd 4. rész).

A Xeomin alkalmazását még nem vizsgálták gyermekek és serdülők esetében, ezért ebben a korcsoportban használata nem javasolt.

Szemhéjgörcs (blefarospasmus)

Kérjük, tájékoztassa orvosát a kezelés előtt, ha:

- szemműtéten esett át. Orvosa további óvintézkedéseket fog tenni.
- fennáll a kockázata, hogy Önnél a zártzugú glaukóma nevű betegség fejlődik ki. Ez a betegség a belső szemnyomás növekedését okozza, és a látóideg károsodásához vezethet. Orvosa tudni fogja, hogy fennáll-e Önnél ennek a betegségnek a kockázata.

A kezelés során a szemhéj lágy szöveteiben kis, pontszerű bevézések alakulhatnak ki. Orvosa az injekció helyén közvetlenül a beadás után alkalmazott enyhe nyomással csökkentheti ennek előfordulását.

A Xeomin injekciónak a szemhéjba történő beadása után csökkenhet a pislogás gyakorisága. Ez a szem átlátszó első felszíne (a szaruhártya) túl hosszú expozícióját okozhatja. Ez az expozíció a felszín sérülését és gyulladást (szaruhártyafekély) okozhat. Ez nagyobb valószínűséggel fordul elő, ha az arcidegek megbetegedésében szenved.

Nyakferdeség (spasztikus tortikollisz)

Az injekció beadása után az enyhétől a súlyosig terjedő nyelési nehézségek léphetnek fel Önnél. Ez légzési problémákhoz vezethet és megnő a szilárd és/vagy folyékony anyagok légutakba jutásának kockázata. A tüdejébe került idegen anyagok gyulladást vagy fertőzést okozhatnak (tüdőgyulladás). Szükség esetén orvosa speciális kezelésben részesíti (pl. mesterséges táplálás).

A nyelési nehézségek az injekció beadását követően akár két-három hétig is tarthatnak, és egy beteg esetében öt hónapig tartó eset ismeretes.

Egyéb gyógyszerek szedése

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

A Xeomin hatását elméletileg fokozhatják az alábbi szerek:

- aminoglikozid antibiotikumok,
- az ideg és az izom közötti ingerületátvitelt befolyásoló (gátló) gyógyszerkészítmények, mint pl. a tubokurarin-típusú izomrelaxánsok, melyek ellazítják az izmokat.

Ezért a Xeomin aminoglikozidokkal vagy spektinomocinnel történő együttes alkalmazása elővigyázatosságot igényel. Ez az izmokat gyengítő/lazító gyógyszerkészítményekre is érvényes. Orvosa csökkentheti a relaxáns kezdeti dózist, vagy intermedier (közepes hatásidejű) gyógyszerkészítmény alkalmazása mellett dönthet a hosszan ható készítmény helyett.

A Xeomin hatását elméletileg gyengíthetik az alábbi szerek:

- bizonyos malária elleni / reuma ellenes gyógyszerkészítmények (4-amino-kinolinok).

Terhesség és szoptatás

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdené szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha Ön terhes, a Xeomin nem alkalmazható, kivéve, ha orvosa úgy dönt, hogy egyértelmű szükség van rá, és hogy a várható előny indokolja a kockázatot.

Nem ismert, hogy a Xeomin hatóanyaga kiválasztódik-e az anyatejbe. Ezért szoptatás alatt nem javasolt a Xeomin alkalmazása.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Kezelt betegségének természetéből adódóan csökkenhetnek a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességei. A Xeomin egyes terápiás és/vagy mellékhatásai szintén befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket. Ezért kerülnie kell a gépjárművezetést és a gépek üzemeltetését, amíg teljesen vissza nem nyeri ezeket a készségeit.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A XEOMINT?

A Xeomint csak a botulinum toxin alkalmazásában tapasztalattal rendelkező orvosok alkalmazhatják.

A feloldott Xeomint az izomba adott injekció formájában kell alkalmazni.

Az optimális adagolást és a kezelt izmon alkalmazandó injekciós helyek számát orvosa egyénileg, az Ön számára állapítja meg. Orvosa értékeli a Xeomin kezdeti kezelésének eredményeit, és ennek alapján módosíthatja az adagolást, amíg a kívánt terápiás hatást el nem éri.

Jelezze orvosának, ha úgy érzi, hogy a Xeomin hatása túlságosan erős, vagy túl gyenge. Ha nem észlelhető terápiás hatás, mérlegelni kell alternatív kezelések alkalmazását.

Az A típusú Botulinum toxin készítményekkel végzett kezelést követően szervezete antitesteket kezdhet termelni. Az antitestek csökkenthetik a készítmény terápiás hatásosságát.

Szemhéjgörcs (blefarospasmus)

A kezelés hatása először általában az injekció beadását követő négy napon belül jelentkezik. Az egyes kezelések hatása körülbelül 3-4 hónapig tart, ez a hatás azonban jelentősen hosszabb vagy rövidebb lehet. A kezelés szükség esetén megismételhető.

Három hónapnál sűrűbben alkalmazott kezelések általában nem vezetnek további javuláshoz.

Nyakferdeség (spasztikus tortikollisz)

A kezelés hatása először általában az injekció beadását követő hét napon belül jelentkezik. Az egyes kezelések hatása körülbelül 3-4 hónapig tart, ez a hatás azonban jelentősen hosszabb vagy rövidebb lehet. Az egyes kezelések között legalább 10 hét időtartamnak kell eltelnie.

Ha a szükségesnél több Xeomint alkalmaztak

A túladagolás tünetei

A túladagolás tünetei nem nyilvánulnak meg az injekció beadását követően azonnal. Ilyen tünetek lehetnek az általános gyengeség, a szemhéj lecsukódása, a kettőslátás, a nyelés és a beszéd nehézsége, valamint a tüdőgyulladás.

Intézkedések túladagolás esetén

Ha a túladagolás tünetei érzi, kérjen sürgősségi orvosi ellátást, vagy kérje meg egy rokonát, hogy tegye meg Ön helyett, és kérje kórházi kezelését. Több napos orvosi felügyeletre és légzéstámogatásra lehet szüksége.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Xeomin is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Mellékhatások előfordulhatnak a rossz helyre beadott Xeomin következtében, mely a szomszédos izomcsoportok időleges bénulását okozhatja. A nagy adagok kiválthatják az injekció beadásától távolabb elhelyezkedő izmok bénulását. A mellékhatások általában a kezelés első hetében jelentkeznek és átmeneti jellegűek. A mellékhatások korlátozódhatnak az injekció beadási helyének környékére (pl. lokális fájdalom, a beadás helyén fellépő érzékenység vagy vérzés).

Ha nyelési nehézségei, beszéd- vagy légzési zavarai lépnek fel, azonnal kérjen sürgősségi orvosi ellátást, vagy kérje meg egy rokonát, hogy tegye meg Ön helyett.

Mint minden gyógyszerkészítmény esetében, a Xeomin alkalmazása során is felléphet allergiás reakció. Allergiás reakció a következő tünetek bármelyikét kiválthatja:

- légzési nehézség,
- a kéz, láb, boka, arc, ajak, száj vagy torok duzzanata.

Ha az alábbiak közül bármelyik tünetet észleli magán, azonnal értesítse orvosát, vagy jelentkezzen a legközelebbi kórházi baleseti osztályán:

A mellékhatásokat az alábbi előfordulási valószínűségek és hozzájuk tartozó gyakoriságok alapján osztályozzák:

<i>nagyon gyakori</i>	10 betegből több, mint 1 esetében
<i>gyakori</i>	kevesebb, mint 10 betegből 1, de több, mint 100 betegből 1 esetben
<i>nem gyakori</i>	kevesebb, mint 100 betegből 1, de több, mint 1 000 betegből 1 esetben
<i>ritka</i>	kevesebb, mint 1000 betegből 1, de több, mint 10 000 betegből 1 esetben
<i>nagyon ritka</i>	10 000 betegből kevesebb, mint 1 esetében, beleértve az egyedi eseteket is

Szemhéjgörcs (blefarospasmus)

Az alábbi mellékhatásokról számoltak be a Xeomin alkalmazásával összefüggésben:

Gyakori: a szemhéj lecsukódása (ptózis), száraz szem.

Nem gyakori: izomgyengeség, zsibbadás (paresztézia), fejfájás, kötőhártya-gyulladás, szájszárazság, bőrkiütés, közvetetten okozott sérülés.

Továbbá, a hagyományos A típusú Botulinum toxint tartalmazó, a Xeomin klinikai vizsgálata során alkalmazott összehasonlító készítménnyel összefüggésben az alábbi mellékhatások ismertek. Lehetséges, hogy ezek a mellékhatások is előfordulnak a Xeomin alkalmazása során.

Gyakori: a szaruhártya gyulladásának egy speciális formája (keratitisz punktata szuperficiális), a beteg nem képes becsukni a szemét (lagofthalmusz), szem irritáció, fényérzékenység (fotofóbia), könnyezés.

Nem gyakori: arcbénulás, arcizmok gyengesége, szaruhártya-gyulladás, a szemhéj kifordulása (ektrópium), kettőslátás, a szemhéj befordulása (entrópium), látászavar, homályos látás, szédülés, gyulladással járó bőrreakció (dermatitisz), fáradtság.

Ritka: a szemhéj duzzanata

Nagyon ritka: a látóideg betegsége, mely általában a szemnyomás fokozódásával jár (zártzugú glaukóma), szaruhártya-fekély.

Nyakferdeség (spasztikus tortikollisz)

Az alábbi mellékhatásokról számoltak be a Xeomin alkalmazásával összefüggésben:

Gyakori: nyelési nehézségek (diszfágia), izomgyengeség, hátfájás.

Nem gyakori: beszédzavarok (diszfónia), gyengeség (aszténia), izomfájdalom (mialgia), fejfájás, remegés, szemfájás, hasmenés, szájszárazság, hányás, vastagbélgyulladás, bőrkiütés, bőrpír (eritéma), bőrviszketés (pruritusz), fokozott izzadás, csontfájdalom, az injekció beadásának helyén fellépő gyulladás, az injekció beadásának helyén fellépő érzékenység.

Továbbá, a hagyományos A típusú Botulinum toxint tartalmazó, a Xeomin klinikai vizsgálata során alkalmazott összehasonlító készítménnyel összefüggésben az alábbi mellékhatások ismertek. Lehetséges, hogy ezek a mellékhatások is előfordulnak a Xeomin alkalmazása során.

Nagyon gyakori: fájdalom, lokális gyengeség.

Gyakori: általános gyengeség, influenza-szerű tünetek, rossz közérzet, szédülés, zsibbadás, álmoság (aluszékonyosság), ornyálkahártya-gyulladás (rinitisz), felső légúti fertőzés, hányinger, szájszárazság, sebek a bőrön, izommerevség, fokozott izomtónus (hipertónia).

Nem gyakori: légzési nehézségek (diszpnoé), kettőslátás, a szemhéj lecsukódása (ptózis), a hang megváltozása, láz.

A nyakferdeség kezelése változó súlyosságú nyelési nehézségeket okozhat. Ennek következtében kialakulhat idegen anyagok belégzésének a veszélye is, mely orvosi beavatkozást igényelhet. A nyelési nehézségek az injekció beadását követően akár két-három hétig is tarthatnak, de egy esetben öt hónapig tartó nyelési nehézségről is beszámoltak. A nyelési nehézségek kialakulása a jelek szerint dózisfüggő. Az A típusú Botulinum toxinnal végzett klinikai vizsgálatok során arról számoltak be, hogy alacsony dózisos alkalmazása esetén ritkábban alakultak ki nyelési nehézségek.

Általános szempontok

Az alábbi általános információ A típusú Botulinum toxint tartalmazó hagyományos gyógyszerkészítményekről szóló publikációkon alapul.

Nagyon ritkán a toxin terjedésével összefüggő, a beadás helyétől távol jelentkező mellékhatásokról számoltak be (túlzott izomgyengeség, nyelési nehézség, idegen anyagok belégzése okozta tüdőfertőzés vagy –gyulladás (aspirációs tüdőgyulladás), néhány esetben halálos kimenetellel).

Ritkán beszámoltak a szív- és érrendszerrel kapcsolatos mellékhatásokról, mint pl. szabálytalan szívverésről (arritmia) és szívinfarktusról, melyek bizonyos esetekben végzetes kimenetelűek voltak. Nem tisztázott, hogy ezeket a haláleseteket a hagyományos A típusú Botulinum toxin gyógyszerkészítmények váltották-e ki, vagy egy fennálló szív-érrendszeri betegség okozta-e őket.

Ritka esetekben az A típusú Botulinum toxin komplexet tartalmazó hagyományos készítmények injekció formájában történő alkalmazását követően súlyos allergiás (anafilaxiás) reakciókról is beszámoltak.

Perifériás idegbántalomról számoltak be egy férfi beteg esetében, aki 11 hetes időtartam alatt négy injekciósorozatot kapott hagyományos, A típusú botulinum toxin komplexet tartalmazó gyógyszerkészítményből (a nyak és hát izomgörcse, valamint súlyos fájdalom kezelésére).

Egy női beteg esetében a kart érintő idegsérülés (kari plexopátia) alakult ki két nappal a nyakferdeség kezelésére alkalmazott A típusú Botulinum toxint tartalmazó hagyományos gyógyszerkészítmény injekciós alkalmazása után. Az idegsérülés gyógyulása öt hónapig tartott.

Beszámoltak különböző típusú bőrkiütések (eritéma multiforme, csalánkiütés, pikkelysömör-típusú bőrkiütés), viszketés és allergiás reakciók előfordulásáról A típusú Botulinum toxin komplexet tartalmazó hagyományos gyógyszerkészítmények alkalmazása során, a tünetek és a kezelés közötti ok-okozati összefüggés azonban nem tisztázott.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A XEOMINT TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza a Xeomint. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Felbontatlan injekciós üveg: Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Elkészített oldat: Hűtőszekrényben tárolandó (2 – 8 °C).

Alkalmazás előtt orvosa fiziológiás sóoldatban feloldja a gyógyszert. A feloldott gyógyszer legfeljebb 24 órán át tárolható 2-8°C között. A gyógyszerkészítményt azonban azonnal fel kell használni.

Orvosa nem használhatja a Xeomint, ha az utasítások szerint elkészített oldat zavaros, csapadékot vagy szilárd részecskéket tartalmaz.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Xeomin

- A készítmény hatóanyaga a Clostridium botulinum A típusú (150 kD) neurotoxin, komplexképző fehérjék nélkül.

1 injekciós üveg 100 LD₅₀ egység Clostridium botulinum A típusú (150 kD) neurotoxint tartalmaz, komplexképző fehérjék nélkül. Egy LD₅₀ egység a meghatározott körülmények között, intraperitoneálisan (hashártyába adva) egerbe fecskendezett feloldott termék közepes

halálos dózisának (LD₅₀) felel meg. Az LD₅₀ teszt különbségei miatt ez az egység a Xeominra specifikus és nem alkalmazható egyéb botulinum toxin készítményekre.

- Egyéb összetevők: humán albumin, szacharóz.

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Xeomin oldatos injekcióhoz való por formájában kerül forgalomba. A por fehér színű. A feloldott Xeomin átlátszó, színtelen, szilárd részecskéktől mentes oldat.

1 (egy egységes kiszerezés), 2, 3 vagy 6 injekciós üveget (több egységes kiszerezések) tartalmazó csomagok.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Xeomin adag kisebb vagy nagyobb térfogat beadásával csökkenthető vagy növelhető. Minél kisebb az injektált térfogat, annál kisebb nyomást érez a beteg, és annál kevésbé terjed szét az A típusú botulinum neurotoxin az injekciózott izomba. Ha kis izomcsoportokba injektálja a gyógyszerkészítményt, ily módon csökkenthető a szomszédos izmokra gyakorolt hatás.

A Xeomint használat előtt steril, tartósítószerrel nem tartalmazó, 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldattal kell feloldani.

Javasolt az injekciós üveg tartalmának feloldását és a fecskendő előkészítését műanyagbevonatú papírkendő fölött végezni, hogy az esetleg lecsöppenő gyógyszerkészítményt felfogja. Szívja fel az oldószer megfelelő térfogatát (lásd az oldószer táblázatot) egy fecskendőbe. A gumidugó érintett felületét a tű beszúrása előtt törölje le alkohollal (70%). Az oldószerrel finoman fecskendezze be az injekciós üvegbe. Ha a vákuum nem szívja be az oldószerrel az üvegbe, dobja el az injekciós üveget. A feloldott Xeomin átlátszó, színtelen, szilárd részecskéktől mentes oldat.

A javasolt hígításokat az alábbi táblázat foglalja össze:

Hozzáadott oldószer (9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid)	A kész oldat egység / 0,1 ml-ben kifejezett koncentrációja
---	---

injekciós oldat)	
0,5 ml	20,0 E
1,0 ml	10,0 E
2,0 ml	5,0 E
4,0 ml	2,5 E
8,0 ml	1,25 E

A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Minden 24 óránál tovább tárolt injekciós oldatot, valamint minden, fel nem használt injekciós oldatot meg kell semmisíteni.

A biztonságos ártalmatlanítás érdekében minden fel nem használt injekciós üveg tartalmát kis mennyiségű vízben fel kell oldani és magas nyomás alatt sterilizálni. Minden használt injekciós üveget, fecskendőt, kicseppent készítményt, stb. nagy nyomás alatt sterilizálni kell, és a megmaradó Xeomint hígított nátrium-hidroxid oldattal (0,1 N NaOH) kell inaktiválni.