

## **I. PIELIKUMS**

**ZĀĻU NOSAUKUMI, ZĀĻU FORMA(S), STIPRUMS(-I),  
LIETOŠANAS VEIDS(-I), PIETEIKUMA IESNIEDZĒJS(-I) UN REĢISTRĀCIJAS  
APLIECĪBAS(-U) ĪPAŠNIEKS(-I) DALĪBVALSTĪS**

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības ipašnieks</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u>	<u>Piešķirtais</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>	<u>Saturs (koncentrācija)</u>
Dānija	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Vācija		Xeomin	100 LD <sub>50</sub> vienības	pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai	intramuskulārai lietošanai	
Vācija	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Vācija		Xeomin	100 LD <sub>50</sub> vienības	pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai	intramuskulārai lietošanai	
Zviedrija	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Vācija		Xeomin	100 LD <sub>50</sub> vienības	pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai	intramuskulārai lietošanai	
Anglija		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Vācija	Xeomin	100 LD <sub>50</sub> vienības	pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai	intramuskulārai lietošanai	
Austrija		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Vācija	Xeomin	100 LD <sub>50</sub> vienības	pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai	intramuskulārai lietošanai	
Francija		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Vācija	Xeomin	100 LD <sub>50</sub> vienības	pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai	intramuskulārai lietošanai	
Itālija		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Vācija	Xeomin	100 LD <sub>50</sub> vienības	pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai	intramuskulārai lietošanai	
Luksemburga		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Vācija	Xeomin	100 LD <sub>50</sub> vienības	pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai	intramuskulārai lietošanai	
Norvēģija		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Vācija	Xeomin	100 LD <sub>50</sub> vienības	pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai	intramuskulārai lietošanai	
Polija		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main	Xeomin	100 LD <sub>50</sub> vienības	pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai	intramuskulārai lietošanai	

Portugāle	Vācija Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main	Xeomin	100 LD <sub>50</sub> vienības	pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai	intramuskulārai lietošanai
Somija	Vācija Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main	Xeomin	100 LD <sub>50</sub> vienības	pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai	intramuskulārai lietošanai
Spānija	Vācija Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main	Xeomin	100 LD <sub>50</sub> vienības	pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai	intramuskulārai lietošanai

## **II PIELIKUMS**

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA(-TU), ETIĶEŠU UN LIETOŠANAS PAMĀCĪBAS IZMAIŅĀM, KO IESNIEGUSI EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRA (EMA)**

## ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

### XEOMIN ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS (skatīt I pielikumu)

#### - Kvalitātes jautājumi

No kvalitātes viedokļa Xeomin ir augstas tīrības un atšķiras no zāļu vielas, ko satur Botox® un Dysport®, ar to, ka tas ir brīvs no kompleksa veidotājiem proteīniem (hemaglutinīniem).

Savstarpējās atzīšanas procedūrā nebija domstarpību par kvalitātes jautājumiem.

#### - Efektivitātes jautājumi

Klīnisko izmēģinājumu programma bija izveidota no 5 klīniskajiem pētījumiem, kas uzskaitīti šajā tabulā:

1. tabula

Klīnisko pētījumu uzskaites tabula

Pētījumu valstis	Fāze, populācija un plāns	Pētāmās zāles	Primārais beigu punkts
<b>PABEIGTIE PĒTĪJUMI</b>			
BTC-9901 Vācija	1. fāze 14 brīvprātīgie, veseli vīrieši Atklāts, iekšēja salīdzināšana	4 V Xeomin un Botox intramuskulāri	CMAP maksimālās amplitūdas izmaiņas
MRZ-0113 Vācija	1b. fāze 32 brīvprātīgie, veseli vīrieši Dubultmaskēts, iekšēja salīdzināšana, pētīt devas-atbildes profilu, difūziju sistēmā un efekta ilgumu	2, 4, 16 vai 32 V Xeomin vai Botox intramuskulāri	CMAP samazināšanās 4. nedēļā Apsekošana līdz 52 nedēļām
BTC-9801 Vācija	2. fāzes devu rindas pētījums 53 pacienti ar rotācijas kakla distoniju, atklāts, nejaušināts pētījums ar aktīvām salīdzināšanas zālēm	Xeomin: 10/20 V, 20/40 V, 30/60 V Botox: 30/60 V intramuskulāri	Izmaiņas CMAP maksimālajā amplitūdā pēc 2 nedēļām
MRZ-0013 Eiropa un Izraēla	3. fāze 466 pacienti ar kakla distoniju, dubultmaskēts, nejaušināts, ar aktīvu kontroli (Botox), paralēls pētījums	70 – 300 V Xeomin un Botox intramuskulāri	Izmaiņas TWSTRS – smaguma punktus pēc 4 nedēļām
MRZ-0003 Eiropa un Izraēla	3. fāze 304 pacienti ar blefarospazmu, dubultmaskēts, nejaušināts, ar aktīvu kontroli (Botox), paralēls pētījums	Līdz 70 V Xeomin un Botox intramuskulāri	Izmaiņas JRS summā pēc 3 nedēļām

TWSTRS: Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale  
(Toronto Rietumu spazmatiskā greizā kakla vērtēšanas skala)

JRS: Jankovic Rating Scale (Jankovica vērtēšanas skala)

EDB: Extensor digitorum brevis

CMAP: Compound muscle action potential (Saliktais muskuļu darbības potenciāls)

V: Vienības

Iesnigtā klīnisko pētījumu programma sastāvēja no:

- Diviem I fāzes pētījumiem MRZ/BTC-9901 un MRZ/BTC-0113, no kuriem pēdējais tika veikts pēc III fāzes pētījumu pabeigšanas
- Viena II fāzes pētījuma (MRZ/BTC-9801)
- Diviem III fāzes pētījumiem (viens pētījums par katru no paredzētajām indikācijām, attiecīgi, spazmatisks greizais kakls (MRZ/BTC-0013) un blefarospazms (MRZ/BTC-0003)).

Papildus tam, pašlaik turpinās trīs Xeomin klīniskie pētījumi:

- Augšējās ekstremitātes spazmu pētījumā (MRZ 0410) 144 pacienti ir iekļauti otrajā injekciju ciklā, kurā ievada līdz 400 vienību lielas Xeomin devas.
- Kakla distonijas pētījumā (MRZ 0408) 31 pacients ir iekļauts otrajā injekciju ciklā, kurā ievada līdz 240 vienību lielas Xeomin devas.
- Blefarospazma pētījumā (MRZ 0433) viens pacients ir iekļauts otrajā injekciju ciklā.

## Devas

Pieteicējs iesniedza trīs neklīniskus, divus I fāzes, vienu II fāzes un vienu III fāzes pētījumu, lai parādītu, ka ir noteikta droša Xeomin deva.

- Neklīniskie dati

Neklīniskajos pētījumos Xeomin farmakoloģiskais efekts (t.i., paralītiskās darbības pakāpe, ietekme uz kustīgumu, ietekme uz paralīzi laika gaitā, darbības ilgums) tika salīdzināts ar Botox:

- Xeomin un Botox paralītiskā aktivitāte tika novērtēta ar peles reģionālās paralīzes testu pēc 3 atkārtotām intramuskulārām injekcijām ar 6 un 13 nedēļu intervālu devā līdz Xeomin un Botox 0,64 letālo devu vienībām (LDV) vienam dzīvniekam (apmēram 32 LDV/kg).
- Xeomin un Botox ietekme uz kustīgumu (statiskas un aktīvas kustības) devās līdz 68 LDV/kg tika novērtēta, veicot akūtas intravenozas toksicitātes pētījumu ar pelēm.
- Xeomin un Botox paralītiskā aktivitāte tika analizēta ar elektromiogrāfiju (EMG) in vivo pēc vienas 16 LDV/kg lielas intramuskulāras injekcijas kreisajā gluteus medius muskulī pērtiķu tēviņiem.

Neklīniskie dati skaidri parādīja, ka vienas Xeomin vienības potence ir ekvivalenta vienas Botox vienības potencei. Abās dzīvnieku sugās tika parādīta skaidra efekta atkarība no devas. Pamatojoties uz šiem rezultātiem, var secināt, ka Xeomin un Botox farmakoloģiskais efekts dzīvniekos ir gandrīz salīdzināms.

- Klīniskie dati

Abi I fāzes pētījumi parādīja, ka EMG mērījumos vienādas Xeomin devas ir tikpat efektīvas kā Botox; tika skaidri parādīts, ka Xeomin un Botox paralītiskie efekti pieaug, palielinot devu, līdzīga tendence tika novērota II fāzes pētījumā.

II fāzes devas atrašanās pētījumā pacientiem ar rotācijas kakla distoniju tika salīdzinātas triju Xeomin devu (10, 20 un 30 V) efektivitāte ar optimālo Botox devu (30 V).

Primārais efektivitātes rādītājs bija distoniskā sternocleidomastoideus muskuļa visbūtiskākā (t.i., ar vislielāko amplitūdu) virsmas elektromiogrāfijas (EMG) līmeņa samazināšanās attiecībā pret sākumstāvokli maksimālas apzinātas aktivācijas laikā 14 dienas pēc injekcijas. Pētījums bija nesekmīgs attiecībā uz Xeomin optimālās terapeitiskās devas noteikšanu spazmatiskā greizā kakla ārstēšanā, jo netika novērotas statistiski nozīmīgas ārstēšanas atšķirības (kopumā vai salīdzinot pa pāriem), bet varēja konstatēt līdzīgu Xeomin un Botox efektivitāti EMG mērījumos. Tomēr, vidējās izmaiņas sternocleidomastoideus muskuļa virsmas EMG līmenī, kas uzskatāms par objektīvu parametru, parādīja skaidru tendenci atkarībai no Xeomin devas.

Ņemot vērā datus no neklīniskiem pētījumiem, agrīnā I fāzes pētījuma un tā slēdzienus, kā arī II fāzes pētījuma, lai gan no tā var izdarīt ierobežotus slēdzienus, Xeomin deva abiem III fāzes pētījumiem balstījās uz vispārārtzītās Botox devas. Šī pieeja ir uzskatāma par pieņemamu. Zinātnisko konsultāciju procedūras gaitā 2000. gadā EMEA neprasīja vai neieteica veikt tālākus II fāzes pētījumus pirms III fāzes pētījumu veikšanas.

Pieteicējs iesniedza efektivitātes datus no spazmatiskā greizā kakla III fāzes pētījuma. Šis pētījums parādīja, ka Xeomin (devā 7-300 V) neatpaliek no Botox (70-300 V). Spazmatiskā greizā kakla III fāzes pētījumā tika parādīta līdzīga devas un reakcijas efektivitātes sakarība pēc vienas Xeomin un Botox injekcijas.

Kopā ņemot, dati no neklīniskās un klīniskās attīstības programmas, kas tika izveidota ar zinātnisko konsultāciju palīdzību, deva pietiekamus pierādījumus tam, ka pēc efektivitātes un nekaitīguma var secināt par Xeomin un Botox devu attiecību 1:1, un tās devas pieņemšana, kas tika noteikta Botox gadījumā, ir pietiekami pamatota. Uz šāda fona tālāka plaša devu salīdzināšanas programma nebūtu attaisnojama no ētiskā viedokļa.

- Nekaitīguma dati

Turpmākajā tabulā ir doti dati par blakusparādībām II fāzes pētījumā un III fāzes distonijas pētījumā:

	II fāzes kakla distonijas pētījums (ITT) (BTC-9801)					III fāzes kakla distonijas pētījums (ITT) (MRZ 0013)	
	Xeomin 10/20 V	Xeomin 20/40 V	Xeomin 30/60 V	Botox 30/60 V	Xeomin kopā	Botox	Xeomin
Kopējais subjektu skaits	14	13	14	12	41	232	231
Subjekti ar BP	5 (35,7%)	5 (38,5%)	2 (14,3%)	6 (50,0%)	12 (29,3%)	57 (24,6%)	65 (28,1%)

Sakarā ar ļoti zemu pacientu skaitu katrā grupā, šī II fāzes pētījuma rezultāti netika uzskatīti par derīgiem no nekaitīguma viedokļa. Jāatzīmē, ka dažas blakusparādības ir novērotas tikai tiem pacientiem, kas saņēma Xeomin, piemēram, disfāģija (novērota vienam pacientam katrā Xeomin grupā, bet nav novērota Botox grupā). Papildus, divas blakusparādības novērtētas kā saistītas ar pētāmām zālēm, turpretim neviena no tām nav novērota Botox grupā. Divas ar Xeomin saistītās blakusparādības tika novērotas vienam un tam pašam pacientam, kas bija saņēmis 30/60 vienības (viena – sāpes injekcijas vietā, otra – disfāģija).

Fakts, ka III fāzes pētījumos bija iesaistīti pacienti, kas pirms tam bija ārstēti ar Botox, ir adekvāti atspoguļots zāļu aprakstā, kas tagad norāda, ka ‘pieredze ar agrāk neārstētiem pacientiem ir ierobežota’.

Datu trūkums par atkārtotu ievadīšanu un vajadzība pēc imunogenitātes datiem

Neklīniskie dati

Ar trušiem ir veikti divi neklīniski pētījumi, LPT10929 un LPT12444, kuros atkārtoti, ar ļoti īsiem starplaikiem starp injekcijām, ievadīja augstu Xeomin devu (25 LDV/dzīvniekam pētījumā LPT10929 un 16-40 LDV/dzīvniekam pētījumā LPT12444):

- LPT10929 gadījumā, 12. pētījuma nedēļā, divas nedēļas pēc pēdējās ievadīšanas, 4 no 8 izdzīvojušiem ar Botox ārstētajiem trušiem tika atrastas A tipa botulīna neirotoksīnu neitralizējošas antivielas, bet tās netika atrastas nevienā no 10 izdzīvojušiem trušiem, kas bija ārstēti ar Xeomin.

- LPT12444 gadījumā, 36. nedēļā, trīs nedēļas pēc pēdējās injekcijas, ELISA tests (kas norāda uz antivielu klātbūtni pret A tipa botulīna neirotoksīnu) atklāja, ka septiņiem no 20 ar Botox ārstētajiem trušiem ir pozitīva reakcija, un četri no šiem trušiem uzrādīja A tipa botulīna neirotoksīnu neitralizējošu aktivitāti hemidiafragmas testā (HDA tests parāda vai antivielas ir vai nav neitralizējošas). Pretstatā, ELISA tests bija pozitīvs vienam ar Xeomin ārstētam dzīvniekam, bet ar HDA testu netika konstatēta neitralizējoša aktivitāte.

Neklīniskajā pētījumā Xeomin nebija vairāk vai mazāk imunogēns kā Botox pat tādās devās, kas skaidri pārsniedza cilvēkiem ieteicamo devu.

Klīniskie dati

Botox un Xeomin ir dažādas zāļu vielas, kas atšķiras ar klostrīdiju olbaltumvielu saturu, lai gan abas satur to pašu 150 kDa neirotoksīnu, kas ir īstenā aktīvā viela. Olbaltumvielu, t.i., 150 kDa neirotoksīna un neaktīvo kompleksējošo olbaltumvielu, saturs Botox ir 5 ng/100 V, un tās pēc ievadīšanas ātri disociē par neirotoksīnu un kompleksējošām olbaltumvielām. Olbaltumvielu saturs Xeomin ir tikai 0,6 ng/100 V, jo tās satur tikai 150 kDa neirotoksīnu, kas ir brīvs no kompleksējošām olbaltumvielām. Spriežot pēc šiem faktiem, ir neticams, ka Xeomin injekcija varētu radīt biežākas sekundārās terapeitiskās neveiksmes nekā Botox.

Xeomin tika izveidotas ar mērķi samazināt neitralizējošo antivielu veidošanās risku, kas var novest pie sekundārās terapijas neveiksmes. Ir norādīts uz publikācijām par klīniskiem pētījumiem (Jankovic et al, 20031, 20062, Barnes et al, 20053), lai atbalstītu hipotēzi, ka antivielu daudzums korelē ar klostrīdiju proteīna slodzi, tāpēc pacientiem, kurus ārstē ar Xeomin, var būt mazāks sekundāro neveiksmju risks.

<sup>1</sup> 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.

2003. gadā Jankovic salīdzināja 130 kakla distonijas pacientus, kas bija ārstēti ar Botox: 42 tikai ar sākotnējām zālēm (25 ng proteīna/100 V, pirms 1998. gada) un 119 ar pašlaik lietotajām (5 ng proteīna/100 V, no 1998. gada). Bloķējošās antivielas tika noteiktas 4 no 42 (9,5%) pacientiem, kas bija ārstēti tikai ar sākotnējām Botox, un nevienam pacientam, kas ārstēts ar pašreizējām Botox, lai gan pašreizējās Botox vienā vizītē vidēji ievada vairāk nekā sākotnējās Botox. Šie konstatējumi ir jāinterpretē piesardzīgi, jo visi pacienti netika sistemātiski testēti uz botulīna toksīna antivielām.

Xeomin imunoloģiskās reakcijas tika speciāli pētītas III fāzes pētījumā MRZ-0013 ar kakla distonijas pacientiem. Tika iesniegti dati par izmaiņām TWSTRS skalā pacientiem, kam bija pozitīvs hemidiafragmas tests (HAD), starp kontroles vizīti (3 nedēļas pēc vienas injekcijas) un pēdējo vizīti (12 nedēļas pēc vienas injekcijas). Šie dati tika sadalīti trīs apakšgrupās: pacienti ar negatīvu HDA, pacienti ar pozitīvu analīzi un antivielām < 5 mV/ml un pacienti ar pozitīvu analīzi un antivielām > 5 mV/ml.

No Xeomin pacientiem ar negatīvu peles hemidiafragmas analīzi (HDA) bāzlīnijā, kas norādīja uz neitralizējošu antivielu neesamību, 2 indivīdiem bija pozitīvs rezultāts (< 5 mV/ml) pēdējās vizītes laikā. No Botox pacientiem 4 indivīdiem ar negatīvu rezultātu bāzlīnijā, pēdējās vizītes laikā bija pozitīvs rezultāts (< 5 mV/ml 3 pacientiem, > 5 mV/ml 1 pacientam). Papildus, katrā zāļu grupā 2 pacientiem HDA titrs pieauga no < 5 mV/ml līdz > 5 mV/ml. Abās zāļu grupās 4 pacientiem ar pozitīvu HDA rezultātu bāzlīnijā bija negatīvs rezultāts pēdējās vizītes laikā.

III fāzes pētījumā MRZ-0003 abu zāļu grupu pacientiem ar blefarospazmu nevienam nebija par 1 mV/l lielāks antivielu titrs bāzlīnijā vai pēdējās vizītes laikā.

III fāzes pētījumu informatīvā vērtība attiecībā uz imunogenitāti ir ierobežota, jo pacienti bija iepriekš saņēmuši Botox un Xeomin tika ievadītas tikai vienreiz. Tāpēc no iegūtajiem datiem nevar izdarīt ticamus slēdzienus attiecībā uz Xeomin imunogenitāti, salīdzinājumā ar Botox. Tomēr, nekas nenorāda, ka Xeomin būtu augstāks antigēnais potenciāls, salīdzinot ar Botox.

Pašlaik turpinās trīs Xeomin klīniskie pētījumi (visi ar vienu injekciju un placebo kontroli galvenajā periodā un turpmākiem paplašinājuma periodiem, kuru laikā ievada tika Xeomin). Katrā no notiekošajiem pētījumiem dati joprojām ir maskēti, bet līdz šim nav ziņots par sekundārām terapijas neveiksmēm sakarā ar antivielu veidošanos.

Augšējās ekstremitātes spasticitātes pētījumā (MRZ 0410) 144 pacienti ir uzsākuši 2. injekcijas ciklu, kurā tiek ievadītas līdz 400 V lielas Xeomin devas. 110 pacienti ir trešās un 13 pacienti ceturtais injekcijas ciklā. HDA testi tiek veikti bāzlīnijā un atkārtoti pētījuma laikā, un rezultāti, kas, citu starpā, ir pieejami par 107 pacientiem pēc 2. injekcijas cikla, un 73 pacientiem četras nedēļas pēc 3. injekcijas, neuzrāda neitralizējošas antivielas.

Kakla distonijas pētījumā (MRZ 0408), kurā ievada līdz 240 V lielas Xeomin devas, 63 pacienti ir saņēmuši 2. injekciju, 27 pacienti ir saņēmuši 3. injekciju un 6 pacienti saņēmuši 4. injekciju. Līdz šim fluorescences imunoloģiskā analīzes (FIA = Fluorescence Immuno Assay) skrīningā nav atklājusies antivielu veidošanās tendence pēc Xeomin injekcijas. Laikā, kad tika izplatīta pieteicēja atbilde, pieejamo paraugu HDA testi vēl tika veikti. Pa šo laiku ir kļuvuši pieejami attiecīgie rezultāti, kas uzrāda vienu pozitīvu testa rezultātu bāzlīnijā un pirms 3. injekcijas, kā arī divus pozitīvus rezultātus četras nedēļas pēc 1. injekcijas un pirms 2. injekcijas. Tomēr, tā kā viens no diviem pozitīvajiem rezultātiem četras nedēļas pēc 1. injekcijas un pirms 2. injekcijas bija pacientam, kas pirms tam ārstēts ar Botox, un pētījums joprojām ir maskēts, no šiem rezultātiem nevar izdarīt slēdzienus par Xeomin imunogenitāti.

---

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.



Pieteicējam ir pieprasīts iesniegt rezultātus no visiem plānotajiem HDA testiem augšējās ekstremitātes spasticitātes pētījumā (MRZ 0410) un kakla distonijas pētījumā (MRZ 0408) pēc attiecīgo pētījumu demaskēšanas.

Blefarospazma pētījumā (MRZ 0433) 6 pacienti ir saņēmuši 2. injekciju.

Tādā veidā, līdz šim no notiekošajiem pētījumiem, kurā Xeomin (vai placebo) atkārtoti ievadītas kopumā 213 pacientiem, nevar noteikt nevienu sekundāru terapijas neveiksmi, kaut arī daļā gadījumu Xeomin devas ir ļoti augstas (kas parasti ir riska faktors antivielu veidošanā).

Pieteicējs ir apņēmies veikt pēcreģistrācijas uzraudzības pētījumu, kurā tiks tālāk pētīta Xeomin imunogenitāte pēc atkārtotām injekcijām (līdz 6 injekciju sesijām). Piedāvātais pētījums ir atklāts, vienas grupas pētījums, kurā plānots iesaistīt 74 kakla distonijas pacientus (kas nav un ir iepriekš ārstēti).

Beidzot, piedāvātais Xeomin zāļu apraksts nenorāda uz zemāku antivielu veidošanās risku šīm zālēm: “Nav pētīts, vai, ārstējot ar Xeomin, ir zemāks sekundārais atbildes trūkums, ko rada antivielu veidošanās, nekā ārstējot ar parastajiem preparātiem, kas satur A tipa botulīna neirotoksīna kompleksu. Atbildes trūkuma gadījumā ir jāapsver alternatīva ārstēšana.”

#### Nekaitīguma profils

Vispārējais blakusparādību salīdzinājums I – III fāzes pētījumos

Kopā ir pabeigti pieci klīniskie pētījumi (BTC-9901, MRZ-0113, BTC-9801, MRZ-0013, MRZ-0003), kas sniedz datus par Xeomin nekaitīgumu un efektivitāti. Kopumā, šie pētījumi sniedz nekaitīguma datus par 908 dalībniekiem, no kuriem 466 subjekti tika ārstēti ar Xeomin un 442 tika ārstēti ar Botox.

No 908 dalībniekiem 239 bija blakusparādības (BP). Par BP ziņoja gandrīz vienāds pacientu skaits abās zāļu grupās (26,6% Xeomin grupā un 26,0% Botox grupā). Visbiežākās BP (t.i., ar biežumu  $\geq 1\%$ ) bija disfāģija, ptoze, muguras un skeleta sāpes un muskuļu vājums, kuru lielākā daļa vērtēta kā vāji vai vidēji izteiktas. Vienīgais smagas disfāģijas gadījums bija Botox grupā.

Pieteicējs ir iesniedzis kopējo blakusparādību skaitu bez dalījuma saistītos un nesaistītos. Atšķirība kopējā saistīto vai nesaistīto blakusparādību skaitā starp Xeomin un Botox nebija statistiski nozīmīga.

#### III fāzes kakla distonijas pētījums (MRZ 0013)

Šajā pētījumā 65 no 231 pacienta (28,1%), kas tika ārstēti ar Xeomin, ziņoja par 110 blakusparādību gadījumiem. Botox grupā, 57 no 232 pacientiem (24,6%) ziņoja kopumā par 90 blakusparādību gadījumiem. Vairums blakusparādību bija vāji vai vidēji smagi izteiktas. Visbiežāk novērotā blakusparādība bija disfāģija (Xeomin grupā – 10,8%; Botox grupā – 8,2%;  $p=0,29$ ). Vienīgais novērotais smagas disfāģijas gadījums bija Botox grupā.

#### III fāzes blefarospazma pētījums

Šajā pētījumā 40 no 148 pacientiem (27,0%), kas tika ārstēti ar Xeomin, ziņoja par 57 blakusparādību gadījumiem. Botox grupā, 45 no 152 pacientiem (29,6%) ziņoja kopumā par 62 blakusparādību gadījumiem. Visas blakusparādības bija vāji vai vidēji izteiktas, izņemot vienu ar zālēm saistītu ptozes gadījumu Xeomin grupā un vienu nesaistītu miokarda infarkta gadījumu Botox grupā. Visbiežāk novērotā blakusparādība bija ptoze (Xeomin grupā – 6,1%; Botox grupā – 4,6%).

Tomēr, klīniskajos pētījumos Xeomin grupā, salīdzinot ar Botox grupu, bija skaitliski lielāks ar zālēm saistītu blakusparādību skaits.

	III fāzes <b>kakla distonijas</b> pētījums (MRZ 60201-0013)		III fāzes <b>blefarospazma</b> pētījums (MRZ 60201-0003)	
	XEOMIN (n=231)	BOTOX (n=232)	XEOMIN (n=148)	BOTOX (n=155)
Pacienti, kuriem blakusparādības saistītas ar lietotajām zālēm	38 (16,5%)	27 (11,6%)	18 (12,1%)	13 (8,38%)

95% CI starpībai starp ar zāļu lietošanu saistīto blakusparādību daļām (Xeomin pret Botox)	(-1,5%; +11,3%)	(-3,2%; +11%)
--	-----------------	---------------

Tādā veidā, ar zāļu lietošanu saistītās blakusparādības Xeomin grupā bija biežākas nekā Botox grupā.

Nopietnu blakusparādību (NBP) daļa visos pētījumos bija 2,1% Xeomin grupā un 2,7 % Botox grupā. Visas NBP tika novērtētas kā nesaistītas ar zālēm.

Viens nāves gadījums (resnās zarnas karcinoma), kas novērtēts kā nesaistīts ar pētāmām zālēm (Botox), tika novērots II fāzes kakla distonijas pētījumā.

Trīs pacienti priekšlaicīgi izstājās no pētījumiem sakarā ar blakusparādībām, kas uzskatāmas par nesaistītām ar pētāmām zālēm.

Xeomin pēcreģistrācijas pieredze neatklāja atšķirīgus vai jaunus signālus par nekaitīgumu, salīdzinot ar citām botulīna toksīnu saturošām zālēm.

### 1.3 IETEIKUMS

Pieteicējs ir apņēmies veikt pēcreģistrācijas pētījumu, kurā tiks tālāk pētīta Xeomin imunogenitāte pēc atkārtotas ievadīšanas (līdz 6 injekciju sesijām).

Pieteicējam ir pieprasīts iesniegt rezultātus no visiem plānotajiem HDA testiem augšējās ekstremitātes spasticitātes pētījumā (MRZ 0410) un kakla distonijas pētījumā (MRZ 0408) pēc attiecīgo pētījumu demaskēšanas.

Kopumā, nekaitīguma dati rāda, ka blakusparādību (BP) izplatība Xeomin un Botox grupās (attiecīgi, 26,6% pret 26%) ir gandrīz identiska.

Visbiežākā BP, kas ir vismaz iespējami saistīta ar zālēm, bija **disfāģija** (5,2% Xeomin pret 3,4% Botox gadījumā, visos pētījumos kopā, un 10% Xeomin pret 8,2% Botox grupā kakla distonijas III fāzes pētījumā). Starp abām zāļu grupām nebija konstatējama statistiski ticama atšķirība. Ir jāatzīmē, ka vienīgais smagas disfāģijas gadījums bija pacientam, ko ārstēja ar Botox.

Otrā visbiežākā BP (kas ir vismaz iespējami saistīta ar zālēm) bija **ptoze** (1,9% Xeomin pret 1,8% Botox gadījumā, visos pētījumos kopā, un 6,1% Xeomin pret 4,6% Botox grupā blefarospazma III fāzes pētījumā). Ar zālēm saistītu muskuļu vājumu novēroja 1,1% no visiem pacientiem, kas bija nejaušināti iekļauti Xeomin grupā, salīdzinot ar 0,2% no visiem Botox pacientiem, kamēr Ib fāzes pētījumā MRZ-0113 nenovēroja atšķirības abu preparātu difūzijā apkārtējos muskuļos.

Nopietnu blakusparādību biežums visos pētījumos bija mazs un ar līdzīgu biežumu abās zāļu grupās. Nenovēroja nevienu NBP, kas saistīta ar zālēm, neviens pacients neizstājās blakusparādību dēļ.

Papildus apsekošanas pasākumu sarakstam, ko apsprieda un pieprasīja CMDh, CHMP pieprasīja turpmāk minētos apsekošanas pasākumus, kuru rezultāti jāziņo valstu kompetentām iestādēm un jānovērtē RMS koordinācijā:

- Veikt pēcreģistrācijas pētījumu, lai apstiprinātu Xeomin nekaitīgumu un efektivitāti pēc atkārtotām injekcijām (līdz 6 injekciju sesijām).
- Iesniegt farmakodinamikas pētījuma rezultātus, kurā neirotoksīna 'izplatīšanās' ir kvantitatīvi salīdzināta ar diviem citiem Botox preparātiem.

- Iesniegt rezultātus no visiem plānotajiem HDA testiem augšējās ekstremitātes spasticitātes pētījumā (MRZ 0410) un kakla distonijas pētījumā (MRZ 0408) pēc attiecīgo pētījumu demaskēšanas.
- Iesniegt Riska pārvaldības plānu, kas atbilst pašreizējām vadlīnijām, ieskaitot:
  - Detalizētu ārstu apmācības stratēģiju, kas iekļauj piemērotas injekcijas tehnikas, dozēšanu un zāļu sajaukšanas neiespējamību, kā arī programmas nepārtrauktai un uzlabotai izplatīšanās reakciju uzraudzībai klīnikā un klīniskajos pētījumos.
  - Informāciju par lietošanas shēmām un Xeomin ordinētāju/lietotāju tiptiem, lai identificētu, vai notiek instrukcijā neparedzēta lietošana kosmētikai, un kādās klīnikās tas notiek, sevišķi ES.
  - Soļi, kas jāspēr, lai nodrošinātu pietiekamu pacientu informēšanu pat nekaitīguma jautājumiem, kas saistīti ar šīm zālēm, piem., pietiekoša marķēšana un brošūras pacientiem. Šai informācijai ir specifiski jāsaturs ieteikums nekavējoties vērsties pēc medicīniskas palīdzības, ja parādās rīšanas, runas vai elpošanas grūtības.
  - Specifiski jāiekļauj aktīvās uzraudzības sevišķi uzraugāmo notikumu sarakstā toksīna izplatīšanās notikumi.
  - Izplatīšanās reakciju novērtēšana, specifiski kā daļa no turpmākiem pētījumiem.
  - Aņņemšanās brīdināt valsts kompetentās iestādes par nozīmīgām izmaiņām ziņojumos par blakusparādībām.

## **PAMATS GROZĪJUMU IZDARĪŠANAI ZĀĻU APRAKSTĀ, ETIĶETĒ UN LIETOŠANAS PAMĀCĪBĀ**

Ņemot vērā

- ka izskatīšanas joma bija potenciālais risks sabiedrības veselībai attiecībā uz datu nepieciešamību par atkārtotu Xeomin ievadīšanu un imunogenitāti;
- Xeomin devas;
- Xeomin nekaitīguma profilu divos III fāzes klīniskajos pētījumos;

pamatojoties uz reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegto dokumentāciju un zinātnisko apspriešanu Komitejā,

CHMP ieteica izsniegt Xeomin reģistrācijas apliecību. Šo zāļu apraksta kopsavilkums, etiķete un lietošanas pamācība ir izklāstīta III pielikumā.

**PIELIKUMS III**

**ZĀĻU APRAKSTS, MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xeomin 100 LD<sub>50</sub> vienības, pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 flakons satur 100 LD<sub>50</sub> vienības\* *Clostridium Botulinum* A tipa neirotoksīna (*Clostridium Botulinum neurotoxin type A*) (150 kD) bez kompleksa olbaltumvielām.

\* Viena vienība atbilst vidējai letālai devai (LD<sub>50</sub>), ja izšķīdināts produkts noteiktos apstākļos tiek intraperitoneāli injicēts pelēm.

Tā kā pastāv atšķirības LD<sub>50</sub> noteikšanas metodēs, šīs vienības atbilst tikai Xeomin un tās nevar aizstāt ar citiem botulīna toksīna preparātiem.

Palīgviela(-as)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

## 3. ZĀĻU FORMA

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Balts pulveris

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Xeomin ir indicēts simptomātiskai blefarospazmas un kakla distonijas, galvenokārt tās rotācijas formas (greizā kakla), ārstēšanai pieaugušajiem.

### 4.2 Devas un lietošanas veids

**Ieteicamās Xeomin vienību devas nevar aizstāt ar citu botulīna toksīna preparātu vienību devām.**

Xeomin drīkst ievadīt tikai ārsti ar atbilstošu kvalifikāciju un pietiekošu pieredzi botulīna toksīna ievadīšanā, kā arī pieredzi nepieciešamā aprīkojuma, piem., EMG (elektromiogrāfijas), izmantošanā.

Izšķīdināts Xeomin ir paredzēts ievadīšanai intramuskulāras injekcijas veidā.

Optimālo devu un injekciju vietu skaitu ārstējamajā muskulī jānosaka ārstam katram pacientam individuāli. Deva jātitrē.

Instrukcijas par flakonu satura izšķīdināšanu / atšķaidīšanu skatīt apakšpunktā 6.6. Pēc izšķīdināšanas Xeomin drīkst lietot tikai vienai injekcijai vienam pacientam.

Xeomin devu var samazināt vai palielināt, ievadot mazāku vai lielāku injekcijas tilpumu. Jo mazāks ir injekcijas tilpums, jo mazāka ir spiediena sajūta un mazāka A tipa botulīna neirotoksīna izplatīšanās muskulī. To ir lietderīgi izmantot, veicot injekcijas mazās muskuļu grupās, lai samazinātu iedarbību uz blakus esošajiem muskuļiem.

### **Blefarospazma**

Pēc izšķīdināšanas Xeomin šķīdums tiek injicēts ar piemērotu sterilu šļirci (piem., 27-30 izmēra/0,30-0,40 mm). Nav nepieciešama elektromiogrāfijas kontrole. Ieteicamais injekcijas tilpums ir aptuveni 0,05 līdz 0,1 ml.

Xeomin tiek injicēts acs augšējā plakstiņā, gredzenveida muskuļa (*m. orbicularis oculi*) mediālajā un laterālajā daļā un acs apakšējā plakstiņā, gredzenveida muskuļa laterālajā daļā. Injekcijas var papildus veikt arī uzacu rajonā, gredzenveida muskuļa laterālajā daļā un sejas augšējā daļā, ja redzei traucē spazmas šajos rajonos.

Ieteicamā sākuma deva ir 1,25-2,5 V (tilpums 0,05-0,1 ml) katrā injekcijas vietā. Sākuma deva vienai acij nedrīkst pārsniegt 25 V. Ārstējot blefarospazmu, kopējā deva reizi 12 nedēļās nedrīkst pārsniegt 100 V.

Jāizvairās veikt injekcijas augšējā plakstiņa cēlājmuskuļa (*m. levator palpebrae superioris*) tuvumā, lai izvairītos no plakstiņa noslīdēšanas. A tipa botulīna neirotoksīnam difundējot apakšējā slīpajā acsābola muskulī (*m. obliquus inferior bulbi*), var attīstīties redzes dubultošanās. Šīs blaknes attīstību var mazināt, izvairoties veikt mediālas injekcijas apakšējā plakstiņā.

Pirmo iedarbību vidēji novēro četru dienu laikā pēc injekcijas. Katras ārstēšanas iedarbība parasti ilgst aptuveni 3-4 mēnešus, tomēr tā var ilgt arī ievērojami ilgāku vai īsāku laiku posmu. Ārstēšanu nepieciešamības gadījumā var atkārtot.

Veicot atkārtotas ārstēšanas sesijas, devu var palielināt ne vairāk kā divas reizes, ja tiek uzskatīts, ka atbildes reakcija uz pirmo ārstēšanu ir nepietiekama – parasti to definē kā iedarbību, kas nav ilgāka par diviem mēnešiem. Tomēr, injicējot vairāk nekā 5,0 V vienā injekcijas vietā, nenovēro iedarbības pastiprināšanos. Parasti ārstēšanas efekta uzlabošanos nenovēro arī, ja ārstēšana tiek veikta biežāk nekā reizi trīs mēnešos.

### **Greizais kakls**

Ārstējot greizo kaklu, Xeomin deva jāpielāgo katram pacientam individuāli, ņemot vērā pacienta galvas un kakla pozīciju, sāpju lokalizāciju, muskuļu hipertrofiju, pacienta ķermeņa svaru un atbildes reakciju uz ārstēšanu. Injekcijām virspusējos muskuļos izmanto piemērotu sterilu adatu (piem., 25-30 izmēru/0,30-0,50 mm) un, veicot injekcijas dziļākos muskuļos, var izmantot, piem., 22. izmēra/0,70 mm adatu. Ieteicamais injekcijas tilpums ir aptuveni 0,1 līdz 0,5 ml.

Ārstējot greizo kaklu, Xeomin parasti injicē galvas grozītājmuskulī (*m. sternocleidomastoideus*), lāpstīņas cēlājmuskulī (*m. levator scapulae*), ribu turētājmuskulī (*m. scalenus*), kakla siksnmuskulī (*m. splenius capitis*) un/vai trapecveida muskulī (*m. trapezius*). Šis saraksts nav pilnīgs, jo spastisks var būt jebkurš muskulis, kas ir iesaistīts galvas novietojuma kontrolē, un tādējādi tam var būt nepieciešama ārstēšana. Ja ir grūti identificēt atsevišķus muskuļus, injekcijas jāveic elektromiogrāfijas kontrolē. Izvēloties piemērotu devu, jāņem vērā šādi faktori: muskuļa masa un hipertrofijas vai atrofijas pakāpe.

Praksē maksimālā kopējā deva parasti nepārsniedz 200 V. Var ievadīt devas, kas nepārsniedz 300 V. Vienā injekcijas vietā nedrīkst ievadīt vairāk kā 50 V.

Injicējot Xeomin vairākās vietās, tas vienmērīgāk iedarbosies distoniskā muskuļa inervētajos rajonos un šādu pieeju ir īpaši lietderīgi izmantot, veicot injekcijas lielākos muskuļos. Optimālais injekciju vietu skaits ir atkarīgs no muskuļa lieluma, kuru vēlas ķīmiski denervēt.

Galvas grozītājmuskulī nevajadzētu veikt bilaterālas injekcijas, jo, ja tiek veiktas bilaterālas injekcijas vai muskulī ievadīta deva, kas pārsniedz 100 V, pastāv paaugstināts blakņu (īpaši, disfāģijas) risks.



Pirmo iedarbību vidēji novēro septiņu dienu laikā pēc injekcijas. Katras ārstēšanas iedarbība parasti ilgst aptuveni 3-4 mēnešus, tomēr tā var ilgt arī ievērojami ilgāku vai īsāku laiku posmu. Starp divām ārstēšanas sesijām jābūt vismaz 10 nedēļu ilgam pārtraukumam.

### **Visas indikācijas**

Ja pēc pirmās injekcijas mēneša laikā nenovēro ārstējošu iedarbību, jāveic šādi pasākumi:

- klīniska neirotoksīna iedarbības pārbaude muskulī, kurā veikta injekcija: piem., elektromiogrāfiska izmeklēšana specializētā iestādē
- rezistences iemesla analīze, piem., sliktā injekcijai paredzēto muskuļu identificēšana, pārāk maza deva, sliktā injekcijas tehnika, fiksēta kontraktūra, pārāk vājš antagonists, iespējama antivielu veidošanās
- A tipa botulīna neirotoksīna terapijas pārskatīšana – vai tā ir piemērota terapija
- ja pirmajā ārstēšanas reizē nav novērotas blaknes, var veikt papildu ārstēšanas kursu, ievērojot šādus nosacījumus: 1) devas korekcija, pamatojoties uz pēdējās neveiksmes analīzi, lai būtu atbildes reakcija, 2) ievadīšana EMG kontrolē, 3) netiek pārsniegts ieteicamais minimālais intervāls starp pirmo un atkārtoto ārstēšanu

Ja pirmā injekcija bijusi neveiksmīga, pacients jāuzskata par primāri rezistentu. Nav pētīts, vai sekundāra rezistence antivielu veidošanās dēļ ir retāk sastopama, ārstējot ar Xeomin, salīdzinājumā ar ārstēšanu ar standarta preparātiem, kas satur A tipa botulīna toksīna kompleksu. Rezistences gadījumā jāapsver alternatīvi ārstēšanas veidi.

Xeomin nav pētīts bērniem un tāpēc nav ieteicams lietošanai bērnu vecuma grupā, kamēr būs pieejami turpmākie dati.

### **4.3 Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret A tipa botulīna neirotoksīna aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

Ģeneralizēti muskuļu aktivitātes traucējumi (piem., *myastenia gravis*, Lamberta-Ītona sindroms).

Infekcija plānotās injekcijas vietā.

### **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Ir saņemti ziņojumi par nelabvēlīgiem blakus efektiem, kas saistīti ar botulīna toksīna izplatīšanos attālu no ievadīšanas vietas (skatīt apakšpunktu 4.8), kas reizēm bijuši letāli un dažreiz bijuši saistīti ar rīšanas traucējumiem, pneimoniju un/vai izteiktu vājumu.

Pacienti, kas ārstēti ar terapeitiskām devām, var just pastiprinātu muskuļu vājumu. Pacientiem ar esošiem neiroloģiskiem traucējumiem, ieskaitot rīšanas grūtības, ir paaugstināts šo nevēlamo blakusparādību risks. Botulīna toksīna produkti jālieto speciālista uzraudzībā un tikai gadījumos, kad ieguvums no ārstēšanas ir lielāks nekā risks. Pacientiem ar disfāģiju un aspirāciju anamnēzē jālieto īpaši uzmanīgi.

Pacientiem un aprūpētājiem jāiesaka, ka gadījumos, kad parādās apgrūtināta rīšana, runas vai elpošanas traucējumi, nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība.

Retos gadījumos pēc A tipa botulīna neirotoksīna injekcijas var izveidoties anafilaktiska reakcija (skatīt apakšpunktu 4.8). Jābūt pieejamam adrenalīnam un citiem medicīniskiem palīg līdzekļiem anafilakses ārstēšanai.

Pirms Xeomin injekcijas ārstam jāiepazīstas ar pacienta anatomiju un jebkādam anatomijas izmaiņām, ko varētu būt izraisījušas iepriekš veiktas ķirurģiskas operācijas. Īpaša piesardzība

jāievēro, veicot injekciju tuvu svarīgām anatomiskām struktūrām, piemēram, miega artērijai un plaušu galotnēm.

Nav pietiekamas informācijas par tādu pacientu ārstēšanu, kuri iepriekš nav saņēmuši ārstēšanu, kā arī ilgstošu ārstēšanu.

Xeomin jālieto piesardzīgi:

- ja pacientam rodas jebkāda veida asinsreces traucējumi
- pacientiem, kuri lieto antikoagulantu terapiju
- pacientiem ar amiotrofo laterālo sklerozi vai citu slimību, kas izraisa perifēru neiromuskulāru disfunkciju
- muskuļos, kuriem novēro izteiktu vājumu vai atrofiju.

Nevajadzētu pārsniegt ieteicamās vienreizējās Xeomin devas, kā arī saīsināt intervālus starp injekcijām.

A tipa botulīna neirotoksīna klīniskā iedarbība var palielināties vai samazināties pēc atkārtotām injekcijām. Iespējamie iemesli ir atšķirīgas izšķīdināšanas tehnikas, izvēlētie injekciju intervāli, izvēlētie muskuļi un toksīna aktivitātes variabilitāte atkarībā no izmantotās bioloģiskās pārbaudes procedūras vai sekundāra rezistence.

Pārāk bieža botulīna toksīna dozēšana var izraisīt antivielu veidošanos, kas var radīt rezistenci pret ārstēšanu (skatīt apakšpunktu 4.2).

Pacientiem, kuri pirms injekcijas veikšanas ir akinētiski vai mazkustīgi, jāatgādina, ka pēc Xeomin injekcijas viņiem savas aktivitātes jāatsāk pamazām.

Xeomin satur no cilvēka asinīm iegūtu albumīnu. Standarta profilakses pasākumi, lai novērstu inficēšanos, lietojot zāles, kas izgatavotas no cilvēka asinīm vai plazmas, ietver rūpīgu donoru izvēli, individuālo un kolektīvo asins un plazmas paraugu skrīningu uz speciāliem infekciju marķieriem un efektīvu ražošanas pasākumu ieviešanu vīrusu inaktivācijai/iznīcināšanai. Neskatoties uz to, ievadot zāles, kas izgatavotas no cilvēka asinīm vai plazmas, nevar pilnībā izslēgt infekciju izraisītāju pārnesšanas iespēju. Tas attiecas arī uz nezināmiem vai jauniem vīrusiem un citiem patogēniem. Nav ziņots par vīrusu pārnesšanu ar albumīnu, kas ražots, atbilstoši Eiropas Farmakopejas instrukcijām, izmantojot vispāratzītus procesus.

### ***Blefarospazma***

Tā kā A tipa botulīna toksīnam piemīt antiholīnērgiska iedarbība, Xeomin jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem pastāv slēgtā leņķa glaukomas attīstības risks.

Lai nepieļautu ekotropiona attīstību, jāizvairās veikt injekcijas apakšējā plakstiņa rajonā un visi epitēlija defekti intensīvi jāārstē. Var būt nepieciešama aizsargājošu pilienu, ziežu, mīkstā apsēja kontaktlēcu lietošana vai acs aizklāšana ar plāksnīti vai citiem līdzekļiem.

Retāka mirkšķināšana pēc Xeomin injekcijas gredzenveida acs muskulī var pakļaut radzeni ārējās vides iedarbībai, izraisīt pastāvīgus epitēlija bojājumus un radzenes čūlas, īpaši pacientiem ar galvas nervu bojājumiem (sejas nerva). Pacientiem, kuriem iepriekš veiktas acs operācijas, jāveic rūpīga radzenes jutības pārbaude.

Acs plakstiņa mīkstajos audos ātri veidojas ekhimozes. Šādu risku var mazināt tūlīt pēc injekcijas viegli piespiežot injekcijas vietu.

### ***Greizais kakls***

Pacienti jāinformē, ka Xeomin injekcijas greizā kakla ārstēšanai var izraisīt vidēji smagu vai smagu disfāģiju ar aspirācijas un elpas trūkuma risku. Var būt nepieciešama medicīniska iejaukšanās (piem., enterālās barošanas zondes ievadīšana) (skatīt arī apakšpunktu 4.8). Disfāģija var saglabāties divas līdz trīs nedēļas pēc injekcijas, bet vienā gadījumā ziņots par

piecus mēnešus ilgu disfāgiju. Samazinot galvas grozītājmuskulī injicējamo devu līdz devai, kas mazāka nekā 100 V, var samazināt disfāgijas attīstības risku. Pacientiem, kuriem ir mazāka kakla muskuļu masa un pacientiem, kuriem nepieciešamas bilaterālas injekcijas galvas grozītājmuskulī, pastāv lielāks risks. Disfāgijas attīstība ir izskaidrojama ar Xeomin farmakoloģiskās iedarbības izplatīšanos, neirotoksīnam nokļūstot barības vada muskulatūrā.

#### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Teorētiski botulīna neirotoksīna iedarbību var potencēt aminoglikozīdi vai citas zāles, kas ietekmē neiromuskulāro transmisiju, piem., tubokurārīna tipa miorelaksanti.

Tādēļ, lietojot Xeomin vienlaicīgi ar aminoglikozīdiem vai spektinomicīnu, jāievēro īpaša piesardzība. Perifērie miorelaksanti jālieto piesardzīgi, nepieciešamības gadījumā jāsamazina relaksanta sākuma deva vai jāizmanto vidēji garas darbības līdzeklis, piemēram, vekuronijs vai atrakūrijs, nevis līdzekļi ar ilgāku darbības laiku.

4-aminohinolīni var samazināt Xeomin iedarbību.

#### **4.6 Grūtniecība un zīdīšana**

Nav pietiekamu datu par A tipa botulīna neirotoksīna lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reprodūktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms.

Tādēļ Xeomin grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība un potenciālais ieguvums nepārsniedz risku.

Nav zināms, vai A tipa botulīna neirotoksīns izdalās mātes pienā. Tādēļ Xeomin lietošana zīdīšanas laikā nav ieteicama.

#### **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Xeomin maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Ņemot vērā ārstēto slimību īpašības, varētu būt traucēta spēja vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tā kā dažāda veida Xeomin ārstnieciskā iedarbība un/vai blaknes var parādīties pēc noteikta laika posma, tās arī var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Līdz ar to, cilvēkiem, kuriem ir šādi traucējumi, nevajadzētu veikt šādus uzdevumus, kamēr viņu spējas nav pilnībā atjaunojušās.

#### **4.8 Nevēlamās blakusparādības**

Nevēlamās blakusparādības var veidoties neprecīzu A tipa botulīna neirotoksīna injekciju dēļ, kas uz laiku paralizē blakus esošās muskuļu grupas. Lielas devas var izraisīt tālu no injekcijas vietas atrodošos muskuļu paralīzi. Parasti nevēlamās blakusparādības novēro pirmajā nedēļā pēc ārstēšanas un tās ir pārejošas. Tās var attīstīties tikai rajonā ap injekcijas vietu (piem., lokālas sāpes, jutīgums injekcijas vietā un injekcijas vietas asiņošana).

##### **Sastopamības biežums dažādām indikācijām**

Turpmāk sniegta klīniskās lietošanas laikā iegūtā informācija par nevēlamo reakciju sastopamības biežumu atsevišķām indikācijām. Sastopamības biežums tiek klasificēts šādi: ļoti bieži (>1/10); bieži (>1/100, <1/10); retāk (>1/1 000; <1/100), reti (>1/10 000, <1/1 000); ļoti reti (<1/10 000).

##### ***Blefarospazma***

Lietojot Xeomin, ziņots par šādām nevēlamām reakcijām:

#### Nervu sistēmas traucējumi

Retāk: parestēzijas, galvassāpes

#### Acu slimības

Bieži: plakstiņa noslīdējums, sausums acīs

Retāk: konjunktivīts

#### Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Retāk: sausa mute

#### Ādas un zemādas audu bojājumi

Retāk: izsitumi uz ādas

#### Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Retāk: muskuļu vājums

#### Traumas, saindēšanās un komplikācijas pēc manipulācijām

Retāk: manipulācijas rezultātā radusies trauma

Turklāt salīdzinošajam medikamentam, kas satur standarta A tipa botulīna toksīna kompleksu un kas izmantots klīniskajos pētījumos ar Xeomin, ir zināmas šādas nevēlamas blakusparādības un to sastopamības biežumi. Iespējams, ka, lietojot Xeomin, var attīstīties arī šādas nevēlamas blakusparādības.

#### Nervu sistēmas traucējumi

Retāk: reibonis, sejas paralīze

#### Acu slimības

Bieži: virspusējs punktveida keratīts, lagoftalms, acs kairinājums, fotofobija, asarošana

Retāk: keratīts, ekotropions, redzes dubultošanās, entropions, redzes traucējumi, neskaidra redze

Reti: acs plakstiņa pietūkums

Ļoti reti: slēgtā leņķa glaukoma, radzenes čūlas

#### Ādas un zemādas audu bojājumi

Retāk: dermatīts

#### Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas traucējumi

Retāk: sejas muskuļu vājums

#### Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Retāk: nogurums

#### ***Greizais kakls***

Lietojošiem Xeomin, ziņots par šādām nevēlamām reakcijām:

#### Nervu sistēmas traucējumi

Retāk: galvassāpes, trīce

#### Acu slimības

Retāk: acs sāpes

#### Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības

Retāk: disfonija

#### Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: disfāģija  
Retāk: caureja, sausa mute, vemšana, kolīts

#### Ādas un zemādas audu bojājumi

Retāk: izsitumi uz ādas, eritēma, nieze, pastiprināta svīšana

#### Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži: muskuļu vājums, muguras sāpes  
Retāk: sāpes kaulos, mialģija

#### Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Retāk: astēnija, injekcijas vietas iekaisums, injekcijas vietas jutīgums

Turklāt salīdzinošajam medikamentam, kas satur standarta A tipa botulīna toksīna kompleksu un kas izmantots klīniskajos pētījumos ar Xeomin, ir zināmas šādas nevēlamas blakusparādības un to sastopamības biežumi. Iespējams, ka, lietojot Xeomin, var attīstīties arī šādas nevēlamas blakusparādības.

#### Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: reibonis, kņudēšanas sajūta, miegainība

#### Acu slimības

Retāk: redzes dubultošanās, plakstiņa noslīdējums

#### Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības

Bieži: rinīts, augšējo elpošanas ceļu infekcija  
Retāk: elpas trūkums, balss izmaiņas

#### Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: slikta dūša, sausums mutē

#### Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: ādas bojājums

#### Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži: stīvums, hipertoniya

#### Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: sāpes, lokāls vājums  
Bieži: vispārējs vājums, gripai līdzīgi simptomi, savārgums  
Retāk: drudzis

Greizā kakla ārstēšana var izraisīt dažādas pakāpes disfāģiju ar iespējamu aspirāciju, kuras gadījumā var būt nepieciešama medicīniska iejaukšanās. Disfāģija var saglabāties divas līdz trīs nedēļas pēc injekcijas, bet vienā gadījumā ir ziņots par piecus mēnešu ilgu disfāģiju. Disfāģijas izteiktība ir atkarīga no devas. Klīniskajos pētījumos ar A tipa botulīna toksīna kompleksu ziņoja, ka disfāģija attīstās retāk, ja ārstēšanas sesijā izmantotās kopējās devas nepārsniedz 200 V.

#### ***Vispārīga informācija***

Turpmāk sniegtā papildu informācija ir balstīta uz publikācijām par standarta preparātiem, kas satur A tipa botulīna toksīna kompleksu.

Ir saņemti ļoti reti ziņojumi par blakusparādībām, kas saistītas ar toksīna izplatīšanos attālu no ievadīšanas vietas (pastiprināts muskuļu vājums, disfāģija, aspirācijas pneimoniya ar letālu rezultātu dažos gadījumos (skatīt apakšpunktu 4.4).

Par disfāģiju ziņots pēc injekcijām, kas veiktas citos rajonos, nevis kakla muskulatūrā.

Ir saņemti reti ziņojumi par nevēlamām sirds-asinsvadu sistēmas blakusparādībām, piemēram, aritmiju un miokarda infarktu; dažas no tām bijušas ar letālu iznākumu. Nav skaidrs, vai šos nāves gadījumus izraisīja standarta preparāti, kas satur A tipa botulīna toksīna kompleksu, vai iepriekš eksistējošā sirds-asinsvadu sistēmas slimība.

Ziņots par perifēras neiropātijas gadījumu vīrietim 11 nedēļu laikā pēc četrām A tipa botulīna toksīna kompleksu saturoša standarta preparāta injekciju sesijām (kakla un muguras spazmu un izteiktu sāpju ārstēšanai).

Sieviešu kārtas pacientei divas dienas pēc standarta preparāta, kas satur A tipa botulīna toksīna kompleksu, injekcijas, lai ārstētu kakla distoniju, attīstījās brahiāla pleksopātija, kas izzuda pēc pieciem mēnešiem.

Lietojot standarta preparātus, kas satur A tipa botulīna toksīna kompleksu, aprakstīta *erythema multiforme*, nātrene, psoriāzei līdzīgi izsitumi, nieze un alerģiskas reakcijas, taču to cēloniskā sakarība ar preparāta lietošanu nav skaidra.

Pēc standarta A tipa botulīna toksīna kompleksa injekcijas EMG novērota dažu attālu muskuļu pastiprināta trīce, kas nebija saistīta ar muskuļu vājumu vai citiem elektrofizioloģiskiem traucējumiem.

#### **4.9 Pārdozēšana**

##### Pārdozēšanas simptomi:

Lielākas nekā ieteicams A tipa botulīna neirotoksīna devas var izraisīt izteiktu neiromuskulāru paralīzi tālāk no injekcijas vietas. Pārdozēšanas simptomi neparādās tūlīt pēc injekcijas un tie var ietvert vispārēju vājumu, plakstiņa noslīdēšanu, redzes dubultošanu, rīšanas un runas grūtības vai elpošanas muskuļu paralīzi, kas var izraisīt aspirācijas pneimoniju.

##### Rīcība pārdozēšanas gadījumā:

Pārdozēšanas gadījumā pacientu vairākas dienas jānovēro medicīniskajam personālam. Ja parādās intoksikācijas pazīmes, pacients jāhospitalizē un jāuzsāk vispārīga balstterapija. Ja parādās elpošanas muskuļu paralīze, pacients jāintubē un jāveic asistējošā mākslīgā plaušu ventilācija, kamēr stāvoklis neuzlabojas.

### **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

#### **5.1 Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Miorelaksants, perifēras darbības līdzeklis, ATĶ kods: M03AX01

A tipa botulīna neirotoksīns, inhibējot acetilholīna izdalīšanos, bloķē holīnerģisko impulsu pārvadi neiromuskulārajā sinapsē. Nervu gali neiromuskulārajās sinapsēs pārstāj reaģēt uz nervu impulsiem un netiek sekretēts neimediator (ķīmiska denervācija). Impulsu pārvade tiek atjaunota, veidojoties jauniem nervu galiem un motorajām gala plāksnītēm.

A tipa botulīna neirotoksīna darbības mehānismu, ar kura palīdzību tas ietekmē holīnerģisko nervu galus, var sadalīt trīs turpmāk minētajos soļos:

- a) piesaistīšanās holīnerģisko nervu galiem
- b) iekļūšana vai internalizācija nerva galā un
- c) acetilholīna izdalīšanās inhibēšana, intracelulāri 'saindējot' nerva galu.

Ar smago ķēdi, kam piemīt ļoti augsta selektivitāte un afinitāte pret receptoriem, kas sastopami tikai holīnerģisko nervu galos, A tipa botulīna neirotoksīns piesaistās šiem receptoriem. Pēc neirotoksīna iekļūšanas nerva galā tā vieglā ķēde ļoti specifiski sašķeļ mērķa olbaltumvielu (*SNAP 25*), kuras klātbūtne ir būtiska, lai notiktu acetilholīna izdalīšanās.

Atveseļošanās pēc injekcijas parasti notiek 3-4 mēnešu laikā, kad nervu gali ataug un vēlreiz pievienojas gala plāksnītei.

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

### a) Aktīvās vielas vispārīgs raksturojums:

Ar A tipa botulīna neirotoksīnu nav iespējams veikt klasiskos kinētikas un sadalījuma pētījumus, jo aktīvā viela tiek lietota ļoti mazos daudzumos (pikogrami vienā injekcijā) un tā ļoti strauji un neatgriezeniski saistās ar holīnerģisko nervu galiem.

Dabiskais botulīna toksīns ir augstas molekulmasas komplekss, kas bez neirotoksīna (150 kD) satur arī citas netoksiskas olbaltumvielas, piemēram, hemaglutinīnus un nehemaglutinīnus. Atšķirībā no standarta preparātiem, kas satur A tipa botulīna toksīna kompleksu, Xeomin satur tīru neirotoksīnu (150 kD) un tajā nav kompleksa olbaltumvielas.

Līdzīgi kā daudzas citas olbaltumvielas ar līdzīgu izmēru, A tipa botulīna neirotoksīns pēc intramuskulāras injekcijas tiek retrogrādi transportēts pa aksonu. Tomēr nav konstatēta retrogrāda transsinaptiska aktīva A tipa botulīna neirotoksīna iekļūšana centrālajā nervu sistēmā.

A tipa botulīna neirotoksīns, kas saistījies ar receptoru, endocitozes veidā iekļūst nerva galā pirms tas sasniedz mērķa olbaltumvielu (*SNAP 25*) un galu galā tiek sašķelts intracelulāri. Brīvi cirkulējošas A tipa botulīna neirotoksīna molekulas, kas nav piesaistījušās presinaptiskajiem holīnerģisko nervu galu receptoriem, tiek pakļautas fagocitozei vai pinocitozei un tiek sašķeltas līdzīgi kā jebkura cita brīvi cirkulējoša olbaltumviela.

### b) Aktīvās vielas sadalījums pacientos:

Iepriekš minēto iemeslu dēļ nav veikti Xeomin farmakokinētikas pētījumi cilvēkiem.

## 5.3 Preklīniskie dati par drošību

Ne-klīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par kardiovaskulāro farmakoloģisko drošību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Dati, kas tika iegūti atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar Xeomin, bija galvenokārt saistīti ar tā farmakodinamisko darbību.

Netika iegūti dati par lokālu nepanesamību. Pētījumos par Xeomin toksisku ietekmi uz reproduktivitāti trušiem netika novērota nelabvēlīga ietekme uz tēviņu vai mātišu auglību, ne arī tieša iedarbība uz embrija-augļa attīstību. Tomēr Xeomin nozīmēšana prenatālās toksicitātes pētījumā reizi nedēļā vai katru otro nedēļu devās, kas izraisīja nepārprotamu toksicitāti mātei, palielināja abortu skaitu trušiem. Nepārtraukta sistēmiska preparāta ievadīšana mātītēm (nezināmā) jutīgā organoģenēzes fāzē ne vienmēr ir priekšnoteikums teratogēnas iedarbības ierosināšanai.

Ar Xeomin nav veikti genotoksicitātes, kancerogenitātes un pre- un postnatālās attīstības pētījumi.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1 Palīgvielu saraksts

Cilvēka albumīns  
Saharoze

## 6.2 Nesaderība

Zāles ar citiem preparātiem (izņemot apakšpunktā 6.6 minētos) sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

## 6.3 Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons: 3 gadi

Izšķīdināts šķīdums: Uzglabājot 2 °C līdz 8 °C temperatūrā, ķīmiskā un fizikālā stabilitāte saglabājas 24 stundas. No mikrobioloģiskā viedokļa produkts ir jāizlieto nekavējoties.

## 6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Neatvērts flakons: Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C

Izšķīdinātu medicīnas produkta uzglabāšanas nosacījumus skatīt apakšpunktā 6.3.

## 6.5 Iepakojuma veids un saturs

Flakons (1. tipa stikls) ar gumijas aizbāzni (bromobutīla gumijas) un nosedzošu plombējumu (alumīnijs); iepakojumu lielumi – 1 (vienas vienības iepakojums), 2, 3 vai 6 flakoni (daudzu vienību iepakojums). Ir pieejams arī klīniskais iepakojums ar 6 flakoniem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## 6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Xeomin pirms lietošanas tiek izšķīdināts sterilā, konservantus nesaturošā 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumā injekcijām. Izšķīdināšana un atšķaidīšana jāveic atbilstoši labai praksei, īpaši attiecībā uz aseptikas ievērošanu.

Atbilstoši labas prakses prasībām, lai aizturētu izšķīdināto šķīdumu, flakona saturu atšķaidīšana un šļirces sagatavošana jāveic uz papīra dvieļiem ar plastmasas pārklājumu. Šļircē jāieviek nepieciešamais šķīdinātāja daudzums (skatīt atšķaidīšanas tabulu). Pirms adatas ieduršanas flakona gumijas aizbāžņa atsegtā daļa ir jānotīra ar spirtu (70%). Šķīdinātājs flakonā jāievada uzmanīgi. Flakons jāizmet, ja vakuums neieviek šķīdinātāju flakonā. Izšķīdināts Xeomin ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums bez piemaisījumiem.

Xeomin nedrīkst lietot, ja izšķīdinātais šķīdums (sagatavots, kā aprakstīts iepriekš) ir duļķains vai satur duļķēm līdzīgus vai sīku daļiņu piemaisījumus.

Ieteicamie atšķaidīšanas tilpumi ir norādīti tabulā:

<b>Pievienotais šķīdinātājs</b> (9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām)	<b>Iegūtā deva – vienības 0,1 ml</b>
0,5 ml	20,0 V
1,0 ml	10,0 V
2,0 ml	5,0 V
4,0 ml	2,5 V
8,0 ml	1,25 V

Injekciju šķīdums, kas uzglabāts ilgāk nekā 24 stundas, kā arī neizlietots injekciju šķīdums jāizlej.



Lai iznīcināšana būtu droša, neizlietoto flakonu saturs jāizšķīdina nelielā ūdens daudzumā un pēc tam jāsterilizē autoklāvā. Visi izmantotie flakoni, šļirces un izšķīstītais šķīdums u.c. jāsterilizē autoklāvā un jebkādas Xeomin atliekas jāinaktivē, izmantojot atšķaidītu nātrija hidroksīda šķīdumu (0,1 N NaOH).

**7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstraße 100  
60318 Frankfurt/Main  
Vācija  
Tālrunis: +49-69/15 03-1  
Fakss: +49-69/15 03-200

**8. REGISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

[To be completed nationally]

**9. REGISTRĀCIJAS / PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS**

[To be completed nationally]

**10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

[To be completed nationally]

**MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE VIENAS VIENĪBAS IEPAKOJUMAM (1 FLAKONS)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xeomin 100 LD<sub>50</sub> vienības, pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai  
*Clostridium Botulinum* A tipa neirotoksīns (150 kD), bez kompleksa olbaltumvielām

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

1 flakons satur 100 LD<sub>50</sub> vienības *Clostridium Botulinum* A tipa neirotoksīna (150 kD), bez kompleksa olbaltumvielām

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Cilvēka albumīns, saharoze

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai  
1 flakons

**5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Intramuskulārai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz: MM/GGGG

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Pēc izšķīdināšanas: zāles var uzglabāt ne ilgāk kā 24 stundas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**

Lai iznīcināšana būtu droša, neizlietoto flakonu saturs jāizšķīdina nelielā ūdens daudzumā un pēc tam jāsterilizē augstā spiedienā. Visi izmantotie flakoni, šļirces un izšķakstītais šķīdums u.c. jāsterilizē autoklāvā un jebkādas Xeomin atliekas jāinaktivē, izmantojot atšķaidītu nātrija hidroksīda šķīdumu (0,1 N NaOH).

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
60048 Frankfurt/Main  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

[To be completed nationally]

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

[To be completed nationally]

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

*Pieņemts attaisnojums neiekļaut Braila rakstu*

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE 1 FLAKONAM, JA TĀ IR IEPAKOJUMA, KAS SATUR VAIRĀKAS VIENĪBAS 2 ,3, 6 FLAKONUS, DAĻA/SASTĀVDAĻA**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xeomin100 LD<sub>50</sub> vienības, pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai  
*Clostridium Botulinum* A tipa neirotoksīns (150 kD), bez kompleksa olbaltumvielām

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

1 flakons satur 100 LD<sub>50</sub> vienības *Clostridium Botulinum* A tipa neirotoksīna (150 kD), bez kompleksa olbaltumvielām

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Cilvēka albumīns, saharoze

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai  
1 flakons

**5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Intramuskulārai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz: MM/GGGG

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Pēc izšķīdināšanas: zāles var uzglabāt ne ilgāk kā 24 stundas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**

Lai iznīcināšana būtu droša, neizlietoto flakonu saturs jāizšķīdina nelielā ūdens daudzumā un pēc tam jāsterilizē augstā spiedienā. Visi izmantotie flakoni, šļirces un izšķīdinātais šķīdums u.c. jāsterilizē autoklāvā un jebkādas Xeomin atliekas jāinaktivē, izmantojot atšķaidītu nātrija hidroksīda šķīdumu (0,1 N NaOH).

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
60048 Frankfurt/Main  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

[To be completed nationally]

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

[To be completed nationally]

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

*Pieņemts attaisnojums neiekļaut Braila rakstu*

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE 1 FLAKONAM, JA TĀ IR KLĪNIKAS IEPAKOJUMA, KURĀ IR 6 FLAKONI,  
DAĻA/SASTĀVDAĻA**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xeomin 100 LD<sub>50</sub> vienības, pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai  
*Clostridium Botulinum* A tipa neirotoksīns (150 kD), bez kompleksa olbaltumvielām

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

1 flakons satur 100 LD<sub>50</sub> vienības *Clostridium Botulinum* A tipa neirotoksīna (150 kD), bez kompleksa olbaltumvielām

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Cilvēka albumīns, saharoze

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai  
1 flakons

**5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Intramuskulārai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ  
UN NEREDZAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz: MM/GGGG

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Pēc izšķīdināšanas: zāles var uzglabāt ne ilgāk kā 24 stundas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**

Lai iznīcināšana būtu droša, neizlietoto flakonu saturs jāizšķīdina nelielā ūdens daudzumā un pēc tam jāsterilizē augstā spiedienā. Visi izmantotie flakoni, šļircēs un izšķīdinātais šķīdums u.c. jāsterilizē autoklāvā un jebkādas Xeomin atliekas jāinaktivē, izmantojot atšķaidītu nātrija hidroksīda šķīdumu (0,1 N NaOH).

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
60048 Frankfurt/Main  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

[To be completed nationally]

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

[To be completed nationally]

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

*Pieņemts attaisnojums neiekļaut Braila rakstu*



**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE IEPAKOJUMAM, KURĀ ATRODAS 2, 3, 6 FLAKONI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xeomin100 LD<sub>50</sub> vienības, pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai  
*Clostridium Botulinum* A tipa neirotoksīns (150 kD), bez kompleksa olbaltumvielām

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

1 flakons satur 100 LD<sub>50</sub> vienības *Clostridium Botulinum* A tipa neirotoksīna (150 kD), bez kompleksa olbaltumvielām

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Cilvēka albumīns, saharoze

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai  
2 flakoni  
3 flakoni  
6 flakoni

**5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Intramuskulārai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz: MM/GGGG

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Pēc izšķīdināšanas: zāles var uzglabāt ne ilgāk kā 24 stundas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**

Lai iznīcināšana būtu droša, neizlietoto flakonu saturs jāizšķīdina nelielā ūdens daudzumā un pēc tam jāsterilizē augstā spiedienā. Visi izmantotie flakoni, šļircēs un izšķīdinātais šķīdums u.c. jāsterilizē autoklāvā un jebkādas Xeomin atliekas jāinaktivē, izmantojot atšķaidītu nātrija hidroksīda šķīdumu (0,1 N NaOH).

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
60048 Frankfurt/Main  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

[To be completed nationally]

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

[To be completed nationally]

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

*Pieņemts attaisnojums neiekļaut Braila rakstu*

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE KLĪNIKAS IEPAKOJUMAM AR 6 FLAKONIEM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xeomin 100 LD<sub>50</sub> vienības, pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai  
*Clostridium Botulinum* A tipa neirotoksīns (150 kD), bez kompleksa olbaltumvielām

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

1 flakons satur 100 LD<sub>50</sub> vienības *Clostridium Botulinum* A tipa neirotoksīna (150 kD), bez kompleksa olbaltumvielām

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Cilvēka albumīns, saharoze

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai  
6 flakoni  
Klīnikas iepakojums. Izmantošanai tikai klīnikā.

**5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Intramuskulārai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz: MM/GGGG

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Pēc izšķīdināšanas: zāles var uzglabāt ne ilgāk kā 24 stundas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**

Lai iznīcināšana būtu droša, neizlietoto flakonu saturs jāizšķīdina nelielā ūdens daudzumā un pēc tam jāsterilizē augstā spiedienā. Visi izmantotie flakoni, šļircēs un izšķīdinātais šķīdums u.c. jāsterilizē autoklāvā un jebkādas Xeomin atliekas jāinaktivē, izmantojot atšķaidītu nātrija hidroksīda šķīdumu (0,1 N NaOH).

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
60048 Frankfurt/Main  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

[To be completed nationally]

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

[To be completed nationally]

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

*Pieņemts attaisnojums neiekļaut Braila rakstu*

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ  
IEPAKOJUMĀ**

**FLAKONA MARKĒJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Xeomin 100 LD<sub>50</sub> vienības, pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai  
*Clostridium Botulinum* A tipa neirotoksīns (150 kD), bez kompleksa olbaltumvielām

Intramuskulārai lietošanai.

**2. LIETOŠANAS METODE**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz: MM/GGGG

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

100 LD<sub>50</sub> vienības

**6. CITA**

## **LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

**Xeomin 100 LD<sub>50</sub> vienības, pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai**  
*Clostridium Botulinum A* tipa neirotoksīns (*Clostridium Botulinum neurotoxin type A*) (150 kD), bez kompleksa olbaltumvielām

### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Xeomin un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Xeomin lietošanas
3. Kā lietot Xeomin
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Xeomin
6. Sīkāka informācija

## **1. KAS IR XEOMIN UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO**

Xeomin ir zāles, kas atslābina muskuļus.

Xeomin tiek lietots šādu stāvokļu ārstēšanai pieaugušajiem:

- simptomātiska acs plakstiņa spazma (blefarospazma)
- greizais kakls (spastisks *torticollis*)

## **2. PIRMS XEOMIN LIETOŠANAS**

### **Nelietojiet Xeomin šādos gadījumos**

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret A tipa botulīna neirotoksīnu vai kādu citu Xeomin sastāvdaļu (skatīt apakšpunktu 6 „Sīkāka informācija”)
- ja slimojat ar vispārējiem muskuļu aktivitātes traucējumiem (piem., myasthenia gravis, Lamberta-Ītona sindromu)
- ja injekcijas vietā ir izveidojusies infekcija.

### **Īpaša piesardzība, lietojot Xeomin, nepieciešama šādos gadījumos**

Pastāstiet ārstam:

- ja Jums ir jebkāda veida asinsreces traucējumi
- ja lietojat zāles, kas aizkavē asins recēšanu (antikoagulantu terapiju)
- ja Jums ir izteikts vājums vai samazināts muskuļu apjoms tajā muskulī, kur Jūs saņemsiet injekciju
- ja Jums ir slimība, ko sauc par amiotrofo laterālo sklerozi. Šī slimība izraisa muskuļu audu vājumu.
- ja Jums ir jebkāda slimība, kas traucē mijiedarbību starp nerviem un skeleta muskuļiem (perifērā neiromuskulārā disfunkcija)

- ja Jums šobrīd ir rīšanas grūtības vai kādreiz tādas ir bijušas

Ja Xeomin injekcijas tiek atkārtotas, zāļu terapeitiskā iedarbība var būt dažāda. Iespējamie iedarbības pastiprināšanās vai samazināšanās cēloņi ir šādi:

- atšķirīga tehnika, kādu ārsts izmanto, sagatavojot preparātu,
- atšķirīgi ārstēšanas intervāli,
- injekcijas citā muskulī,
- mainīga Xeomin aktīvās vielas efektivitāte
- vai nereaģēšana/neveiksmīga ārstēšana terapijas kursa laikā.

Ja Jūs esat bijis mazkustīgs ilgu laiku, pēc Xeomin injekcijas jebkādas aktivitātes Jums ir jāatsāk pakāpeniski.

Ja Jums parādās rīšanas grūtības, runas vai elpošanas traucējumi, lūdzu, sazinieties ar neatliekamās palīdzības dienestu vai lūdziet to izdarīt saviem radniekiem (skatīt apakšpunktu 4).

Xeomin lietošana bērniem un pusaudžiem nav vēl pētīta un tāpēc nav ieteicama.

### ***Acs plakstiņa spazma (blefarospazma)***

Lūdzu informējiet ārstu pirms ārstēšanas, ja Jums:

- ir bijusi acu operācija. Ārsts tad veik papildus drošības pasākumus.
- ir risks, ka attīstīsies slimība, ko sauc par slēgtā leņķa glaukomu. Šī slimība var izraisīt iekšējā acs spiediena paaugstināšanos un rezultātā bojāt redzes nervu. Ārsts tad zinās, ka Jums ir risks.

Ārstēšanas laikā acs plakstiņa mīkstajos audos var rasties neliela punktveida asiņošana. Ārsts var to nekavējoties apstādināt, pielietojot vieglu spiedienu injekcijas vietā.

Pēc Xeomin injekcijas saņemšanas acs muskulī var samazināties mirkšķināšanas biežums. Tas var izraisīt pārāk ilgu acs caurspīdīgās daļas (radzenes) pakļaušanu ārējās vides ietekmei. Tas var izraisīt virsmas bojājumu un iekaisumu (radzenes čūlu). Tas var notikt biežāk, ja Jums ir sejas nervu traucējumi.

### ***Greizais kakls (spastisks torticollis)***

Pēc injekcijas Jums var rasties mērenas vai stipras rīšanas grūtības. Tas var radīt elpošanas grūtības un Jums var būt augstāks svešķermeņu vai šķidrums ieelpošanas risks. Svešķermenis plaušās var izraisīt iekaisumu vai infekciju (pneimoniju). Ārsts var nepieciešamības gadījumā Jums nozīmēt speciālu medicīnisku ārstēšanu (piem., mākslīgo barošanu).

Rīšanas grūtības var saglabāties divas līdz trīs nedēļas pēc injekcijas, bet vienā gadījumā zināms, ka tās saglabājās piecus mēnešus.

### **Citu zāļu lietošana**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Teorētiski Xeomin iedarbību var pastiprināt šādas zāles:

- aminoglikozīdu grupas antibiotikas
- zāles, kas ietekmē impulsu pārvadi no nerva uz muskuli, piem., tubokurarīna tipa miorelaksanti, kas samazina muskulatūras spēku.

Tādēļ, lietojot Xeomin vienlaicīgi ar aminoglikozīdiem vai spektinomicīnu, jāievēro īpaša piesardzība. Tas attiecas arī uz zālēm, kas samazina muskulatūras spēku. Jūsu ārsts var samazināt relaksanta sākuma devu vai izmantot vidēji ilgās darbības zāles, nevis zāles ar ilgstošu iedarbību.

Teorētiski Xeomin iedarbību var pavājināt šādas zāles:



- dažas pretmalārijas / pretreimatisma zāles (4-aminohinolīni).

### **Grūtniecība un zīdīšanas periods**

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jūs esat grūtniece, Xeomin nedrīkst lietot izņemot, ja ārsts izlemj, ka tas ir absolūti nepieciešams un, ka iespējamais ieguvums pārsniedz risku.

Nav zināms, vai Xeomin aktīvā viela izdalās mātes pienā. Tādēļ Xeomin lietošana sievietēm, kas zīda bērnu, nav ieteicama.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Ņemot vērā Jūsu slimības īpašības, spēja vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus varētu būt traucēta. Daži Xeomin ārstnieciskie efekti un/vai blakusparādības arī var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tādēļ Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, kamēr Jūsu spējas nav pilnībā atjaunojušās.

## **3. KĀ LIETOT XEOMIN**

Xeomin var ievadīt tikai veselības aprūpes speciālists, kuram ir pieredze botulīna toksīna ievadīšanā.

Atšķaidīts Xeomin ir paredzēts injekcijām muskulī.

Optimālo devu un injekciju vietu skaitu ārstējamajā muskulī Jums personiski noteiks Jūsu ārsts. Pirmās ārstēšanas ar Xeomin rezultāti ir jāizvērtē un, iespējams, var būt nepieciešama devas korekcija, kamēr tiek sasniegta vajadzīgā terapeitiskā iedarbība.

Ja Jums liekas, ka Xeomin darbība ir pārāk spēcīga vai vāja, pārrunājiet to ar savu ārstu. Gadījumā, ja nenovēro nekādu terapeitisku iedarbību, jāapsver alternatīvu ārstēšanas veidu izmantošana.

Jūsu organismā var izveidoties antivielas pēc botulīna toksīna A preparātu saņemšanas. Antivielas var samazināt preparāta terapeitisko efektu.

#### ***Acs plakstiņa spazma (blefarospazma)***

Parasti pirmo iedarbību novēro četru dienu laikā pēc injekcijas. Katras ārstēšanas iedarbība parasti ilgst aptuveni 3-4 mēnešus, tomēr tā var ilgt arī ievērojami ilgāku vai īsāku laika posmu. Ārstēšanu nepieciešamības gadījumā var atkārtot.

Parasti ārstēšanas efekts neuzlabojas, ja ārstēšana tiek veikta biežāk nekā reizi trīs mēnešos.

#### ***Greizais kakls (spastisks torticollis)***

Parasti pirmo iedarbību novēro septiņu dienu laikā pēc injekcijas. Katras ārstēšanas iedarbība parasti ilgst aptuveni 3-4 mēnešus, tomēr tā var ilgt arī ievērojami ilgāku vai īsāku laika posmu. Starp divām ārstēšanas sesijām jābūt vismaz 10 nedēļu ilgam pārtraukumam.

### **Ja esat lietojis vairāk Xeomin nekā noteikts**

#### **Pārdozēšanas simptomi**

Pārdozēšanas simptomi neparādās tūlīt pēc injekcijas un tie var būt šādi: vispārējs vājums, acs plakstiņa noslīdējums, redzes dubultošanās, rīšanas un runāšanas grūtības, kā arī plaušu karsonis.

### Rīcība pārdozēšanas gadījumā

Ja novērojat pārdozēšanas simptomus, lūdzu, nekavējoties meklējiet neatliekamo medicīnisko palīdzību vai palūdziet, lai to izdara Jūsu radnieki, lai Jūs tiktu nogādāts slimnīcā. Var būt nepieciešama medicīniskā personāla uzraudzība un asistējošā mākslīgā plaušu ventilācija.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

## **4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS**

Tāpat kā citas zāles, Xeomin var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Blakusparādības var rasties, ja Xeomin injekcija tiek veikta nepareizā vietā un uz laiku tiek paralizētas blakus esošo muskuļu grupas. Lielas devas var izraisīt tālu no injekcijas vietas atrodošos muskuļu paralīzi. Parasti blakusparādības novēro pirmajā nedēļā pēc ārstēšanas un tās ir pārejošas. Tās var attīstīties tikai rajonā ap injekcijas vietu (piem., lokālas sāpes, jutīgums injekcijas vietā un injekcijas vietas asiņošana).

**Ja Jums parādās rīšanas grūtības, runas vai elpošanas traucējumi, lūdzu, nekavējoties sazinieties ar neatliekamās palīdzības dienestu vai lūdziet to izdarīt saviem radniekiem.**

Tāpat kā citas zāles, Xeomin var izraisīt alerģiskas reakcijas. Alerģiska reakcija var izraisīt kādu no šiem simptomiem:

- elpošanas grūtības
- plaukstu, pēdu, elkoņu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums.

**Nekavējoties pastāstiet ārstam vai arī dodieties uz tuvāko slimnīcu, ka Jums ir kāds no šiem simptomiem.**

Lai klasificētu blakusparādības, tiek izmantots šāds blakusparādību iespējamību un tām atbilstošo sastopamības biežumu iedalījums:

<i>ļoti bieži</i>	vairāk nekā 1 no 10 ārstēto cilvēku
<i>bieži</i>	mazāk nekā 1 no 10, bet vairāk nekā 1 no 100 ārstēto cilvēku
<i>retāk</i>	mazāk nekā 1 no 100, bet vairāk nekā 1 no 1 000 ārstēto cilvēku
<i>reti</i>	mazāk nekā 1 no 1 000, bet vairāk nekā 1 no 10 000 ārstēto cilvēku
<i>ļoti reti</i>	mazāk nekā 1 no 10 000 ārstēto cilvēku, ieskaitot atsevišķus gadījumus

### ***Acs plakstiņa spazma (blefarospazma)***

Lietojot Xeomin, ziņots par šādām blakusparādībām:

Bieži: acs plakstiņa noslīdēšana (ptoze), sausums acīs

Retāk: muskuļu vājums, kņudēšanas un durstīšanas sajūta (parestēzijas), galvas sāpes, konjunktīvas iekaisums (konjunktivīts), sausums mutē, izsitumi uz ādas, manipulācijas rezultātā radusies trauma

Turklāt salīdzinošajam medikamentam, kas satur standarta A tipa botulīna toksīna kompleksu un kas izmantots klīniskajos pētījumos ar Xeomin, ir zināmas šādas blakusparādības. Iespējams, ka, lietojot Xeomin, var attīstīties arī šādas blakusparādības:

- Bieži:** īpaša veida radzenes iekaisums (virspusējs punktveida keratīts), nespēja aizvērt aci (lagofthalmus), acs kairinājums, bailes no gaismas (fotofobija), pastiprināta asaru izdalīšanās (asarošana)
- Retāk:** sejas paralīze, sejas muskuļu vājums, radzenes iekaisums (keratīts), acs plakstiņa malas izgriešanās uz āru (ektropions), redzes dubultošanās (diplopija), acs plakstiņa malas iegriešanās uz iekšu (entropions), redzes traucējumi, neskaidra redze, reibonis, ādas iekaisums (dermatīts), nogurums
- Reti:** acs plakstiņa pietūkums
- Ļoti reti:** redzes nerva slimība, parasti saistīta ar palielinātu iekšējās acs spiedienu (slēgtā leņķa glaukomu), radzenes čūlas

### ***Greizais kakls (spastisks torticollis)***

Lietojot Xeomin, ziņots par šādām blakusparādībām:

- Bieži:** rīšanas grūtības (disfāģija), muskuļu vājums, sāpes kaklā
- Retāk:** runāšanas traucējumi (disfonija), vājums (astēnija), sāpes muskuļos (mialģija), galvas sāpes, trīce (tremors), sāpes acī, caureja, sausums mutē, vemšana, resnās zarnas iekaisums (kolīts), izsitumi uz ādas, ādas apsārtums (eritēma), nieze (*pruritus*), pastiprināta svīšana, sāpes kaulos, injekcijas vietas iekaisums, injekcijas vietas jutīgums

Turklāt salīdzinošajam medikamentam, kas satur standarta A tipa botulīna toksīna kompleksu un kas izmantots klīniskajos pētījumos ar Xeomin, ir zināmas šādas blakusparādības. Iespējams, ka, lietojot Xeomin, var attīstīties arī šādas blakusparādības:

- Ļoti bieži:** sāpes, lokāls vājums
- Bieži:** vispārējs vājums, gripai līdzīgi simptomi, savārgums, reibonis, kņudēšanas sajūta, miegainība, deguna gļotādas iekaisums (rinīts), augšējo elpošanas ceļu iekaisums, slikta dūša, sausums mutē, ādas bojājums, stīvums, paaugstināts muskuļu tonuss (hipertonija)
- Retāk:** elpošanas grūtības (dispnoe), redzes dubultošanās (diplopija), acs plakstiņa noslīdēšana (ptoze), balss izmaiņas, drudzis

Greizā kakla ārstēšana var izraisīt dažāda smaguma disfāģiju. Tas var izraisīt svešķermeņu ieelpošanas risku, kura gadījumā var būt nepieciešama medicīniska iejaukšanās. Rīšanas grūtības var saglabāties divas līdz trīs nedēļas pēc injekcijas, bet vienā gadījumā ir ziņots, ka rīšanas grūtības saglabājās piecus mēnešus. Rīšanas grūtību izteiktība ir atkarīga no devas lieluma. Klīniskajos pētījumos ar A tipa botulīna toksīna kompleksu ziņoja, ka rīšanas grūtības attīstās retāk, ja ārstēšanas sesijā izmantotas nelielas devas.

### ***Vispārīga informācija***

Turpmāk sniegtā papildu informācija ir balstīta uz publikācijām par standarta preparātiem, kas satur A tipa botulīna toksīna kompleksu.

Ir saņemti ļoti reti ziņojumi par blakusparādībām, kas saistītas ar toksīna izplatīšanos attālu no ievadīšanas vietas (pārmērīgs muskuļu vājums, rīšanas grūtības, plaušu infekcija vai iekaisums svešķermeņu ieelpošanas dēļ (aspirācijas pneimonija) ar letālu iznākumu dažos gadījumos).

Ir saņemti reti ziņojumi par blakusparādībām, kas saistītas ar sirds-asinsvadu sistēmu, piemēram, neregulāru sirdsdarbību (aritmiju) un sirdslēkmi, dažas no šīm blakusparādībām beidzās letāli. Nav skaidrs, vai šos nāves gadījumus izraisīja standarta preparāti, kas satur A tipa botulīna toksīna kompleksu, vai iepriekš eksistējošā sirds-asinsvadu sistēmas slimība.

Ir saņemti reti ziņojumi par smagām alergiskām (anafilaktiskām) reakcijām pēc standarta preparāta, kas satur A tipa botulīna toksīna kompleksu, injekcijas.

Ziņots par perifēras neiropātijas gadījumu vīrietim 11 nedēļu laikā pēc četrām A tipa botulīna toksīna kompleksu saturoša standarta preparāta injekciju sesijām (kakla un muguras spazmu un izteiktu sāpju ārstēšanai).

Sieviešu kārtas pacientei divas dienas pēc standarta preparāta, kas satur A tipa botulīna toksīna kompleksu, injekcijas, lai ārstētu greizo kaklu, attīstījās nerva bojājums, kas skāra roku (brahiāla pleksopātija); tas izzuda pēc pieciem mēnešiem.

Lietojot standarta preparātus, kas satur A tipa botulīna toksīna kompleksu, aprakstīti dažādi ādas izsitumu veidi (*erythema multiforme*, nātrene, psoriāzei līdzīgi izsitumi), nieze un alergiskas reakcijas, taču to cēloniskā sakarība ar preparāta lietošanu nav skaidra.

Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

## 5. KĀ UZGLABĀT XEOMIN

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Xeomin pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un etiķetes pēc „Der. līdz.”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neatvērts flakons: Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C

Izšķīdināts šķīdums: Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C).

Ārsts pirms lietošanas izšķīdinās medikamentu fizioloģiskajā šķīdumā. Šo zšķīdināto šķīdumu: var uzglabāt 2 °C līdz 8 °C temperatūrā 24 stundas. Tomēr produkts ir jāizlieto nekavējoties.

Ārsts nedrīkst izmantot Xeomin, ja pēc instrukcijām atšķaidītā flakona saturs ir duļķains vai satur duļķēm līdzīgus vai daļiņu veida piemaisījumus.

## 6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

### Ko Xeomin satur

- Aktīvā viela ir *Clostridium Botulinum* A tipa neirotoksīns (150 kD), bez kompleksa olbaltumvielām

1 flakons satur 100 LD<sub>50</sub> vienības *Clostridium Botulinum* A tipa neirotoksīna (150 kD), bez kompleksa olbaltumvielām. Viena LD<sub>50</sub> vienība atbilst vidējai letālai devai (LD<sub>50</sub>), ja izšķīdināts produkts noteiktos apstākļos tiek intraperitoneāli injicēts pelēm. Tā kā pastāv atšķirības LD<sub>50</sub> noteikšanas metodēs, šīs vienības atbilst tikai Xeomin un tās nevar piemērot citiem botulīna toksīna preparātiem.

- Citas sastāvdaļas ir: cilvēka albumīns, saharoze

## **Xeomin ārējais izskats un iepakojums**

Xeomin tiek piegādāts kā pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai. Pulveris ir baltā krāsā. Izšķīdināts Xeomin ir dzidrs un bezkrāsains šķīdums bez piemaisījumiem.

Iepakojumā ir 1 (vienas vienības iepakojums), 2, 3 vai 6 flakoni (daudzu iepakojumu iepakojums).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstraße 100  
60318 Frankfurt/Main  
Vācija  
Tālr.: +49-69/15 03-1  
Fakss: +49-69/15 03-200

### **Ražotājs**

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA  
Eckenheimer Landstraße 100  
60318 Frankfurt/Main  
Vācija  
Tālr.: +49-69/15 03-1  
Fakss: +49-69/15 03-200

## **Šī lietošanas instrukcija akceptēta**

---

### **Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas un veselības aprūpes profesionāļiem:**

Xeomin devu var samazināt vai palielināt, ievadot mazāku vai lielāku injekcijas tilpumu. Jo mazāks ir injekcijas tilpums, jo mazāka ir spiediena sajūta un mazāka A tipa botulīna neirotoksīna izplatīšanās muskulī. To ir lietderīgi izmantot, veicot injekcijas mazās muskuļu grupās, lai samazinātu iedarbību uz blakus esošajiem muskuļiem.

Xeomin pirms lietošanas tiek izšķīdināts sterilā, konservantus nesaturošā 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumā injekcijām.

Atbilstoši labas prakses prasībām, lai aizturētu izšķīdināto šķīdumu, flakona satura atšķaidīšana un šļirces sagatavošana jāveic uz papīra dvielēm ar plastmasas pārklājumu. Šļircē jāievelk nepieciešamais šķīdinātāja daudzums (skatīt atšķaidīšanas tabulu). Pirms adatas ieduršanas flakona gumijas aizbāžņa atsegtā daļa ir jānotīra ar spirtu (70%). Šķīdinātājs flakonā jāievada uzmanīgi. Flakons jāizmet, ja vakuums neievelk šķīdinātāju flakonā. Izšķīdināts Xeomin ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums bez piemaisījumiem.

Ieteicamie atšķaidīšanas tilpumi ir norādīti tabulā:

<b>Pievienotais šķīdinātājs (9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām)</b>	<b>Iegūtā deva – vienības 0,1 ml</b>
0,5 ml	20,0 V
1,0 ml	10,0 V
2,0 ml	5,0 V
4,0 ml	2,5 V

8,0 ml	1,25 V
--------	--------

**Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Injekciju šķīdums, kas uzglabāts ilgāk nekā 24 stundas, kā arī neizlietots injekciju šķīdums jāizlej.

Lai iznīcināšana būtu droša, neizmantoto flakonu saturs jāizšķīdina nelielā ūdens daudzumā un pēc tam jāsterilizē augstā spiedienā (autoklāvā). Visi izmantotie flakoni, šļirces un izšķīstītais šķīdums u.c. jāsterilizē augstā spiedienā un jebkādas Xeomin atliekas jāinaktivē, izmantojot atšķaidītu nātrija hidroksīda šķīdumu (0,1 N NaOH).