

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

XEOMIN 50 jednotiek prášok na injekčný roztok
XEOMIN 100 jednotiek prášok na injekčný roztok
XEOMIN 200 jednotiek prášok na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

XEOMIN 50 jednotiek prášok na injekčný roztok

Jedna injekčná liekovka obsahuje 50 jednotiek neurotoxínu *Clostridium botulinum* typu A (150 kD), bez komplexotvorných bielkovín*.

XEOMIN 100 jednotiek prášok na injekčný roztok

Jedna injekčná liekovka obsahuje 100 jednotiek neurotoxínu *Clostridium botulinum* typu A (150 kD), bez komplexotvorných bielkovín*.

XEOMIN 200 jednotiek prášok na injekčný roztok

Jedna injekčná liekovka obsahuje 200 jednotiek neurotoxínu *Clostridium botulinum* typu A (150 kD), bez komplexotvorných bielkovín*.

* *Botulínový neurotoxín typu A, očistený od kultúr Clostridium botulinum (kmeň Hall)*

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok
Biely prášok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

XEOMIN je indikovaný dospelým na symptomatickú liečbu:

- blefáospazmu a hemifaciálneho spazmu,
- cervikálnej dystónie s prevládajúcou rotačnou formou (spastický tortikolis),
- spasticity hornej končatiny,
- chronickej sialorey v dôsledku neurologických porúch.

XEOMIN je indikovaný deťom a dospelým vo veku 2 až 17 rokov a s telesnou hmotnosťou ≥ 12 kg na symptomatickú liečbu:

- chronickej sialorey v dôsledku neurologických porúch/vývojových porúch nervového systému.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Vzhľadom na jednotkové rozdiely v hodnotení účinnosti sa jednotkové dávky pre XEOMIN nemajú zamieňať s dávkami iných liekov obsahujúcich botulotoxín typu A.

Podrobné informácie týkajúce sa klinických štúdií so XEOMINOM na porovnanie s konvenčným komplexom botulotoxínu typu A (900 kD), pozri časť 5.1.

XEOMIN môžu podávať iba lekári s príslušnou kvalifikáciou a požadovanými skúsenosťami s aplikáciou botulotoxínu typu A.

Optimálne dávkovanie, frekvenciu a počet miest vpichu musí určiť lekár individuálne pre každého pacienta. Má sa vykonať titrácia dávky.

Odporúčané jednotlivé dávky XEOMINU sa nemajú presiahnuť.

Dávkovanie

Blefarospasmus a hemifaciálny spazmus

Začiatočná odporúčaná dávka je 1,25 až 2,5 jednotiek na každé miesto podania injekcie. Začiatočná dávka nesmie prekročiť 25 jednotiek na jedno oko. Celková dávka nemá prekročiť 50 jednotiek na jedno oko na jednu liečebnú kúru. Opakovanie liečby nemá byť vo všeobecnosti častejšie ako každých 12 týždňov. Liečebné intervaly sa majú určiť na základe skutočných klinických potrieb každého pacienta.

Medián času prvého nástupu účinku sa pozoruje do štyroch dní od injekcie. Účinok liečby XEOMINOM všeobecne trvá približne 3–5 mesiacov, môže však trvať aj výrazne dlhšie alebo kratšie.

Pri opakovanej liečbe sa dávka môže zvyšovať až na dvojnásobok, ak sa odpoveď na pôvodnú liečbu nepovažuje za dostatočnú. Zdá sa však, že pri injekčnom podaní viac ako 5,0 jednotiek na jedno miesto sa nedosahuje ďalší pozitívny účinok.

Pacienti s hemifaciálnym spazmom sa majú liečiť ako pri jednostrannom blefarospazme.

Spastický tortikolis

Pri liečbe spastického tortikolisu sa dávkovanie XEOMINU musí prispôbiť pre jednotlivých pacientov podľa polohy hlavy a šíje pacienta, miesta novej bolesti, hypertrofiie svalov, telesnej hmotnosti pacienta a reakcie na injekciu.

V prvom cykle liečby sa nemá podať viac ako 200 jednotiek a pre ďalšie cykly sa má dávka upraviť v závislosti od odpovede. Celková dávka 300 jednotiek na jednom sedení nemá byť prekročená. Na jednom mieste vpichu sa nemá podávať viac ako 50 jednotiek.

Medián prvého nástupu účinku sa pozoruje do siedmich dní od injekcie. Účinok liečby XEOMINOM zvyčajne trvá približne 3–4 mesiace, môže však trvať aj výrazne dlhšie alebo kratšie. Liečebné intervaly menej ako 10 týždňov sa neodporúčajú. Liečebné intervaly sa majú určiť na základe skutočných klinických potrieb jednotlivého pacienta.

Spasticita hornej končatiny

Presné dávkovanie a počet injekčných miest sa má prispôbiť individuálne pacientovi na základe veľkosti, počtu a lokalizácie postihnutých svalov, stupňa spasticity a prítomnosti lokálnej svalovej slabosti.

Odporúčané liečebné dávky podľa svalov:

Klinický symptóm <i>Sval</i>	Jednotky (rozsah)	Počet injekčných miest na sval
Ohnuté zápästie		
<i>Flexor carpi radialis</i>	25-100	1-2
<i>Flexor carpi ulnaris</i>	20-100	1-2
Zovretá päť		
<i>Flexor digitorum superficialis</i>	25-100	2
<i>Flexor digitorum profundus</i>	25-100	2
Ohnutý lakť		
<i>Brachioradialis</i>	25-100	1-3
<i>Biceps</i>	50-200	1-4
<i>Brachialis</i>	25-100	1-2

Pronácia predlaktia		
<i>Pronator quadratus</i>	10-50	1
<i>Pronator teres</i>	25-75	1-2
Palec v dlani		
<i>Flexor pollicis longus</i>	10-50	1
<i>Adductor pollicis</i>	5-30	1
<i>Flexor pollicis brevis/ Opponens pollicis</i>	5-30	1
Vnútorne otočené/Natiahnute/Pritiahnuté plece		
<i>Deltoideus, pars clavicularis</i>	20-150	1-3
<i>Latissimus dorsi</i>	25-150	1-4
<i>Pectoralis major</i>	20-200	1-6
<i>Subscapularis</i>	15-100	1-4
<i>Teres major</i>	20-100	1-2

Maximálna celková dávka na liečbu spasticity horných končatín nemá prekročiť 500 jednotiek na jednu liečebnú kúru, a do svalov pleca sa nemá podať viac ako 250 jednotiek.

Pacienti hlásili nástup účinku 4 dni po liečbe. Maximálny účinok vo forme zlepšenia svalového napätia bol viditeľný v priebehu 4 týždňov. Vo všeobecnosti trval liečebný účinok 12 týždňov, môže však pretrvávať aj omnoho dlhšie alebo kratšie. Opakovanie liečby nemá byť vo všeobecnosti častejšie ako každých 12 týždňov. Liečebné intervaly sa musia stanoviť na základe konkrétnej klinickej potreby jednotlivých pacientov.

Chronická sialorea (dospelí)

Má sa použiť rekonštituovaný roztok s koncentráciou 5 jednotiek/0,1 ml.

XEOMIN sa injekčne podáva do príušnej a podčelústnej žľazy na oboch stranách (spolu 4 injekcie na jednu liečbu). Dávka je rozdelená v pomere 3:2 medzi príušné a podčelústné žľazy nasledovne:

Žľaza	Jednotky	Objem
Príušné žľazy	30 na každú stranu	0,6 ml na injekciu
Podčelústné žľazy	20 na každú stranu	0,4 ml na injekciu

Miesto vpichu má byť blízko stredu žľazy.

Odporúčaná dávka na jednu liečbu je 100 jednotiek. Maximálna dávka sa nemá presiahnuť. Liečebné intervaly sa majú určiť individuálne, podľa skutočných klinických potrieb pacienta. Opakovanie liečby častejšie ako každých 16 týždňov sa neodporúča.

Chronická sialorea (deti/dospievajúci)

Má sa použiť rekonštituovaný roztok s koncentráciou 2,5 jednotiek/0,1 ml.

XEOMIN sa injekčne podáva do príušných a podčelústných žliaz obojstranne (spolu štyri injekcie na jednu liečbu). Dávka upravená podľa telesnej hmotnosti je rozdelená v pomere 3:2 medzi príušné a podčelústné žľazy ako je uvedené v tabuľke nižšie.

Pre deti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 12 kg nie je možné odporučiť dávkovanie.

Telesná hmotnosť	Príušná žľaza, každá strana		Podčelústná žľaza, každá strana		Celková dávka, obe žľazy, obe strany
	Dávka na žľazu	Objem na injekciu	Dávka na žľazu	Objem na injekciu	
[kg]	[jednotky]	[ml]	[jednotky]	[ml]	[jednotky]

≥ 12 a < 15	6	0,24	4	0,16	20
≥ 15 a < 19	9	0,36	6	0,24	30
≥ 19 a < 23	12	0,48	8	0,32	40
≥ 23 a < 27	15	0,60	10	0,40	50
≥ 27 a < 30	18	0,72	12	0,48	60
≥ 30	22,5	0,90	15	0,60	75

Miesto vpichu má byť v blízkosti stredu žľazy.

Liečebné intervaly sa majú určiť individuálne, podľa skutočných klinických potrieb pacienta. Opakovanie liečby častejšie ako každých 16 týždňov sa neodporúča.

Všetky indikácie

Ak sa nedosiahne žiadny liečebný účinok v priebehu jedného mesiaca po úvodnej injekcii, musia sa podniknúť nasledovné opatrenia:

- klinické overenie účinku neurotoxínu na sval, do ktorého bola vpichnutá injekcia: napríklad elektromyografické vyšetrenie v špecializovanom zariadení
- analýza dôvodu nedostavenia sa reakcie, napríklad nedostatočná izolácia svalov určených na podanie injekcie, príliš nízka dávka, nesprávna technika vpichovania injekcie, fixovaná kontraktúra, príliš slabý antagonista, možný vývoj protilátok
- posúdenie liečby botulínovým neurotoxínom typu A ako primeranej liečby
- ak sa počas začiatkovej liečby nevyskytnú žiadne nežiaduce reakcie, môže sa vykonať ďalšia liečebná kúra pri dodržaní nasledujúcich podmienok: 1) úprava dávky s ohľadom na analýzu posledného neúspechu liečby, 2) lokalizácia príslušných svalov technickými metódami, napr. elektromyografickým navádzaním, 3) dodržanie odporúčaného minimálneho intervalu medzi začiatkovou a opakovanou liečbou.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť XEOMINU pre iné indikácie, ako tie, ktoré sú popísané v časti 4.1 pre pediatrickú populáciu neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne odporúčania na dávkovanie pre iné indikácie, okrem chronickej sialorey u detí a dospievajúcich vo veku od 2 do 17 rokov a s telesnou hmotnosťou ≥ 12 kg.

V súčasnosti dostupné údaje o XEOMINE z klinických skúšaní v pediatrickej populácii sú popísané v časti 5.1.

Spôsob podávania

Všetky indikácie

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6. Po rekonštitúcii sa má XEOMIN používať iba pre jednu injekčnú aplikáciu a iba pre jedného pacienta.

XEOMIN je určený na intramuskulárne a intraglandulárne (do slinnej žľazy) použitie.

Blefarospasmus a hemifaciálny spazmus

Po rekonštitúcii sa roztok XEOMINU aplikuje intramuskulárne pomocou vhodnej sterilnej ihly (napríklad veľkosť 27-30 G/0,30–0,40 mm priemer/dĺžka 12,5 mm). Elektromyografické navádzanie nie je potrebné. Odporúča sa objem injekcie približne 0,05 až 0,1 ml.

XEOMIN sa vstrekuje do stredného a laterálneho kruhového očnému svalu horného viečka a laterálneho kruhového očnému svalu dolného viečka. Injekcia sa môže vpichnúť aj do ďalších miest v oblasti obočia, laterálneho kruhového svalu a hornej časti tváre, ak spazmy v týchto oblastiach narúšajú videnie.

V prípade unilaterálneho blefarospazmu sa injekcie majú obmedziť na postihnuté oko.

Pacienti s hemifaciálnym spazmom sa majú liečiť ako v prípade unilaterálneho blefarospazmu.

Z klinických štúdií so XEOMINOM nie sú skúsenosti s podaním injekcií do dolnej časti tváre. Injekcia do svalov v dolnej tvárovej časti sa nemá podávať kvôli výraznému riziku lokálnej slabosti, ako bolo hlásené v literatúre po injekčnom podaní botulinového neurotoxínu do tejto tvárovej časti u pacientov s hemifaciálnym spazmom.

Spastický tortikolis

Na injekcie do superficiálnych svalov sa používa vhodná sterilná ihla (napríklad veľkosť 25–30 G/ 0,30-0,50 mm priemer/dĺžka 37 mm) a na injekcie do hlbšieho svalstva sa môže použiť napríklad ihla veľkosti 22 G/0,70 mm priemer/dĺžka 75 mm. Odporúča sa objem injekcie na jedno injekčné miesto približne 0,1 až 0,5 ml.

Pri liečbe spastického tortikolisu sa XEOMIN vstrekuje do kývača hlavy, zdvíhača lopatky, šikmého svalu, zdvíhača hlavy a/alebo trapézových svalov. Tento zoznam nie je úplný, pretože postihnutý môže byť každý sval, ktorý ovláda polohu hlavy, a preto sa musí liečiť. Ak problémy vznikajú v izolovaných jednotlivých svaloch, pri podávaní injekcií sa musia používať technické metódy, ako napríklad elektromyografické navádzanie alebo ultrazvuk. Pri výbere vhodnej dávky sa musí prihliadať na faktory, ako sú hmota svalov a stupeň hypertrofie alebo atrofie.

Viacere miesta vpichu umožňujú rovnomernejšie pokrytie inervovaných oblastí dystonických svalov XEOMINOM a sú obzvlášť užitočné vo veľkých svaloch. Optimálny počet miest vpichu závisí od veľkosti svalu, ktorý sa má chemicky denervovať.

Do kývača hlavy sa injekcie nemajú vpichovať bilaterálne, pretože existuje zvýšené riziko nežiaducich reakcií (najmä dysfágie), ak sa do tohto svalu podávajú bilaterálne injekcie alebo dávky väčšie ako 100 jednotiek.

Spasticita hornej končatiny

Po rekonštitúcii sa roztok XEOMINU vstrekuje pomocou vhodnej sterilnej ihly (napríklad veľkosť 26 G/ priemer 0,45 mm /dĺžka 37 mm na povrchové svaly a dlhšia ihla, napríklad veľkosť 22 G/ priemer 0,7 mm /dĺžka 75 mm na hlbšie svalstvo).

V prípade akýchkoľvek ťažkostí pri izolovaní jednotlivých svalov sa odporúča lokalizácia príslušných svalov technickými metódami, ako napríklad elektromyografické navádzanie alebo ultrazvuk. Viacpočetné injekčné miesta môžu XEOMINU umožniť rovnomernejší kontakt s inervovanými oblasťami svalov a sú osobitne prospešné pri podávaní injekcie do väčších svalov.

Chronická sialorea (dospelí/deti/dospievajúci)

Po rekonštitúcii sa roztok XEOMINU injekčne podá intraglandulárne použitím vhodnej sterilnej ihly (napr. 27-30 G/s priemerom 0,30-0,40 mm/s dĺžkou 12,5 mm).

U dospelých, anatomické orientačné body alebo metóda navádzania ultrazvukom sú možné na lokalizáciu slinných žliaz, avšak metóda navádzania ultrazvukom by sa mala uprednostniť, pretože to môže viesť ku lepšiemu terapeutickému výsledku (pozri časť 5.1).

Na liečbu detí a dospievajúcich je potrebné použiť metódu navádzania ultrazvukom. Pred injekciou môže byť deťom a dospievajúcim po dôkladnom vyhodnotení prínosu a rizika a podľa praxe miestneho pracoviska podaná lokálna anestézia (ako je krém na lokálne znecitlivenie), sedácia alebo anestézia v kombinácii so sedáciou.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Celkové poruchy svalovej aktivity (napríklad myasténia gravis, Lambertov-Eatonov syndróm).
- Infekcia alebo zápal v požadovanom mieste vpichu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Všeobecne:

Pred podaním XEOMINU sa musí lekár oboznámiť s anatómiou pacienta a akýmkoľvek zmenami anatómie z dôvodu predchádzajúcich chirurgických zákrokov.

Je potrebná opatrnosť, aby sa zabránilo aplikácii XEOMINU do krvnej cievy.

XEOMIN sa má používať opatrne:

- ak sa vyskytujú poruchy krvácania akéhokoľvek typu
- u pacientov podstupujúcich antikoagulačnú liečbu alebo u pacientov užívajúcich iné látky, ktoré môžu mať antikoagulačný účinok.

Klinické účinky botulínového neurotoxínu typu A sa môžu zvýšiť alebo znížiť opakovanými injekciami. Možnými dôvodmi zmien klinických účinkov sú rôzne techniky rekonštitúcie, zvolené intervaly medzi injekciami, miesta, do ktorých sa injekcia podáva, a nepatrne odlišná aktivita toxínu, ktorá je výsledkom použitého biologického testovacieho postupu alebo sekundárneho nedostavenia sa odpovede na liečbu.

Účinok lokálneho a vzdialeného rozšírenia toxínu

V súvislosti s nesprávnym miestom podania injekcií botulínového neurotoxínu typu A sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky, ktoré dočasne paralyzujú neďaleké svalové skupiny. Veľké dávky môžu spôsobiť paralýzu svalov vzdialených od miesta vpichu.

Boli hlásené nežiaduce účinky, ktoré môžu súvisieť so šírením sa botulotoxínu typu A do miest vzdialených od miesta vpichu (pozri časť 4.8). Niektoré z nich môžu byť život ohrozujúce a boli zaznamenané hlásenia úmrtí, čo bolo v niektorých prípadoch spojené s dysfágiou, pneumóniou a/alebo značnou telesnou slabosťou.

U pacientov liečených terapeutickými dávkami sa môže vyskytovať nadmerná svalová slabosť. Po podaní liekov obsahujúcich botulotoxín boli hlásené prípady iatrogénneho botulizmu. Pacienti alebo ošetrovatelia majú byť informovaní, aby vyhľadali okamžitú lekársku pomoc, ak sa objavia akékoľvek príznaky alebo prejavy súvisiace so šírením účinku botulotoxínu alebo keď sa vyskytnú poruchy prehĺtania, reči alebo dýchania (pozri časť 4.9).

Po podaní injekcie na iných miestach, ako je cervikálne svalstvo, sa tiež hlásila dysfágia.

Existujúce neuromuskulárne poruchy

Pacienti s neuromuskulárnymi poruchami sú vo zvýšenej miere ohrození nadmernou svalovou slabosťou najmä pri intramuskulárnej liečbe. Liek s obsahom botulotoxínu typu A sa má používať u týchto pacientov pod dohľadom špecialistu a má sa používať iba v prípade, ak prínosy liečby sa považujú za prevažujúce nad rizikami.

Všeobecne, pacienti s dysfágiou a aspiráciou v anamnéze, sa majú liečiť s opatrnosťou. Pri liečbe týchto pacientov s cervikálnou dystóniou je potrebná zvýšená opatrnosť.

XEOMIN sa má používať opatrne:

- u pacientov trpiacich amyotrofickou laterálnou sklerózou
- u pacientov s inými ochoreniami, ktoré spôsobujú periférnu neuromuskulárnu dysfunkciu
- v prípade cieľových svalov, u ktorých sa prejavuje výrazná slabosť alebo atrofia

Reakcie z precitlivenosti

V súvislosti s liekmi obsahujúcimi botulínový neurotoxín typu A boli hlásené reakcie z precitlivenosti. Ak sa vyskytnú závažné (napr. anafylaktické reakcie) a/alebo okamžité reakcie z precitlivenosti, má sa začať primeraná lekárska liečba.

Tvorba protilátok

Príliš časté dávky môžu zvýšiť riziko tvorby protilátok, ktoré môže viesť k zlyhaniu liečby (pozri časť 4.2).

Potenciál pre tvorbu protilátok sa môže minimalizovať podaním najnižšej účinnej dávky v najdlhších intervaloch medzi injekciami, ako sú klinicky indikované.

Pediatrická populácia

U iných liekov s obsahom botulotoxínu typu A boli veľmi zriedkavo hlásené spontánne hlásenia možného vzdialeného rozšírenia toxínu u pediatrických pacientov s komorbiditami, najmä s mozgovou obrnou. Vo všeobecnosti, dávka použitá v týchto prípadoch bola vyššia ako odporúčaná dávka pre tieto lieky.

U detí s ťažkou mozgovou obrnou boli po liečbe botulotoxínovými preparátmi zriedkavo hlásené spontánne prípady úmrtia, niekedy v súvislosti s aspiračnou pneumóniou, vrátane prípadov použitia mimo schválenú indikáciu (napr. oblasť krku). Riziko sa považuje za zvlášť vysoké u pediatrických pacientov so zlým zdravotným stavom alebo u pacientov s výraznou neurologickou poruchou, dysfágiou alebo u pacientov, ktorí majú v anamnéze nedávnu aspiračnú pneumóniu alebo ochorenie pľúc.

Indikácie – špecifické upozornenia

Blefarospasmus a hemifaciálny spazmus

Injekcie sa nemajú aplikovať v blízkosti svalu zdvíhača horného viečka (*levator palpebrae superioris*), aby sa obmedzil výskyt ptózy. V dôsledku difúzie botulínového neurotoxínu typu A do dolného šikmého svalu hlavy sa môže rozvinúť diplopia. Táto nežiaduca reakcia sa môže obmedziť nevpichovaním mediálnych injekcií do dolného viečka.

Vzhľadom na anticholinergný účinok botulínového neurotoxínu typu A sa musí XEOMIN používať opatrne v prípade pacientov ohrozených vývojom glaukómu so zatvoreným uhlom.

Aby sa zabránilo vzniku ektropie, treba sa vyhnúť podávaniu injekcií do oblasti dolných viečok a je potrebná dôkladná liečba každého epitelového defektu. To si môže vyžadovať ochranné kvapky, masť, mäkké bandážové kontaktné šošovky alebo uzatvorenie oka náplastou alebo podobnými prostriedkami.

Obmedzené žmurkanie po injekcii XEOMINU do kruhového svalu môže viesť k expozícii rohovky, pretrvávajúcim poruchám epitelu a ulcerácii rohovky, najmä u pacientov s poruchami kraniálneho nervu (tvárový nerv). V prípade pacientov s prechádzajúcimi operáciami očí sa musí vykonať dôkladné testovanie citlivosti rohovky.

V mäkkých tkanivách očného viečka ľahko vznikajú ekchymózy. Toto nebezpečenstvo je možné obmedziť okamžitým jemným stlačením miesta vpichu.

Spastický tortikolis

XEOMIN sa má opatrne injekčne podávať na miestach v blízkosti citlivých štruktúr, ako sú krčná tepna, hroty pľúc a pažerák.

Pacientov s predchádzajúcou akinézou alebo nepohyblivých pacientov treba upozorniť, aby po injekcii XEOMINU obnovovali aktivitu postupne.

Pacientov treba informovať, že injekcie XEOMINU pri liečbe spastického tortikolisu môžu spôsobovať miernu až závažnú dysfágiu s rizikom aspirácie a dyspnoe. Môže byť potrebný lekársky zásah (napríklad vo forme žalúdočnej záväzacej trubice) (pozri aj časť 4.8). Výskyt dysfágie sa môže obmedziť znížením dávky podanej do svalu kývača hlavy na menej ako 100 jednotiek. Riziko je väčšie v prípade pacientov s menšou hmotou šijových svalov alebo pacientov, ktorí potrebujú bilaterálne injekcie do svalov kývača hlavy. Výskyt dysfágie sa pripisuje rozšíreniu farmakologického účinku XEOMINU v dôsledku rozšírenia neurotoxínu do pažerákového svalstva.

Spasticita hornej končatiny

XEOMIN sa má opatrne injekčne podávať na miestach v blízkosti citlivých štruktúr, ako sú krčná tepna, hroty pľúc a pažerák.

Pacientov s predchádzajúcou akinézou alebo nepohyblivých pacientov treba upozorniť, aby po injekcii XEOMINU obnovovali aktivitu postupne.

V liečbe fokálnej spasticity sa XEOMIN skúmal v spojení so štandardnou starostlivosťou a nie je určený ako náhrada týchto liečebných metód. Nie je pravdepodobné, že XEOMIN bude zlepšovať rozsah pohybu kĺbov poškodených fixnými kontraktúrami svalu.

U pacientov s predispozíciou sa hlásili nové alebo recidivujúce kŕče. Presná súvislosť týchto udalostí s injekciou botulotoxínu typu A sa nestanovila.

Chronická sialorea (dospelí/deti/dospievajúci)

Pred použitím XEOMINU na liečbu sialorey sa má v prípadoch sialorey indukovanej liekmi (napr. aripiprazolom, klozapínom, pyridostigmínom) predovšetkým zvážiť možnosť nahradenia, zníženia dávky alebo dokonca ukončenia liečby týmito liekmi.

Účinnosť a bezpečnosť XEOMINU u pacientov so sialoreou indukovanou liekmi sa neskúmala.

V prípade, že sa v súvislosti s podávaním XEOMINU vyskytne „sucho v ústach“, treba zvážiť zníženie dávky.

Odporúča sa návšteva zubného lekára na začiatku liečby. Zubný lekár by mal byť informovaný o liečbe sialorey XEOMINOM, aby mohol rozhodnúť o vhodných opatreniach pri profylaxii zubného kazu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Účinok botulínového neurotoxínu môžu teoreticky zosilniť aminoglykozidové antibiotiká alebo iné lieky, ktoré interferujú s prenosom neuromuskulárnych vzruchov, ako sú napríklad svalové relaxanciá tubokurarínového typu.

Pri súbežnom používaní XEOMINU s aminoglykozidmi alebo spektinomycínom sa preto musí postupovať mimoriadne opatrne. Pri používaní relaxancií periférnych svalov sa musí postupovať opatrne, v prípade potreby sa musí znížiť začiatočná dávka relaxancia alebo sa musí použiť látka so stredne dlhodobým účinkom, ako je vekurónium alebo atrakúrium, namiesto látok s dlhšie trvajúcimi účinkami.

Navyše, ak sa použije na liečbu chronickej sialorey, ožarovanie hlavy a krku vrátane slinných žliaz a/alebo súbežné podávanie anticholinergík (napr. atropín, glykopyrónium, skopolamín) môže zvýšiť účinok toxínu. Počas rádioterapie sa liečba sialorey XEOMINOM neodporúča.

4-aminochinolíny môžu znižovať účinok XEOMINU.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití botulínového neurotoxínu typu A u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. XEOMIN sa má preto používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch a ak je riziko odôvodnené potenciálnym prínosom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa botulínový neurotoxín typu A vylučuje do materského mlieka. XEOMIN sa preto v období dojčenia nemá používať.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o použití botulínového neurotoxínu typu A. U králikov sa nedetekovali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu samcov ani samíc (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

XEOMIN má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientom sa má odporučiť, že ak sa vyskytnú asténia, svalová slabosť, závrat, poruchy videnia alebo poklesnuté očné viečka, majú sa vyhnúť vedeniu vozidiel alebo iným potenciálne nebezpečným činnostiam.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sa obvyčajne pozorujú počas prvého týždňa po liečbe a majú dočasný charakter. Nežiaduce účinky môžu súvisieť s liečivom, injekčnou technikou alebo oboma.

Nežiaduce účinky nezávislé od indikácie

Nežiaduce účinky súvisiace s aplikáciou

Podanie injekcie sa môže spájať s lokalizovanou bolesťou, zápalom, parestéziou, hypestéziou, citlivosťou, opuchom, edémom, erytémom, svrbením, lokalizovanou infekciou, hematómom, krvácaním a/alebo modrinami.

Bolesť a/alebo úzkosť súvisiace s injekciou, môžu spôsobiť vazovagálne reakcie, vrátane prechodnej symptomatickej hypotenzie, nauzey, tinitu a synkopy.

Nežiaduce účinky skupiny liečiva botulotoxínu typu A

Jedným očakávaným farmakologickým účinkom botulotoxínu typu A je lokalizovaná svalová slabosť.

Rozšírenie toxínu

Veľmi zriedkavo boli hlásené nežiaduce účinky súvisiace s rozšírením toxínu ďalej od miesta podania, ktoré sa prejavili zhodne s účinkami botulotoxínu typu A (nadmerná svalová slabosť, dysfágia a aspiračná pneumónia v niektorých prípadoch s fatálnym následkom) (pozri časť 4.4).

Reakcie z precitlivosti

Závažné a/alebo okamžité reakcie z precitlivosti, vrátane anafylaxie, sérovej choroby, urtikárie, edému mäkkých tkanív a dyspnoe boli hlásené zriedkavo. Niektoré z týchto reakcií boli hlásené po použití konvenčného komplexu botulotoxínu typu A buď samostatne alebo v kombinácii s inými látkami, o ktorých je známe, že spôsobujú podobné reakcie.

Nežiaduce účinky z klinických skúseností

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli hlásené v súvislosti s XEOMINOM. Kategórie frekvencií sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov).

Blefarospasmus

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy, parézia tváre	Menej časté
Poruchy oka	Ptóza očné viečka	Veľmi časté
	Suché oči, rozmazané videnie, zhoršenie zraku	Časté
	Diplopia, zvýšené slzenie	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Sucho v ústach	Časté
	Dysfágia	Menej časté

Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka	Menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Svalová slabosť	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Bolesť v mieste podania injekcie	Časté
	Únava	Menej časté

Hemifaciálny spazmus

Podobné nežiaduce reakcie ako pri blefarospazme sa môžu očakávať aj pri hemifaciálnom spazme.

Spastický tortikolis

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Infekcia horných dýchacích ciest	Časté
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy, presynkopa, závraty	Časté
	Porucha reči	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dysfónia, dyspnoe	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Dysfágia	Veľmi časté
	Sucho v ústach, nauzea	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Hyperhidróza	Časté
	Vyrážka	Menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesti krku, svalová slabosť, myalgia, svalové kŕče, muskuloskeletálna stuhnutosť	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Bolesť v mieste vpichu, asténia	Časté

Liečba spastického tortikolisu môže spôsobovať dysfágiu s rôznymi stupňami závažnosti a s možnosťou vdýchnutia cudzích predmetov, čo môže vyžadovať lekársky zásah. Dysfágia môže trvať dva až tri týždne po injekcii, v jednom prípade však bola hlásená v trvaní až päť mesiacov.

Spasticita hornej končatiny

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy, hypestézia	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Sucho v ústach	Časté
	Dysfágia, nauzea	Menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Svalová slabosť, bolesť končatín, myalgia	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia	Menej časté
	Bolesť v mieste injekcie	Neznáme

Chronická sialorea (dospelí)

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy nervového systému	Parestézia	Časté
	Poruchy reči	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Sucho v ústach, dysfágia	Časté
	Zmena hustoty slín (husté), dysgeúzia	Menej časté

Boli hlásené prípady pretrvávajúcej suchosti v ústach (> 110 dní) závažnej intenzity, čo môže spôsobiť ďalšie komplikácie, ako je zápal ďasien, dysfágia a zubný kaz.

Chronická sialorea (deti/dospievajúci)

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Dysfágia	Menej časté
	Zmena hustoty slín (husté), sucho v ústach, bolesť v ústach, zubný kaz	Neznáme

Skúsenosti po uvedení lieku na trh

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli hlásené s neznámou frekvenciou pri používaní XEOMINU od uvedenia lieku na trh nezávisle od indikácie:

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia
Poruchy imunitného systému	Reakcie z precitlivenosti, ako je opuch, edém (tiež vzdialený od miesta podania injekcie), erytém, pruritus, vyrážka (lokálna a generalizovaná) a dýchavičnosť
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Svalová atrofia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Príznaky podobné chrípke

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Informácie o rizikách spojených s účinkom lokálneho a vzdialeného rozšírenia toxínu, pozri časť 4.4.

Príznaky predávkovania

Zvýšené dávky botulínového neurotoxínu typu A môžu spôsobiť výraznú neuromuskulárnu paralýzu vzdialenú od miesta vpichu s rôznorodosťou symptómov. Príznaky môžu zahŕňať celkovú slabosť, ptózu, diplopiu, problémy s dýchaním, rečové problémy, paralýzu dýchacích svalov alebo problémy s prehĺtaním, ktoré môžu spôsobiť aspiračnú pneumóniu.

Opatrenia v prípadoch predávkovania

V prípade predávkovania alebo šírenia toxínu sa má pacient medicínsky sledovať pre príznaky nadmernej svalovej slabosti alebo svalovej paralýzy. Môže byť potrebná symptomatická liečba. V prípade výskytu paralýzy dýchacieho svalstva môže byť nevyhnutná respiračná podpora.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: myorelaxanciá, iné periférne pôsobiace myorelaxanciá
ATC kód: M03AX01

Botulínový neurotoxín typu A blokuje cholinergný prenos na neuromuskulárnom spojení inhibíciou uvoľňovania acetylcholínu. Nervové zakončenia neuromuskulárnych spojení potom nereagujú na nervové impulzy a zabránuje sa vylučovaniu neurotransmitera z motorickej platničky (chemická

denervácia). Prenos impulzov sa obnoví vytvorením nových nervových zakončení a opätovným spojením motorických nervov.

Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku, ktorý sa uplatňuje pri pôsobení botulínového neurotoxínu typu A na cholinergné nervové zakončenia, je možné popísať štvorstupňovým sekvenčným postupom, ktorý obsahuje nasledovné kroky:

- Väzba: Ťažký reťazec botulínového neurotoxínu typu A sa viaže s výnimočnou selektívnosťou a s výnimočnou afinitou k receptorom, ktoré sa nachádzajú len na cholinergných zakončeniach.
- Internalizácia: Konstriktoria membrány nervového zakončenia a absorpcia toxínu do nervových zakončení (endocytóza).
- Translokácia: Terminálny segment amínov ťažkého reťazca neurotoxínu vytvára póry vo vezikulách membrány, disulfidová väzba sa rozštiepi a ľahký reťazec neurotoxínu prešľapuje cez póry do cytosólu.
- Účinnok: Po uvoľnení ľahkého reťazca sa veľmi špecificky štiepi cieľová bielkovina (SNAP 25), ktorá je nevyhnutná na uvoľňovanie acetylcholínu.

Úplná rekonvalescencia funkcie nervového zakončenia/transmisie impulzov po intramuskulárnej injekcii obyčajne trvá 3-4 mesiace, pretože sa vytvárajú nové nervové zakončenia a spájajú sa so zakončeniami motorického nervu.

Výsledky klinických štúdií

V dvoch komparatívnych štúdiách III. fázy s jednorazovým podávaním, jedna s pacientmi s blefarospazmom (štúdia MRZ 60201-0003, n=300) a jedna s pacientmi s cervikálnou dystóniou (štúdia MRZ 60201-0013, n=463) potvrdili terapeutickú rovnocennosť XEOMINU v porovnaní s komparatívnym liekom Botox obsahujúcim komplex botulotoxínu typu A (onabotulinumtoxin A 900 kD). Výsledky štúdie tiež naznačili, že XEOMIN a tento komparatívny liek majú podobnú účinnosť a profil bezpečnosti u pacientov s blefarospazmom alebo cervikálnou dystóniou, ak sa používali v konverznom pomere dávkovania 1:1 (pozri časť 4.2).

Blefarospazmus

XEOMIN sa skúšal v randomizovanom, dvojito-zaslepenom, placebom-kontrolovanom, multicentrickom skúšaní III. fázy u celkovo 109 pacientov s blefarospazmom. Pacienti mali klinickú diagnózu benígneho základného blefarospazmu s východiskovou hodnotou subskóre ≥ 2 podľa Jankovicovej hodnotiacej škály (Jankovic Rating Scale, JRS) závažnosti a stabilnú uspokojivú terapeutickú odpoveď na predchádzajúce podania porovnávacieho lieku (onabotulotoxín A). Pacienti boli randomizovaní (2:1) pre príjem jedného podania XEOMINU (n=75) alebo placeba (n=34) v dávke, ktorá bola podobná (+/- 10 %) 2 posledným sedeniam pred zaradením do štúdie, kedy bola podaná injekcia Botoxu. Najvyššia dávka povolená v tejto štúdiu bola 50 jednotiek na jedno oko; priemerná dávka XEOMINU bola 32 jednotiek na jedno oko. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola zmena subskóre podľa JRS závažnosti oproti východiskovej hodnote do 6. týždňa po injekcii v populácii so zámerom liečiť (intent-to-treat, ITT) s chýbajúcimi hodnotami, ktoré boli nahradené poslednou hodnotou pacienta (posledné vykonané sledovanie). V ITT populácii bol rozdiel medzi skupinou so XEOMINOM a skupinou s placebom v zmene subskóre podľa JRS závažnosti oproti východiskovej hodnote do 6. týždňa -1,0 (95 % IS -1,4; -0,5) bodov a bol štatisticky významný ($p < 0,001$). Pacienti mohli pokračovať predĺžením obdobia, ak bola potrebná nová injekcia. Pacienti dostali až päť injekcií XEOMINU s minimálnym intervalom medzi dvoma injekciami aspoň šesť týždňov (celkové trvanie štúdie 48-69 týždňov a maximálna dávka 50 jednotiek na jedno oko). V priebehu celej štúdie sa medián intervalu podávania injekcií u pacientov liečených NT 201 pohyboval medzi 10,14 (1. interval) a 12,00 týždňami (2. až 5. interval).

Ďalšia dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná klinická štúdia III. fázy s nezaslepenou, predĺženou fázou, skúmala účinnosť XEOMINU u celkovo 61 pacientov s klinickou diagnózou benígneho základného blefarospazmu a východiskovou hodnotou subskóre ≥ 2 podľa Jankovicovej hodnotiacej škály (JRS) závažnosti, ktorí neboli doteraz liečení botulínovým toxínom, t.j. u ktorých nebol podaný

botulotoxín na liečbu blefarospazmu najmenej 12 mesiacov pred podaním XEOMINU. V hlavnej časti (6-20 týždňov) boli pacienti randomizovaní na jednorazové podanie XEOMINU v dávkach 12,5 jednotiek na jedno oko (n = 22), 25 jednotiek na jedno oko (n = 19) alebo placebo (n = 20), v tomto poradí. Pacienti mohli pokračovať predĺžením obdobia, ak bola potrebná nová injekcia XEOMINU. V hlavnej časti bol medián dĺžky liečebného intervalu 6 týždňov v skupine s placebom, 11 týždňov v skupine liečenej 12,5 jednotkami na jedno oko a 20 týždňov v skupine liečenej 25 jednotkami na jedno oko. Priemerný LS rozdiel ANCOVA v porovnaní s placebom (95 % IS) v zmene subskóre JRS závažnosti z východiskovej hodnoty na 6. týždeň bol -1,2 (-1,9; -0,6) v skupine, ktorej sa podávalo 25 jednotiek XEOMINU na jedno oko, a zistilo sa, že je štatisticky významný, zatiaľ čo príslušný rozdiel oproti placebo v skupine, ktorej bolo podaných 12,5 jednotiek XEOMINU bol -0,5 (-1,1; 0,2), čo nebolo štatisticky významné. Počas predĺženého obdobia dostali pacienti injekciu XEOMINU (n = 39) v priemernej dávke blízkej 25 jednotkám (rozsah: 15-30 jednotiek) na jedno oko a medián dĺžky liečebného intervalu bol 19,9 týždňov.

Spastický tortikolis

XEOMIN sa skúšal v randomizovanom, dvojito-zaslepenom, placebom-kontrolovanom, multicentrickom skúšaní III. fázy u celkovo 233 pacientov s cervikálnou dystóniou. Pacienti mali klinickú diagnózu prevažne rotačnej cervikálnej dystónie s východiskovou hodnotou celkového skóre ≥ 20 podľa hodnotiacej škály Toronto Western pre spastický tortikolis (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale, TWSTRS). Pacienti boli randomizovaní (1:1:1) pre príjem jedného podania 240 jednotiek XEOMINU (n=81), 120 jednotiek XEOMINU (n=78) alebo placebo (n=74). Počet a miesta injekcie boli určené skúšajúcim.

Primárnou premennou účinnosti bola podľa metódy najmenších štvorcov (least squares, LS) priemerná zmena celkového skóre podľa TWSTRS oproti východiskovej hodnote do 4. týždňa po injekcii v populácii so zámerom liečiť (intent-to-treat, ITT) s chýbajúcimi hodnotami, ktoré boli nahradené východiskovou hodnotou pacienta (úplný štatistický model). Zmena celkového skóre podľa TWSTRS oproti východiskovej hodnote do 4. týždňa bola signifikantne väčšia v skupinách s NT 201 v porovnaní so zmenou v skupine s placebom ($p < 0,001$ pri všetkých štatistických modeloch). Tieto rozdiely boli tiež klinicky významné: napr. -9,0 bodov pre 240 U v porovnaní s placebom a -7,5 bodov pre 120 U v porovnaní s placebom pri úplnom štatistickom modeli.

Pacienti mohli pokračovať predĺžením obdobia, ak bola potrebná nová injekcia. Pacienti dostali až päť injekcií 120 U alebo 240 U XEOMINU s minimálnym intervalom medzi dvoma injekciami aspoň šesť týždňov (48-69 týždňov celkové trvanie štúdie). Na základe žiadosti pacienta o opakovanú liečbu bol medián trvania odpovede po liečbe XEOMINOM v tejto štúdii (dvojito zaslepená aj nezaslepená predĺžená fáza) 12 týždňov (interkvartilové rozsahy: 9 až 15 týždňov). Vo väčšine injekčných cyklov (96,3 %) bol čas do opakovanej liečby 6 až 22 týždňov a v individuálnych prípadoch až 28 týždňov.

Spasticita hornej končatiny (dospelí)

V hlavnej štúdii (dvojito-zaslepená, placebom-kontrolovaná, multicentrická) vykonanej s pacientmi so spasticitou hornej končatiny po cievnej mozgovej príhode bolo randomizovaných 148 pacientov, ktorí dostávali XEOMIN (n=73) alebo placebo (n=75). Kumulatívna dávka po 6 opakovaných liečbach v klinickom skúšaní bola v priemere 1 333 jednotiek (maximálne 2 395 jednotiek) počas obdobia 89 týždňov.

Podľa stanoveného primárneho parametra účinnosti (pomer odpovedí flexorov zápästia podľa Ashworthovej stupnice v 4. týždni, odpoveď bola definovaná ako zlepšenie minimálne o 1 bod z 5-bodovej Ashworthovej stupnice), pacienti liečení XEOMINOM (pomer odpovedí: 68,5 %) mali o 3,97-násobne vyššiu šancu, že budú reagovať na liečbu v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (pomer odpovedí: 37,3 %; 95 % IS: 1,90 až 8,30; $p < 0,001$, ITT populácia).

Táto štúdia s fixnou dávkou nebola navrhnutá tak, aby rozlišovala ženských a mužských pacientov, no i napriek tomu boli pri následnej analýze pomery odpovedí vyššie u žien (89,3 %) v porovnaní s mužmi (55,6 %), rozdiel bol štatisticky významný len u žien. U mužov bol i napriek tomu pomer odpovedí podľa Ashworthovej stupnice v 4. týždni liečby pacientov XEOMINOM stále vyšší vo všetkých liečených skupinách svalov v porovnaní s placebom. Na základe žiadosti pacienta o opakovanú liečbu bol medián účinku v tejto hlavnej štúdii, po ktorej nasledovala nezaslepená predĺžená fáza v trvaní 14

týždňov (interkvartilové rozsahy: 13 až 17 týždňov) a vo väčšine injekčných cyklov (95,9 %) bol čas do opakovanej liečby medzi 12 a 28 týždňami.

Pomer odpovedí bol podobný u mužov v porovnaní so ženami v nezaslepenej predĺženej fáze hlavnej štúdie (v tejto fáze štúdie bolo možné flexibilné dávkovanie), do ktorej bolo zaradených 145 pacientov a bolo vykonaných 5 injekčných cyklov ako aj v štúdiu zaslepenej pre pozorovateľa (EudraCT číslo 2006-003036-30), v ktorej sa hodnotila účinnosť a bezpečnosť XEOMINU s dvoma odlišnými riedeniami so 192 pacientmi so spasticitou hornej končatiny rozličnej etiológie.

V ďalšej dvojito-zaslepenej, placebom-kontrolovanej klinickej štúdiu III. fázy bolo zapojených celkovo 317 dovtedy neliečených pacientov so spasticitou hornej končatiny najmenej 3 mesiace od cievnjej mozgovej príhody. Počas hlavnej časti štúdie (Main period, MP) sa intramuskulárne podala stála dávka XEOMINU (400 jednotiek) na definovaný cieľový klinický obraz vybraný spomedzi ohnutého lakt'a, ohnutého zápästia alebo zovretej päste a do inej postihnutej svalovej skupiny (n=210). Overovacia analýza primárnych a združených primárnych ukazovateľov účinnosti v 4. týždni po podaní injekcie preukázala štatisticky významné zlepšenie v pomere odpovedí Ashworthovho skóre alebo zmien od východiskového Ashworthovho skóre a schémy globálneho dojmu zmeny investigátora.

296 liečených pacientov dokončilo hlavnú časť štúdie (MP) a zúčastnilo sa otvorenej predĺženej časti štúdie (open-label extension, OLEX). Počas predĺženej časti štúdie dostali pacienti injekcie v počte najviac 3. Každá časť OLEX štúdie sa skladala z jednej liečebnej kúry (celková dávka 400 jednotiek XEOMINU flexibilne rozložených medzi všetky postihnuté svaly), po ktorej nasledovala 12-týždňová pozorovacia časť. Celková dĺžka štúdie bola 48 týždňov.

Liečba svalov pliec sa skúmala v otvorenej štúdiu III. fázy v ktorej bolo zahrnutých 155 pacientov s klinickou potrebou liečby spasticity hornej a dolnej končatiny. Protokol štúdie umožňoval podanie dávok do 600 jednotiek XEOMINU do hornej končatiny. Táto štúdia preukázala pozitívny vzťah medzi zvýšenými dávkami XEOMINU a zlepšením pacientovho stavu, hodnoteného podľa Ashworthovho skóre a ďalších ukazovateľov účinnosti bez ohrozenia bezpečnosti pacienta a znášanlivosti XEOMINU.

Spasticita dolnej a hornej končatiny v dôsledku mozgovej obrny (deti/dospievajúci)

Vyhodnotenie štúdie dolnej končatiny

Do dvojito zaslepenej, paralelnej skupiny klinickej štúdie III. fázy odpovede na dávku bolo zaradených 311 detí a dospelých (vo veku 2-17 rokov) s unilaterálnou alebo bilaterálnou spasticitou dolnej končatiny v dôsledku mozgovej obrny. Na liečbu spasticity dolnej končatiny sa XEOMIN podával v troch liečebných skupinách (4 jednotky/kg telesnej hmotnosti s maximom 100 jednotiek, 12 jednotiek/kg telesnej hmotnosti s maximom 300 jednotiek alebo 16 jednotiek/kg telesnej hmotnosti maximálne 400 jednotiek, v danom poradí) na liečbu dvoch vybraných klinických modelov dolných končatín (kónská noha, ohnuté koleno, pritiahnuté stehno).

V tejto štúdiu mala skupina s nízkou dávkou predstavovať kontrolnú skupinu. Pri porovnaní vysokej dávky s nízkou dávkou neboli preukázané žiadne štatisticky významné rozdiely, ani pokiaľ ide o primárny alebo združený primárny cieľový ukazovateľ účinnosti. Priemerný rozdiel LS (SE, 95 % IS) oproti východiskovej hodnote plantárnych flexorov v Ashworthovej stupnici 4 týždne po injekcii bol -0,70 (0,061; 95 % IS: -0,82; -0,58) pre vysokú dávku a -0,66 (0,084; 95 % IS: -0,82; -0,50) pre nízku dávku s hodnotou p 0,650. Zlepšenie svalového tonusu neovplyvnilo funkciu alebo celkový dojem skúšajúceho (Investigator's Global Impression). Adekvátne dávkovanie XEOMINU na liečbu spasticity dolnej končatiny u detí a dospelých sa nedá určiť. Pri dvojito zaslepenej liečbe a dlhodobej otvorenej liečbe XEOMINOM počas štyroch injekčných cyklov sa nepozorovali žiadne neočakávané nežiaduce udalosti.

Vyhodnotenie štúdie hornej končatiny

V druhej dvojito zaslepenej štúdiu III. fázy s paralelnou skupinou s odpoveďou na dávku bolo XEOMINOM liečených celkovo 350 detí a dospelých (vo veku 2-17 rokov) so samotnou spasticitou horných končatín alebo s kombinovanou spasticitou horných a dolných končatín v dôsledku mozgovej obrny. Na liečbu hornej končatiny (ohnutý lakeť, ohnuté zápästie, zovretá päšť, pronácia predlaktia, palec v dlani) alebo kombinovanej spasticity hornej a dolnej končatiny (kónská noha, ohnuté koleno, pritiahnuté stehno) sa v hlavnej časti podával XEOMIN v troch liečebných skupinách s jedným injekčným cyklom: 2 až 5 jednotiek/kg telesnej hmotnosti s maximom 50 až 125 jednotiek, 6 až 15 jednotiek/kg telesnej hmotnosti s maximom 150 až 375 jednotiek a 8 až 20 jednotiek/kg telesnej

hmotnosti s maximom 200 až 500 jednotiek. Pacienti pokračovali s najvyššou dávkou v nezaslepenej predĺženej fáze štúdie s tromi injekčnými cyklami.

Štatisticky významné rozdiely medzi nízkou a vysokou dávkou sa pozorovali vo východiskovej hodnote v Ashworthovej stupnici ohýbača lakt'ov alebo ohýbača zápästia 4 týždne po injekcii (-0.22 [95 % IS: -0.4; -0.04] $p=0.017$). Zlepšenie svalového tonusu neovplyvnilo funkciu ani celkový dojem skúšajúceho. Z tejto štúdie preto nemožno určiť adekvátne dávkovanie XEOMINU na liečbu spasticity hornej končatiny u pediatrických pacientov.

Pri liečbe spasticity hornej a dolnej končatiny XEOMINOM neboli hlásené žiadne neočakávané problémy týkajúce sa bezpečnosti až do 4 injekčných cyklov (každý 14 ± 2 týždne).

Chronická sialorea (dospelí)

V hlavnej, dvojito-zaslepenej, placebom-kontrolovannej klinickej štúdií III. fázy bolo zapojených celkovo 184 pacientov, ktorí v dôsledku Parkinsonovej choroby, atypického parkinsonizmu, mozgovej príhody alebo traumatického poranenia mozgu trpeli sialoreou najmenej 3 mesiace. Počas hlavnej časti štúdie (MP) sa intraglandulárne v definovanom pomere 3:2 podávala stála celková dávka XEOMINU alebo placebo do prúšných a podčel'ustných slinných žliaz.

Liečba	Časový bod	uSFR (g/min)		GICS (bodové hodnotenie)	
		n obs	LS priemer (SE)	n obs	LS priemer (SE)
Placebo	Týždeň 4	36	-0,04 (0,033)	36	0,67 (0,186)
100 jednotiek	Týždeň 4	73	-0,13 (0,026)	74	1,25 (0,144)
100 jednotiek	Týždeň 8	73	-0,13 (0,026)	74	1,30 (0,148)
100 jednotiek	Týždeň 12	73	-0,12 (0,026)	74	1,21 (0,152)
100 jednotiek	Týždeň 16	73	-0,11 (0,027)	74	0,93 (0,152)

*uSFR: Nestimulovaná slinná prietoková rýchlosť; GICS: Celkový dojem zo zmeny mierky
n obs: počet pozorovaných; LS: Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote; SE: štandardná odchýlka*

V 4. týždni sa pozorovalo najmenej 1 bodové zlepšenie GICS (združený primárny cieľový ukazovateľ) u 73 % pacientov liečených 100 jednotkami XEOMINU v porovnaní so 44 % pacientov v skupine s placebom. Potvrdzujúca analýza obidvoch premenných primárnej účinnosti (uSFR a GICS v 4. týždni po injekcii) ukázala štatisticky významné zlepšenie v skupine liečenej 100 jednotkami v porovnaní s placebom. Zlepšenie parametrov účinnosti v 8. a 12. týždni po injekcii bolo možné preukázať a bolo udržiavané až do posledného pozorovacieho bodu hlavnej časti štúdie (MP) v 16. týždni.

Premenné primárnej účinnosti v 4. týždni preukázali lepšie výsledky pri aplikácii pomocou ultrazvuku v porovnaní s metódou pomocou anatomických orientačných bodov (hodnota pravdepodobnosti uSFR 0,019 oproti 0,099 a GICS 0,003 oproti 0,171). 173 liečených pacientov dokončilo hlavnú časť štúdie (MP) a vstúpilo do predĺžovacieho obdobia (Extension period, EP). EP pozostávalo z troch cyklov zaslepených v dávke, z ktorých každý mal jednu liečebnú kúru (100 alebo 75 jednotiek celkovej dávky XEOMINU, s rovnakým pomerom dávkovania ako v MP), po ktorom nasledovalo 16 týždňové pozorovacie obdobie. EP ukončilo 151 pacientov. Výsledky z EP potvrdili zistenia MP preukazujúce prínosy pokračujúcej liečby XEOMINOM 100 jednotiek.

Chronická sialorea (deti/dospievajúci)

V jednom dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní III. fázy bolo celkovo 255 detí a dospievajúcich (vo veku 2-17 rokov) s telesnou hmotnosťou (body weight, BW) najmenej 12 kg, ktorí mali chronickú sialoreu spojenú s neurologickými poruchami a/alebo sa liečili na duševnú poruchu. Počas hlavného obdobia (main period, MP) dostalo 220 pacientov vo veku 6-17 rokov liečbu XEOMINOM podľa triedy telesnej hmotnosti a až do 75 jednotiek, alebo placebo. Liečba sa podávala do žľazy metódou navádzania ultrazvukom s definovaným pomerom dávky 3:2 do prúšných a podčel'ustných slinných žliaz, v uvedenom poradí.

Liečba	Časový bod	uSFR (g/min)		GICS (bodové hodnotenie)	
		n obs	LS priemer (SE)	n obs	LS priemer (SE)
Placebo	4. týždeň	72	-0,07 (0,015)	72	0,63 (0,104)
XEOMIN podľa triedy telesnej hmotnosti	4. týždeň	148	-0,14 (0,012)	148	0,91 (0,075)
	8. týždeň	146	-0,16 (0,012)	146	0,94 (0,068)
	12. týždeň	147	-0,16 (0,013)	147	0,87 (0,073)
	16. týždeň	145	-0,15 (0,013)	146	0,77 (0,070)

uSFR: Nestimulovaná slinná prietoková rýchlosť; GICS: Celkový dojem zo zmeny mierky; BW: telesná hmotnosť; n obs: počet pozorovaných; LS: Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote; SE: štandardná odchýlka

Potvrdzujúca analýza koprimaryných premenných účinnosti (uSFR a GICS v 4. týždni po injekcii) preukázala štatisticky významné a klinicky relevantné zlepšenia skupiny so XEOMINOM v porovnaní s placebom. Pri oboch parametroch účinnosti boli štatisticky významné rozdiely medzi liečebnými skupinami pozorované do konca MP v 16. týždni.

Všetkých 35 detí vo veku 2-5 rokov bolo liečených XEOMINOM podľa ich triedy telesnej hmotnosti, ako kontrola nebola použitá žiadna skupina s placebom, ktorá by ukazovala zlepšenie skúmaných premenných účinnosti podobných tým, ktoré boli pozorované v liečebnej skupine so XEOMINOM s vekom 6-17 rokov.

Následného prvého cyklu otvorenej, predĺženej časti štúdie (OLEX) sa zúčastnilo 247 pacientov. OLEX pozostával z troch ďalších cyklov, každý s jediným ošetrením, po ktorom nasledovalo 16-týždňové obdobie pozorovania. Všetci pacienti dostávali XEOMIN podľa rovnakej vopred určenej schémy dávkovania a rovnakého pomeru dávok, aký sa použil v MP. OLEX absolvovalo celkom 222 pacientov. Výsledky z OLEX potvrdili zistenia MP, ktoré ukazujú pokračujúce liečebné benefity. Neboli zistené žiadne nové alebo neočakávané bezpečnostné problémy.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so XEOMINOM:

- vo všetkých podskupinách pediatickej populácie v liečbe dystónie
- u dojčiat a batoliat vo veku 0-24 mesiacov v liečbe svalovej spasticity a chronickej sialorey.

Informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecné vlastnosti liečiva

Klasické štúdie kinetiky a distribúcie sa v prípade botulínového neurotoxínu typu A nedajú vykonať, pretože liečivo sa aplikuje vo veľmi malých množstvách (pikogramy v jednej injekcii) a viaže sa rýchlo a ireverzibilne na cholinergné nervové zakončenia.

Natívny botulotoxín typu A je komplex s vysokou molekulárnou hmotnosťou, ktorý okrem neurotoxínu (150 kD) obsahuje ďalšie netoxické bielkoviny, ako sú hemaglutiníny a bielkoviny nehemaglutinínového typu. XEOMIN obsahuje na rozdiel od bežných liekov obsahujúcich komplex botulotoxínu typu A čistý neurotoxín (150 kD), pretože neobsahuje komplexotvorné bielkoviny, a preto má nízky obsah cudzorodých proteínov. Obsah podaných cudzorodých proteínov sa považuje za jeden z faktorov sekundárneho zlyhania liečby.

Ukázalo sa, že tak ako mnohé iné bielkoviny, aj botulínový neurotoxín typu A po intramuskulárnej injekcii podlieha retrográdnemu axonálnemu prenosu. Retrográdný transsynaptický prenos aktívneho botulínového neurotoxínu typu A do centrálného nervového systému však nebol zistený v terapeuticky relevantných dávkach.

Botulínový neurotoxín typu A viazaný na receptor je prenášaný endocytózou do nervového zakončenia pred dosiahnutím cieľa (bielkoviny SNAP 25) a v bunke potom podlieha degradácii. Voľne cirkulujúce molekuly botulínového neurotoxínu typu A, ktoré nie sú viazané na receptory presynaptických cholinergných nervových zakončení, sú fagocytované alebo pinocytované a degradované ako všetky iné voľne cirkulujúce bielkoviny.

Distribúcia liečiva v tele pacientov

Farmakokinetické štúdie XEOMINU u ľudí sa nevykonávali z dôvodov uvedených vyššie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií kardiovaskulárnej a intestinálnej bezpečnosti neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Zistenia zo štúdií systémovej toxicity po opakovanom podávaní XEOMINU po intramuskulárnom injekčnom podaní u zvierat sa týkali hlavne jeho farmakodynamického účinku, t.j. atónie, parézy a atrofie injikovaného svalu.

Podobne sa znížila hmotnosť podčelústnej slinnej žľazy pri všetkých úrovniach dávky, a atrofia acinárnych buniek slinných žliaz sa pozorovala pri najvyššej dávke 40 jednotiek/kg po štyroch opakovaných injekciách XEOMINU v 8- týždňových intervaloch u potkanov.

Nezistil sa žiaden dôkaz lokálnej neznášanlivosti. Štúdie reprodukčnej toxicity XEOMINU nepreukázali nežiaduce účinky na plodnosť samcov alebo samíc králikov ani priame účinky na embryofetálny alebo prenatalný a postnatalný vývin u potkanov a/alebo králikov. V štúdiách embryotoxicity podávanie XEOMINU v denných, týždňových alebo dvojtýždňových intervaloch v dávkach vykazujúcich zníženie telesnej hmotnosti matky však zvyšovalo počet potratov u králikov a mierne znižovalo telesnú hmotnosť plodu u potkanov. Nepretržitá systémová expozícia samíc počas (neznámej) citlivej fázy organogenézy, ako podmienka vyvolania teratogénnych účinkov, nemusí byť nevyhnutná v týchto štúdiách.

V štúdiu toxicity po odstavení mláďat potkanov sa pozorovala atrofia testikulárneho zárodočného epitelu a hypospermia pri najvyššej testovanej dávke (30 jednotiek/kg/adm) bez akéhokoľvek vplyvu na fertilitu samcov. Pri párení samcov a samíc vo veku 14 týždňov, bola výkonnosť párenia u samcov pri vysokej dávke znížená pravdepodobne kvôli slabosti končatín alebo výrazne nižšej telesnej hmotnosti. Pri absencii akéhokoľvek účinku na priemerný počet žltých teliesok sa preimplantačná strata zvýšila na 10 jednotiek/kg/adm a vyššie. Pri tomto zistení nebolo možné jednoznačne objasniť, či bol účinok sprostredkovaný samcom alebo samicou.

V súlade s tým bolo bezpečnostné rozpätie vzhľadom na klinickú liečbu všeobecne nízke z hľadiska vysokých klinických dávok.

Neboli vykonané žiadne štúdie genotoxicity alebo karcinogenity so XEOMINOM.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

ľudský albumín
sacharóza

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

XEOMIN 50 jednotiek prášok na injekčný roztok: 3 roky
XEOMIN 100 jednotiek prášok na injekčný roztok: 4 roky
XEOMIN 200 jednotiek prášok na injekčný roztok: 3 roky

Rekonštituovaný roztok

Bolo preukázané, že používaný roztok je chemicky a fyzikálne stabilný 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a normálne by nemali presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, ak rekonštitúcia neprebehla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka (sklo typu 1) so zátkou (brómbutylová guma) a tesnením zabezpečeným proti porušeniu (hliník).

XEOMIN 50 jednotiek prášok na injekčný roztok: Veľkosti balení 1, 2, 3 alebo 6 injekčných liekoviek, každá obsahuje 50 jednotiek.

XEOMIN 100 jednotiek prášok na injekčný roztok: Veľkosti balení 1, 2, 3, 4 alebo 6 injekčných liekoviek, každá obsahuje 100 jednotiek.

XEOMIN 200 jednotiek prášok na injekčný roztok: Veľkosti balení 1, 2, 3, 4 alebo 6 injekčných liekoviek každá obsahuje 200 jednotiek.

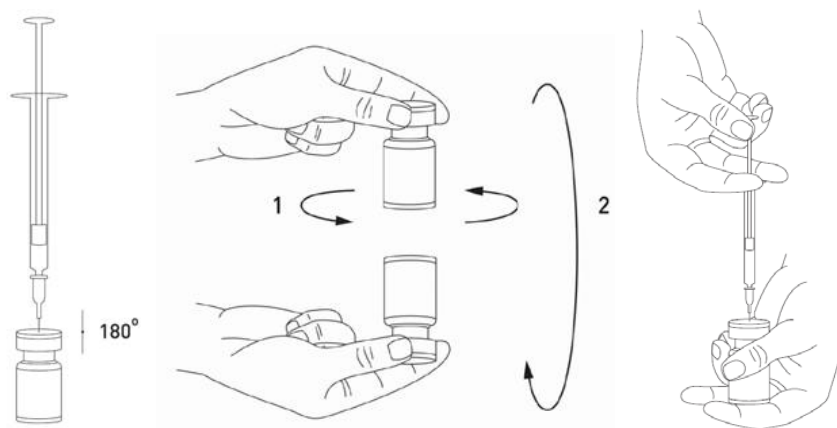
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Rekonštitúcia

XEOMIN sa pred použitím rekonštituuje pomocou injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Rekonštitúcia a riedenie sa majú vykonávať podľa zásad správnej klinickej praxe, najmä čo sa týka asepsy.

Je vhodné používať pri rekonštitúcii obsahu injekčnej liekovky a príprave injekčnej striekačky papierové utierky s plastovým povrchom na zachytenie rozliatej kvapaliny. Príslušné množstvo roztoku chloridu sodného (pozri tabuľku o riedení) sa natiahne do injekčnej striekačky. Na rekonštitúciu sa odporúča krátká ihla s úkosom a veľkosťou 20-27 G. Po vertikálnom prepichnutí gumovej zátky ihlou sa rozpúšťadlo pomaly vstrekuje do injekčnej liekovky takým spôsobom, aby sa zabránilo tvorbe peny. Ak sa rozpúšťadlo nenatiahne do injekčnej liekovky podtlakom, injekčná liekovka sa má zlikvidovať. Injekčná striekačka sa má vybrať z injekčnej liekovky a XEOMIN sa má zmiešať s rozpúšťadlom opatrným vírením a obracанím injekčnej liekovky – roztok sa nemá silno pretrepávať. V prípade potreby má ihla použitá na rekonštitúciu zostať v injekčnej liekovke a požadované množstvo roztoku sa má natiahnuť pomocou novej sterilnej injekčnej striekačky vhodnej na injekciu.



Rekonštituovaný XEOMIN je číry, bezfarebný roztok.

XEOMIN sa nesmie použiť, ak rekonštituovaný roztok vyzerá zakalený alebo obsahuje vločky alebo pevné častice.

Je potrebné dbať na použitie správneho objemu rozpúšťadla pre zvolenú formu, aby sa zabránilo náhodnému predávkovaniu. Ak sa použijú rozličné veľkosti injekčných liekoviek XEOMINU ako súčasť jednej injekčnej procedúry, je potrebné dbať na použitie správneho množstva rozpúšťadla, keď sa rekonštituuje určitý počet jednotiek na 0,1 ml. Množstvo rozpúšťadla sa odlišuje medzi XEOMINOM 50 jednotiek, XEOMINOM 100 jednotiek a XEOMINOM 200 jednotiek. Každá injekčná striekačka má byť označená zodpovedajúcim spôsobom.

Možné koncentrácie pre XEOMIN 50, 100 a 200 jednotiek sú uvedené v nasledovnej tabuľke:

Výsledná dávka (v jednotkách na 0,1 ml)	Pridávané rozpúšťadlo (injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %))		
	Injekčná liekovka s 50 jednotkami	Injekčná liekovka so 100 jednotkami	Injekčná liekovka s 200 jednotkami
20 jednotiek	0,25 ml	0,5 ml	1 ml
10 jednotiek	0,5 ml	1 ml	2 ml
8 jednotiek	0,625 ml	1,25 ml	2,5 ml
5 jednotiek	1 ml	2 ml	4 ml
4 jednotky	1,25 ml	2,5 ml	5 ml
2,5 jednotiek	2 ml	4 ml	Neaplikovateľné
2 jednotky	2,5 ml	5 ml	Neaplikovateľné
1,25 jednotiek	4 ml	Neaplikovateľné	Neaplikovateľné

Každý injekčný roztok, ktorý bol uchovávaný dlhšie ako 24 hodín, ako aj každý nepoužitý injekčný roztok sa musí zlikvidovať.

Postup, ktorý treba dodržiavať kvôli bezpečnej likvidácii injekčných liekoviek, injekčných striekačiek a použitých materiálov

Všetky nepoužitú injekčné liekovky alebo zvyšný roztok v injekčnej liekovke a/alebo injekčné striekačky sa majú sterilizovať v autokláve. Eventuálne sa zvyšky XEOMINU môžu inaktivovať pridaním jedného z nasledujúcich roztokov: 70 % etanol, 50 % izopropanol, 0,1 % SDS (aniónový detergent), zriedený roztok hydroxidu sodného (0,1 mol/l NaOH) alebo zriedený roztok chlórnanu sodného (najmenej 0,1 % NaClO).

Po inaktivácii použitých injekčných liekoviek, injekčných striekačiek a materiálov sa tieto nemajú vyprázdňovať a musia sa odhodiť do vhodných nádob a zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Odporúčania v prípade výskytu akejkoľvek udalosti počas zaobchádzania s botulotoxínom typu A

- Akýkoľvek rozliaty liek sa musí utrieť: buď pomocou savého materiálu impregnovaného ktorýmkoľvek z vyššie uvedených roztokov v prípade prášku alebo pomocou suchého, savého materiálu v prípade rekonštituovaného lieku.
- Kontaminované povrchy sa majú očistiť pomocou savého materiálu impregnovaného ktorýmkoľvek z vyššie uvedených roztokov a potom vysušiť.
- V prípade rozbitia injekčnej liekovky by ste mali postupovať podľa vyššie uvedených pokynov, starostlivo pozbierať kúsky rozbitého skla a utrieť rozliaty liek, pričom treba zabrániť porezaniu kože.
- Pri kontakte lieku s kožou sa má postihnutá oblasť dôkladne opláchnuť veľkým množstvom vody.
- Ak sa liek dostane do očí, treba oči dôkladne vypláchnuť veľkým množstvom vody alebo oftalmologickým roztokom na očné vyplachovanie .
- Pri kontakte lieku s poranenou, porezanou alebo poškodenou kožou sa má koža dôkladne opláchnuť veľkým množstvom vody. Majú sa vykonať vhodné lekárske opatrenia podľa aplikovanej dávky.

Tieto pokyny na používanie, zaobchádzanie a likvidáciu sa majú striktne dodržiavať.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt nad Mohanom
P.O. Box 11 13 53
60048 Frankfurt nad Mohanom
Nemecko
Telefón: +49-69/15 03-1
Fax: +49-69/15 03-200

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

XEOMIN 50: 63/0164/14-S
XEOMIN 100: 63/0165/14-S
XEOMIN 200: 63/0282/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

XEOMIN 50
Dátum prvej registrácie: 22. máj 2014
Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. august 2016

XEOMIN 100
Dátum prvej registrácie: 22. máj 2014
Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. august 2016

XEOMIN 200
Dátum prvej registrácie: 30. máj 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. august 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2025