

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

XEOMIN 50 jednotek prášek pro injekční roztok
XEOMIN 100 jednotek prášek pro injekční roztok
XEOMIN 200 jednotek prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

XEOMIN 50 jednotek prášek pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje Toxinum botulinicum (incobotulinum) typus A (150 kD), bez komplexotvorných proteinů 50 jednotek *.

XEOMIN 100 jednotek prášek pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje Toxinum botulinicum (incobotulinum) typus A (150 kD), bez komplexotvorných proteinů 100 jednotek *.

XEOMIN 200 jednotek prášek pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje Toxinum botulinicum (incobotulinum) typus A (150 kD), bez komplexotvorných proteinů 200 jednotek *.

* *Botulini toxinum typus A sine complex proteine, očištěný od kultur Clostridium botulinum (Hall kmen)*

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok
Bílý prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

XEOMIN je indikován u dospělých k symptomatické léčbě

- blefarospasmu a hemifaciálního spasmu,
- cervikální dystonie převážně rotační formy (torticollis spastica),
- spasticity horních končetin a
- chronické sialorey v důsledku neurologických poruch.

XEOMIN je indikován u dětí a dospívajících ve věku od 2 do 17 let s hmotností ≥ 12 kg k symptomatické léčbě

- chronické sialorey v důsledku neurologických poruch / poruch nervového vývoje.

4.2 Dávkování a způsob podání

Kvůli rozdílům v jednotkách v analýze účinnosti nejsou jednotkové dávky pro přípravek XEOMIN zaměnitelné s jinými přípravky obsahujícími botulotoxin typu A.

Podrobné informace týkající se klinických studií porovnávajících přípravek XEOMIN s konvenčním botulotoxinovým komplexem typu A (900 kD) jsou uvedeny v bodě 5.1.

XEOMIN smí podávat pouze lékaři s vhodnou kvalifikací a potřebnou zkušeností s aplikací botulotoxinu typu A.

Optimální dávku, frekvenci a počet míst vpichu určí lékař u každého pacienta individuálně. Je nutné provést titraci dávky.

Doporučené jednorázové dávky přípravku XEOMIN nemají být překračovány.

Dávkování

Blefarospasmus a hemifaciální spasmus

Doporučená počáteční dávka je 1,25 až 2,5 jednotek do jednoho injekčního místa. Počáteční dávka nesmí překročit 25 jednotek na oko. Celková dávka nesmí překročit 50 jednotek na jedno oko při jednom léčebném sezení. Opakovaná léčba nemá být obecně podávána častěji než každých 12 týdnů. Intervaly mezi léčebnými sezeními mají být určeny na základě aktuální klinické potřeby u daného pacienta.

Medián doby do prvního nástupu účinku byl pozorován během čtyř dnů po aplikaci. Účinek léčby přípravkem XEOMIN trvá obvykle 3 až 5 měsíců, ovšem může trvat významně delší nebo kratší dobu.

Při opakovaných léčebných sezeních lze dávku zvyšovat až dvojnásobně, pokud je odezva na počáteční léčbu považována za nedostatečnou. Přesto se zdá, že aplikování více než 5,0 jednotek do jednoho místa vpichu nepřináší další výhody.

Pacienti s hemifaciálním spasmem mají být léčeni jako při unilaterálním blefarospasmu.

Torticollis spastica

Při léčbě spastické tortikolis musí být dávkování přípravku XEOMIN přizpůsobené konkrétnímu pacientovi na základě polohy hlavy a krku pacienta, místa možné bolesti, svalové hypertrofie, tělesné hmotnosti pacienta a odezvy na injekci.

V prvním cyklu léčby nemá být podáno více než 200 jednotek, přičemž dávka se upraví v dalších cyklech dle odpovědi. Při jednom sezení se nesmí překročit celková dávka 300 jednotek. Do žádného místa vpichu se nesmí aplikovat více než 50 jednotek.

Medián prvního nástupu účinku byl pozorován během sedmi dnů po aplikaci. Účinek léčby přípravkem XEOMIN trvá obvykle 3 až 4 měsíce, ovšem může trvat významně delší nebo kratší dobu. Nedoporučují se kratší intervaly mezi léčebnými sezeními než 10 týdnů. Intervaly mezi léčebnými sezeními mají být určeny na základě aktuální klinické potřeby u daného pacienta.

Spasticita horních končetin

Velikost dávky a počet vpichů je třeba individuálně upravit na základě velikosti, počtu a lokalizace postižených svalů, míry spasticity a přítomnosti lokální svalové slabosti.

Doporučené léčebné dávky pro jeden sval:

Klinický symptom	Jednotky	Počet míst
<i>Sval</i>	(rozmezí)	vpichu na sval

Flektované zápěstí <i>M. flexor carpi radialis</i> <i>M. flexor carpi ulnaris</i>	25-100 20-100	1-2 1-2
Zaťatá pěst <i>M. flexor digitorum superficialis</i> <i>M. flexor digitorum profundus</i>	25-100 25-100	2 2
Flektovaný loket <i>M. brachioradialis</i> <i>M. biceps brachii</i> <i>M. brachialis</i>	25-100 50-200 25-100	1-3 1-4 1-2
Pronace předloktí <i>M. pronator quadratus</i>	10-50	1
<i>M. pronator teres</i>	25-75	1-2
Palec v dlani <i>M. flexor pollicis longus</i> <i>M. adductor pollicis</i> <i>M. flexor pollicis brevis/</i> <i>M. opponens pollicis</i>	10-50 5-30 5-30	1 1 1
Vnitřně rotované/extendované/addukované rameno <i>M. deltoideus pars clavicularis</i> <i>M. latissimus dorsi</i> <i>M. pectoralis major</i> <i>M. subscapularis</i> <i>M. teres major</i>	20-150 25-150 20-200 15-100 20-100	1-3 1-4 1-6 1-4 1-2

Maximální celková dávka k léčbě spasticity horních končetin nemá překročit 500 jednotek na sezení a do ramenních svalů nemá být aplikováno více než 250 jednotek.

Pacienti hlásili zlepšení 4 dny po aplikaci. Maximální účinek zlepšení svalového tonu byl pozorován během 4 týdnů. Obvykle léčebný účinek přetrvává 12 týdnů, může však přetrvávat významně delší či kratší dobu. Opakovaná léčba nemá být prováděna častěji než každých 12 týdnů. Intervaly mezi léčbami mají být stanoveny na základě reálné klinické potřeby u daného pacienta.

Chronická sialorea (dospělí)

Používat se má rekonstituovaný roztok o koncentraci 5 jednotek/0,1 ml.

XEOMIN se injikuje do příušních a submandibulárních žláz na obou stranách (celkem 4 injekce při jednom ošetření). Dávka se rozdělí v poměru 3:2 mezi příušní a submandibulární žlázy následovně:

Žlázy	Počet jednotek	Objem
Příušní žlázy	30 do jednoho místa	0,6 ml na injekci
Submandibulární žlázy	20 do jednoho místa	0,4 ml na injekci

Místo injekce má být blízko středu žlázy.

Doporučená dávka při jednom sezení je 100 jednotek. Maximální dávka nemá být překračována. Intervaly mezi léčbami mají být stanoveny na základě reálné klinické potřeby u daného pacienta. Opakovaná léčba nemá být prováděna častěji než každých 16 týdnů.

Chronická sialorea (děti/dospívající)

Používat se má rekonstituovaný roztok o koncentraci 2,5 jednotky/0,1 ml.

XEOMIN se aplikuje do příušních a submandibulárních žláz na obou stranách (celkem 4 injekce při jednom ošetření). Dávka přizpůsobená tělesné hmotnosti se rozdělí v poměru 3:2 mezi příušní a submandibulární žlázy dle níže uvedené tabulky.

Pro děti s hmotností nižší než 12 kg nelze vyvodit žádná doporučení pro dávkování.

Tělesná hmotnost	Příušní žláza, na každou stranu		Submandibulární žláza, na každou stranu		Celková dávka, obě žlázy, obě strany
	Dávka pro jednu žlázu	Objem injekce	Dávka pro jednu žlázu	Objem injekce	
[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

Místo injekce má být blízko středu žlázy.

Intervaly mezi léčbami mají být stanoveny na základě reálné klinické potřeby u daného pacienta. Opakovaná léčba nemá být prováděna častěji než jednou za 16 týdnů.

Všechny indikace

Jestliže se neobjeví žádný léčebný účinek během jednoho měsíce po první injekci, je nutné přijmout následující opatření:

- Klinické ověření účinku neurotoxinu na příslušný sval: např. elektromyografické vyšetření ve specializovaném zařízení
- Analýza příčin selhání, např. špatný výběr svalů, nedostatečná dávka, špatná injekční technika, výskyt fixní kontraktury, příliš oslabený svalový antagonista, tvorba toxin-neutralizujících protilátek
- Přehodnocení vhodnosti léčby botulotoxinem typu A
- Pokud první léčebná kúra nebyla spojena s výskytem nežádoucích účinků, lze zahájit další léčbu podle následujícího doporučení: 1) úprava dávky se zohledněním příčin selhání předcházející léčby; 2) lokalizace postižených svalů použitím techniky, jako je např. elektromyografická kontrola a 3) zachování minimálního intervalu mezi dvěma léčebnými kúrami.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku XEOMIN v jiných pediatrických indikacích, než které jsou ty uvedené v bodě 4.1, nebyla dosud stanovena. Nelze vyvodit žádná doporučení pro dávkování pro jiné indikace, než je chronická sialorea u dětí a dospívajících ve věku od 2 do 17 let s hmotností ≥ 12 kg.

Pediatrické klinické údaje přípravku XEOMIN, které jsou v současné době k dispozici, jsou popsány v bodě 5.1.

Způsob podání

Všechny indikace

Pokyny pro rekonstituci léčivého přípravku před podáním jsou uvedeny v bodě 6.6. Po rekonstituci je nutné použít XEOMIN pouze pro jedno sezení a pouze pro jednoho pacienta.

XEOMIN je určen k intramuskulárnímu a intraglandulárnímu podání (do slinné žlázy).

Blefarospasmus a hemifaciální spasmus

Po rekonstituci se roztok přípravku XEOMIN injikuje intramuskulárně vhodnou sterilní jehlou (např. 27-30 gauge / 0,30-0,40 mm průměr/12,5 mm délka). Aplikaci není nutno provádět pod elektromyografickou kontrolou. Doporučuje se objem injekce přibližně 0,05 až 0,1 ml.

XEOMIN se aplikuje do m. orbicularis oculi, mediálně a laterálně na horním víčku a laterálně na dolním víčku. Může se aplikovat také do oblasti obočí, do laterální části m. orbicularis oculi nebo do horní části tváře, pokud zde spasmus ruší vidění.

V případě unilaterálního blefarospasmu má být injekce podána pouze do postiženého oka.

Pacienti s hemifaciálním spasmem mají být léčeni jako při unilaterálním blefarospasmu.

Z klinických studií přípravku XEOMIN neexistují zkušenosti s injekcemi do spodní části obličeje. Do svalů ve spodní části obličeje nemá být injekce aplikována vzhledem k významnému riziku lokální slabosti, které bylo hlášeno v literatuře po injekcích botulotoxinu do této oblasti u pacientů s hemifaciálním spasmem.

Torticollis spastica

Vhodná sterilní jehla (např. 25-30 gauge (0,30-0,50 mm průměr/37 mm délka) se používá pro injekce do povrchových svalů a např. jehla 22 gauge / 0,70 mm průměr/75 mm délka může být použita pro injekce do hlubší svaloviny. Doporučuje se objem injekce přibližně 0,1 až 0,5 ml na jedno místo vpichu.

Při léčbě spastické tortikolis se XEOMIN aplikuje do m. sternocleidomastoideus, m. levator scapulae, m. scalenus, m. splenius capitis a/nebo m. trapezius. Tento seznam není úplný a nezahrnuje všechny svaly zodpovědné za polohu hlavy, které může být třeba léčit. V případě potíží při lokalizaci jednotlivých svalů je třeba injekce aplikovat za pomoci technik, jako je např. elektromyografická kontrola nebo ultrazvuk. Svalová hmota a stupeň hypertrofie či atrofie jsou faktory, které je nutno vzít v úvahu při volbě vhodné dávky.

Více míst vpichu umožňuje přípravku XEOMIN rovnoměrnější působení v inervovaných oblastech dystonického svalu, to je zvláště užitečné u větších svalů. Optimální počet míst vpichu závisí na velikosti svalu, který má být chemicky denervován.

Injekce se nemá podávat bilaterálně do m. sternocleidomastoideus, protože při bilaterální aplikaci nebo aplikaci dávek celkově překračujících 100 jednotek se zvyšuje riziko nežádoucích účinků (zejména dysfagie).

Spasticita horních končetin

Rekonstituovaný XEOMIN se aplikuje vhodnou sterilní jehlou (např. 26 gauge / 0,45 mm průměr / 37 mm délka pro povrchové svaly a např. 22 gauge / 0,7 mm průměr / 75 mm délka pro hlubší muskulaturu).

V případě obtíží při izolaci jednotlivých svalů se doporučuje lokalizovat postižené svaly za pomoci technik, jako je např. elektromyografická kontrola nebo ultrazvuk. Aplikace injekcí přípravku XEOMIN do více míst umožní rovnoměrný kontakt s inervovanou oblastí svalu, což je zvláště užitečné u velkých svalů.

Chronická sialorea (dospělí/děti/dospívající)

Po rekonstituci se roztok přípravku XEOMIN injikuje intraglandulárně pomocí vhodné sterilní jehly (např. 27-30 gauge/průměr 0,30-0,40 mm/ délka 12,5 mm).

K lokalizaci postižených slinných žláz u dospělých je možno použít anatomické body nebo ultrazvukovou kontrolu, ultrazvuková metoda je však preferenční, neboť může poskytnout lepší terapeutický výsledek (viz bod 5.1).

Při léčbě dětí a dospívajících se má používat ultrazvuková kontrola. Dětem a dospívajícím může být před injekcí nabídnuta lokální anestezie (např. lokální anestetický krém), sedace nebo anestezie v kombinaci se sedací po pečlivém zhodnocení poměru přínosu a rizika a podle obvyklých postupů daného pracoviště.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Generalizované poruchy svalové aktivity (např. myasthenia gravis, Lambert-Eatonův syndrom).
- Infekce či zánět v navrhovaném místě aplikace.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Obecné:

Před podáním přípravku XEOMIN se musí lékař nejprve seznámit s anatómií pacienta a změnami vyvolanými předchozími chirurgickými výkony.

Je třeba dbát na to, aby XEOMIN nebyl podán do cévy.

XEOMIN se má používat s opatrností:

- v přítomnosti poruchy krvácivosti jakéhokoliv typu
- u pacientů léčených antikoagulancii nebo jinými látkami, které by mohly mít antikoagulační účinek.

Klinické účinky botulotoxinu typu A mohou být zvýšeny nebo sníženy opakovanými injekcemi. Možnými důvody jsou různé postupy rekonstituce, zvolené intervaly mezi aplikacemi, místa vpichu injekce, lehké odchylky v aktivitě toxinu dané použitými metodami biologického testování nebo sekundární ztráta odpovědi.

Účinky lokálního a vzdáleného šíření toxinu

Nežádoucí účinky mohou nastat u chybně umístěných injekcí botulotoxinu typu A s dočasnou paralýzou okolních skupin svalů. Velké dávky mohou způsobit paralýzu svalů vzdálených od místa vpichu.

Byly hlášeny nežádoucí účinky, které mohly souviset se šířením botulotoxinu typu A do vzdálených míst od místa vpichu injekce (viz bod 4.8). Některé z těchto účinků byly život ohrožující a byly

hlášeny i případy úmrtí, které byly v některých případech spojeny s dysfagií, pneumonií a/nebo značnou tělesnou slabostí.

Pacienti léčení terapeutickými dávkami mohou zaznamenat nadměrnou svalovou slabost. Pacienti nebo jejich ošetřovatelé mají být upozorněni, aby vyhledali okamžitě lékařskou pomoc, pokud se vyskytnou poruchy polykání, řeči nebo dýchání.

Dysfagie byla hlášena též po aplikaci do jiných míst než krčních svalů.

Stávající neuromuskulární poruchy

Pacienti s neuromuskulárními poruchami mohou být ve zvýšené míře ohroženi nadměrnou svalovou slabostí, zejména při intramuskulární léčbě. U takových pacientů je nutné přípravek s obsahem botulotoxinu typu A používat pouze za dohledu specialisty a pouze pokud prospěch z léčby převáží riziko.

Obecně mají být pacienti s anamnézou dysfagie a aspirace léčeni s opatrností. Zvláštní opatrnosti je zapotřebí při léčbě pacientů s cervikální dystonií.

XEOMIN se má používat s opatrností:

- u pacientů trpících amyotrofickou laterální sklerózou
- u pacientů s jinými onemocněními, která způsobují periferní neuromuskulární dysfunkci
- v cílových svalech, které vykazují značnou slabost nebo atrofii.

Hypersenzitivní reakce

Při použití přípravků obsahujících botulotoxin typu A byly hlášeny hypersenzitivní reakce. Pokud se vyskytnou závažné (např. anafylaktické reakce) a/nebo okamžité hypersenzitivní reakce, je třeba nasadit vhodnou léčbu.

Tvorba protilátek

Příliš časté dávky mohou zvýšit riziko tvorby protilátek, což může vést k selhání léčby (viz bod 4.2). Potenciál pro tvorbu protilátek je možno minimalizovat podáváním nejnižší účinné dávky v co nejdelších intervalech mezi injekcemi tak, jak je klinicky indikováno.

Pediatrická populace

Velmi vzácně byla zaznamenána spontánní hlášení možného vzdáleného šíření toxinu u jiných přípravků obsahujících botulotoxin typu A u pediatrických pacientů s komorbiditami, zejména s mozkovou obrnou. Dávky používané u těchto případů byly obecně vyšší než doporučené dávky těchto přípravků.

Vzácně byla zaznamenána spontánní hlášení úmrtí, někdy spojených s aspirační pneumonií u dětí s těžkou mozkovou obrnou po léčbě přípravky obsahujícími botulotoxin, včetně off-label použití (např. do oblasti krku). Riziko je považováno za zvláště vysoké u pediatrických pacientů v celkově špatném zdravotním stavu nebo u pacientů se signifikantním neurologickým postižením, dysfagií nebo u pacientů s anamnézou nedávno prodělané aspirační pneumonie či plicního onemocnění.

Upozornění specifická pro jednotlivé indikace

Blefarospasmus a hemifaciální spasmus

Je třeba se vyvarovat aplikace injekce do blízkosti m. levator palpebrae superioris, aby se snížil výskyt ptózy. V důsledku difuze botulotoxinu typu A do m. obliquus inferior může dojít k diplopii. Vyvarováním se injekce do mediální části dolního víčka lze snížit riziko tohoto nežádoucího účinku.

Kvůli anticholinergnímu účinku botulotoxinu typu A se má přípravek XEOMIN používat s opatrností u pacientů s rizikem rozvoje glaukomu s uzavřeným úhlem.

Aby se zabránilo ektropiu, je nutné se vyhnout aplikaci do dolní části víčka a je nezbytná důkladná léčba každého defektu rohovkového epitelu. Tato léčba může zahrnovat aplikaci ochranných kapek, mastí, terapeutických měkkých kontaktních čoček nebo zakrytí oka přelepením nebo jiným způsobem.

Snížená četnost mrkání po injekci přípravku XEOMIN do m. orbicularis oculi může vést ke snížení ochrany rohovky, trvalému poškození epitelu a ulceraci rohovky, obzvláště u pacientů s poruchou hlavového nervu (n. facialis). U pacientů po operaci očí je třeba zajistit pečlivé vyšetření citlivosti rohovky.

V měkkých tkáních víčka snadno vznikají ekchymózy. Ty mohou být minimalizovány působením jemného tlaku na místo vpichu bezprostředně po injekci.

Torticollis spastica

XEOMIN má být injikován s opatrností, pokud se injekce podává do míst poblíž citlivých struktur, např. karotid, plicních hrotů a jícnu.

Dříve nepohyblivé pacienty a pacienty, kteří před léčbou vedli sedavý způsob života, je třeba upozornit, aby aktivitu po aplikaci přípravku XEOMIN obnovovali postupně.

Pacienti s cervikální dystonií léčení přípravkem XEOMIN mají být informováni o možném vzniku dysfagie, která může být mírná, ale i závažná, s rizikem aspirace a dyspnoe. Může být nutná lékařská intervence (např. gastrická sonda) (viz také bod 4.8). Riziko vzniku dysfagie může být sníženo omezením dávky aplikované do m. sternocleidomastoideus na méně než 100 jednotek. U pacientů s nižší svalovou hmotou v oblasti krku nebo u pacientů, kterým je aplikována injekce bilaterálně do musculus sternocleidomastoideus, je vyšší riziko dysfagie. Dysfagie se přisuzuje šíření farmakologického účinku přípravku XEOMIN do esofageálních svalů.

Spasticita horních končetin

XEOMIN má být injikován s opatrností, pokud se injekce podává do míst poblíž citlivých struktur, např. karotid, plicních hrotů a jícnu.

Dříve nepohyblivé pacienty a pacienty, kteří před léčbou vedli sedavý způsob života, je třeba upozornit, aby aktivitu po aplikaci přípravku XEOMIN obnovovali postupně.

Při léčbě fokální spasticity byl přípravek XEOMIN sledován pouze ve spojení se standardní péčí a není určen jako náhrada těchto léčebných metod. Není pravděpodobné, že by přípravek XEOMIN zlepšoval rozsah pohybu v kloubu postiženém fixní svalovou kontrakturou.

Hlášeny byly nově vzniklé nebo rekurentní záchvaty křečí, obvykle u pacientů s predispozicí pro tyto příhody. Přesný vztah mezi těmito příhodami a injekcemi botulotoxinu nebyl určen.

Chronická sialorea (dospělí/děti/dospívající)

V případě sialorey vyvolané lékem (např. aripiprazolem, klozapinem, pyridostigminem) před použitím přípravku XEOMIN k léčbě sialorey, má být nejprve zvážena možnost přechodu na jiný lék, snížení dávky nebo dokonce ukončení léčby přípravkem, který ji způsobil.

Účinnost a bezpečnost přípravku XEOMIN nebyla hodnocena u pacientů se sialoreou vyvolanou lékem.

V případě rozvoje „suchosti v ústech“ ve spojitosti s podáváním přípravku XEOMIN je třeba zvážit snížení dávky.

Na začátku léčby se doporučuje návštěva zubního lékaře. Stomatolog má být informován o léčbě sialorey přípravkem XEOMIN, aby mohl rozhodnout o vhodných opatřeních k profylaxi zubních kazů.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Účinek botulotoxinu může být teoreticky potencován aminoglykosidovými antibiotiky nebo jinými léčivými přípravky, které zasahují do nervosvalového přenosu, např. tubokurarinovými svalovými relaxancií.

Proto je při souběžném použití přípravku XEOMIN s aminoglykosidy nebo spektinomycinem nutná zvláštní opatrnost. Periferní svalová relaxancia je nutné používat opatrně, v případě potřeby snížit počáteční dávku relaxancia nebo používat látku působící střednědobě, například vekuronium nebo atrakurium, spíše než látky s dlouhotrvajícími účinky.

Při použití k léčbě chronické sialorey může být účinek botulotoxinu zvýšen též ozařováním hlavy a krku včetně slinných žláz a/nebo souběžným podáváním anticholinergik (např. atropinu, glykopyrronia, skopolaminu). Léčba přípravkem XEOMIN se během radioterapie nedoporučuje.

Účinek přípravku XEOMIN mohou snižovat 4-aminochinoliny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné adekvátní údaje o použití botulotoxinu typu A u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Není známo možné riziko pro člověka. Přípravek XEOMIN proto má být používán během těhotenství pouze, pokud to je nezbytně nutné a potenciální přínos léčby převáží rizika.

Kojení

Není známo, je-li botulotoxin typu A vylučován do mateřského mléka. Proto XEOMIN nemá být používán během kojení.

Fertilita

Nejsou k dispozici klinické údaje o účincích používání botulotoxinu typu A. Studie na samcích a samicích králíků neprokázaly žádný vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

XEOMIN má mírný až středně silný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Pacienti mají být poučeni, aby neřídili či nevykonávali jiné potenciálně rizikové činnosti, pokud se u nich vyskytne astenie, svalová slabost, závratě, poruchy vidění či pokles očních víček.

4.8 Nežádoucí účinky

Obvykle jsou nežádoucí účinky pozorovány během prvního týdne po léčbě a mají přechodnou povahu. Nežádoucí účinky mohou souviset s léčivou látkou, podáním injekce nebo obojím.

Nežádoucí účinky nezávislé na indikaci

Nežádoucí účinky související s aplikací

Lokální bolest, zánět, parestézie, hypoestézie, citlivost, otok / edém, erytém, svědění, lokalizovaná infekce, hematom, krvácení a/nebo modřiny v důsledku injekčního podání.

Bolest a/nebo strach související s injekcí mohou způsobit vasovagální reakce, včetně přechodného symptomatického snížení krevního tlaku, nauzey, tinitu nebo synkopy.

Nežádoucí účinky spojené s botulotoxinem typu A

Očekávaným farmakologickým účinkem botulotoxinu typu A je lokalizovaná svalová slabost.

Šíření toxinu

Vzácně byly hlášeny nežádoucí účinky v důsledku šíření toxinu do vzdálených míst od místa podání způsobující symptomy odpovídající účinkům botulotoxinu typu A (nadměrná svalová slabost, dysfagie a aspirační pneumonie někdy se smrtelnými následky) (viz bod 4.4).

Hypersenzitivní reakce

Vzácně byly hlášeny závažné a/nebo okamžité hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe, sérové nemoci, kopřivky, edému měkkých tkání a dušnosti. Některé z těchto reakcí byly hlášeny po použití běžného botulotoxinu typu A buď samotného, nebo v kombinaci s jinými látkami, o nichž je známo, že způsobují podobné reakce.

Nežádoucí účinky z klinických zkušeností

U přípravku Xeomin byly zaznamenány následující nežádoucí účinky. Tyto frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Blefarospasmus

Systémová třída orgánů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, faciální paréza	Méně časté
Poruchy oka	Ptóza očního víčka	Velmi časté
	Suché oči, rozostřené vidění, porucha vidění	Časté
	Diplopie, zvýšené slinění	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Sucho v ústech	Časté
	Dysfagie	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka	Méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalová slabost	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest v místě injekce	Časté
	Únava	Méně časté

Hemifaciální spasmus

Při hemifaciálním spasmu se očekávají podobné nežádoucí účinky jako při blefarospasmu.

Torticollis spastica

Systémová třída orgánů	Nežádoucí účinek	Frekvence
------------------------	------------------	-----------

Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích	Časté
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, presynkopa, závrať	Časté
	Porucha řeči	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dysfonie, dyspnoe	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Dysfagie	Velmi časté
	Sucho v ústech, nauzea	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Hyperhidróza	Časté
	Vyrážka	Méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Bolest krku, svalová slabost, myalgie, svalová křeč, muskuloskeletální ztuhlost	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest v místě injekce, astenie	Časté

Léčba spastické tortikolis může způsobit dysfagii s různými stupni závažnosti s potenciální aspirací, která si může vyžádat lékařský zásah. Dysfagie může přetrvávat až dva či tři týdny po aplikaci, ale v jednom případě bylo hlášeno trvání až po dobu pěti měsíců.

Spasticita horních končetin

Systémová třída orgánů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, hypestezie	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Sucho v ústech	Časté
	Dysfagie, nauzea	Méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Svalová slabost, bolest v končetinách, myalgie	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie	Méně časté
	Bolest v místě vpichu injekce	Není známo

Chronická sialorea (dospělí)

Systémová třída orgánů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poruchy nervového systému	Parestézie	Časté
	Poruchy řeči	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Sucho v ústech, dysfagie	Časté
	Změna (zhoustnutí) slin, dysgeusie	Méně časté

Byly hlášeny případy závažného přetrvávajícího sucha v ústech (> 110 dnů), které může způsobit další komplikace jako je gingivitida, dysfagie a zubní kaz.

Chronická sialorea (děti/dospívající)

Systémová třída orgánů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Gastrointestinální poruchy	Dysfagie	Méně časté
	Změna (zhoustnutí) slin, sucho v ústech, bolest v ústech, zubní kazy	Není známo

Zkušenosti po uvedení na trh

Po uvedení na trh byly při použití přípravku Xeomin nezávisle na indikaci hlášeny následující nežádoucí účinky s neznámou četností:

Systémová třída orgánů	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivní reakce jako otok, edém (i vzdálený od místa vpichu injekce), erytém, pruritus, vyrážka (lokalizovaná a generalizovaná) a dušnost
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalová atrofie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Chřipkové symptomy

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Prosím, věnujte pozornost rizikům spojeným s lokálním a vzdáleným šířením toxinu uvedeným v bodě 4.4.

Příznaky předávkování:

Zvýšené dávky botulotoxinu typu A mohou mít za následek silnou nervosvalovou paralýzu vzdálenou od místa vpichu s různými symptomy. Příznaky mohou zahrnovat celkovou slabost, ptózu, diplopii, dýchací obtíže, obtíže s řečí, paralýzu respiračních svalů nebo obtíže s polykáním, které mohou způsobit aspirační pneumonii.

Opatření při předávkování:

V případě předávkování má být pacient pod lékařským dohledem se sledováním symptomů nadměrné svalové slabosti nebo svalové paralýzy. Může být zapotřebí symptomatická léčba. Jestliže nastane paralýza dýchacích svalů, může být nezbytné nasadit respirační podporu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná periferně působící myorelaxancia

ATC kód: M03AX01

Botulotoxin typu A blokuje cholinergní přenos na nervosvalové ploténce prostřednictvím inhibice uvolňování acetylcholinu. Nervová zakončení neuromuskulárních spojení dále neodpovídají na nervové impulzy a sekrece neurotransmiteru na motorických ploténkách je blokována (chemická denervace). Mechanismus obnovení přenosu vzruchu spočívá v tvorbě nových nervových zakončení a opětovném vytvoření motorických plotének.

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku botulotoxinu typu A na cholinergní nervová zakončení může být popsán ve 4 následných krocích:

- Vazba: těžký řetězec botulotoxinu typu A se váže s výjimečně vysokou selektivitou a afinitou na receptory nacházející se pouze na cholinergních zakončeních.
- Internalizace: konstrikce membrány na nervových zakončeních a absorpce toxinu nervového zakončení (endocytóza).
- Translokace: Konečný amino-terminální segment neurotoxinového těžkého řetězce vytvoří pór ve vesikulární membráně, disulfidické vazby jsou rozštěpeny a lehký neurotoxinový řetězec prochází pórem do cytosolu.
- Účinek: Po uvolnění lehký neurotoxinový řetězec se velmi specificky štěpí cílový protein (SNAP 25), který je nezbytný pro uvolnění acetylcholinu.

K úplnému obnovení funkce nervosvalových plotének / přenosu vzruchu dochází obvykle během 3-4 měsíců po intramuskulární injekci, kdy nervová zakončení dorostou a znovu vytvoří nervosvalovou ploténku.

Výsledky klinických studií

Ve 2 srovnávacích studiích fáze III s jednotlivou dávkou byla prokázána terapeutická ekvivalence přípravku XEOMIN ve srovnání se srovnávacím přípravkem Botox obsahujícím botulotoxinový komplex typu A (onabotulotoxin A 900 kD), v jedné u pacientů s blefarospasmem (studie MRZ 60201-0003, n=300) a ve druhé u pacientů s cervikální dystonií (studie MRZ 60201-0013, n=463). Výsledky studií také prokázaly, že přípravek XEOMIN a srovnávací přípravek měly při použití v dávkovacím poměru 1:1 podobnou účinnost a bezpečnostní profil u pacientů s blefarospasmem a s cervikální dystonií (viz bod 4.2).

Blefarospasmus

XEOMIN byl hodnocen v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické studii fáze III, která zařadila celkem 109 pacientů s blefarospasmem. Pacienti měli klinickou diagnózu benigního esenciálního blefarospasmu s úvodním sub-skóre na Jankovicově hodnotící stupnici závažnosti (JRS) ≥ 2 a stabilní uspokojivou terapeutickou odpovědí na předchozí podání referenčního přípravku (onabotulotoxinu A).

Pacienti byli randomizováni (2:1) k podání jedné dávky přípravku XEOMIN (n=75) nebo placeba (n=34) v dávce podobné (+/- 10%) jako při dvou posledních sezeních s podáním injekce přípravku onabotulotoxinu A před zařazením do studie. Nejvyšší dávkou povolenou v této studii bylo 50 jednotek na jedno oko, průměrná dávka přípravku XEOMIN byla 32 jednotek na jedno oko. Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna sub-skóre závažnosti na stupnici JRS od

počátku do 6. týdne po injekci v populaci zamýšlené léčit (ITT), kdy chybějící hodnoty byly nahrazeny poslední dostupnou hodnotou u daného pacienta (poslední provedené pozorování). V ITT populaci činil rozdíl mezi skupinou léčenou přípravkem XEOMIN a placebo skupinou ve změně subskóre závažnosti na stupnici JRS od počátku do 6. týdne po injekci -1,0 (95 % CI -1,4; -0,5) bod a byl statisticky signifikantní ($p < 0,001$).

Pokud byla zapotřebí další injekce, pacienti mohli pokračovat v prodloužení studie. Pacientům bylo aplikováno až pět injekcí přípravku XEOMIN s minimálním intervalem mezi dvěma injekcemi nejméně šest týdnů (48 – 69 týdnů celková délka studie a maximální dávka 50 jednotek na každé oko). V průběhu celé studie se průměrný interval mezi injekcemi u subjektů léčených NT 201 pohyboval mezi 10,14 (1. interval) a 12,00 (2. až 5. interval) týdny.

Další dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie fáze III s otevřeným prodloužením hodnotila účinnost přípravku XEOMIN u celkem 61 pacientů s klinickou diagnózou benigního esenciálního blefarospasmu a výchozím subskóre ≥ 2 na Jankovicově škále pro hodnocení závažnosti (JRS), kteří dosud nebyli léčeni botulotoxinem, tj. u pacientů, kteří po dobu nejméně 12 měsíců před podáním přípravku XEOMIN nedostávali žádnou botulotoxinovou léčbu blefarospasmu. Během hlavního období studie (6 – 20 týdnů) byli pacienti náhodně přiděleni k jednorázovému podání přípravku XEOMIN v dávce 12,5 jednotek na jedno oko ($n=22$), 25 jednotek na jedno oko ($n=19$) nebo placebo ($n=20$). Pacienti, u kterých byla zapotřebí další injekce, mohli pokračovat v prodloužení studie a dostat ještě jednu injekci přípravku XEOMIN.

Během hlavního období studie byla střední délka léčebného intervalu 6 týdnů v placebo skupině, 11 týdnů ve skupině léčené dávkou 12,5 jednotek na oko a 20 týdnů ve skupině léčené dávkou 25 jednotek na oko. Průměrný rozdíl ANCOVA LS v porovnání s placebem (95% CI) u změny subskóre závažnosti na škále JRS mezi výchozí hodnotou a hodnotou v 6. týdnu činil -1,2 (-1,9, -0,6) ve skupině s dávkou 25 jednotek přípravku XEOMIN na oko a byl vyhodnocen jako statisticky signifikantní, zatímco odpovídající rozdíl proti placebo ve skupině léčené dávkou 12,5 jednotek přípravku XEOMIN činil -0,5 (-1,1, 0,2) a nebyl statisticky signifikantní.

Během prodloužení studie pacienti dostávali jednu injekci přípravku XEOMIN ($n=39$) v průměrné dávce blížící se 25 jednotkám (rozmezí: 15-30 jednotek) na oko a průměrná délka léčebného intervalu činila 19,9 týdne.

Torticollis spastica

XEOMIN byl hodnocen v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické studii fáze III, která zařadila celkem 233 pacientů s cervikální dystonií. Pacienti měli klinickou diagnózu převážně rotační cervikální dystonie s úvodním celkovým skóre na Torontské západní hodnotící stupnici spastické tortikolis (TWSTRS) ≥ 20 . Pacienti byli randomizováni (1:1:1) k podání jedné dávky přípravku XEOMIN 240 jednotek ($n=81$), přípravku XEOMIN 120 jednotek ($n=78$) nebo placebo ($n=74$). Počet a místa injekcí určoval zkoušející lékař.

Primárním parametrem účinnosti byla průměrná změna LS od počátku do 4. týdne po injekci v celkovém skóre TWSTRS v populaci zamýšlené léčit (ITT), kdy chybějící hodnoty byly nahrazeny vstupní hodnotou pacienta (úplný statistický model). Změna celkového skóre TWSTRS od počátku do 4. týdne byla signifikantně větší ve skupinách s NT 201 v porovnání se změnou v placebo skupině ($p < 0,001$ ve všech statistických modelech). Tyto rozdíly byly též klinicky významné: např. -0,9 bodů u 240 jednotek vs. placebo a -7,5 bodů u 120 jednotek vs. placebo v úplném statistickém modelu. Pokud byla zapotřebí další injekce, pacienti mohli pokračovat v prodloužení studie. Pacientům bylo aplikováno až pět injekcí přípravku XEOMIN v dávce 120 jednotek nebo 240 jednotek s minimálním intervalem mezi dvěma injekcemi nejméně šest týdnů (48 – 69 týdnů celková délka studie). Na základě žádosti pacienta o opakování léčby byl medián doby trvání odpovědi po léčbě přípravkem Xeomin v této studii (dvojitě zaslepené i otevřené prodloužení) 12 týdnů (mezikvartilové rozpětí: 9 až 15 týdnů). Ve většině injekčních cyklů (96,3 %) činila doba do opakování léčby 6 až 22 týdnů a v jednotlivých případech až 28 týdnů.

Spasticita horních končetin (u dospělých)

V pivotní studii (dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická) provedené u pacientů se spasticitou horních končetin po cévní mozkové příhodě bylo randomizováno 148 pacientů k aplikaci

přípravku XEOMIN (n=73) a placebo (n=75). Kumulativní dávka po 6 opakovaných léčebných sezeních byla v klinické studii v průměru 1 333 jednotek (maximálně 2 395 jednotek) v průběhu až 89 týdnů.

Jak stanovil primární parametr účinnosti (výskyt odpovědi flexorů zápěstí dle Ashworth Scale skóre v týdnu 4, odpověď definovaná jako zlepšení alespoň v 1 bodu z 5 stupňového skóre), pacienti léčení přípravkem XEOMIN (výskyt odpovědi: 68,5 %) měli 3,97 krát vyšší pravděpodobnost odpovědi na léčbu ve srovnání s pacienty s placebem (výskyt odpovědi: 37,3 %; 95 % CI: 1,90 až 8,30; $p < 0,001$, ITT populace).

Tato studie s fixní dávkou nebyla navržena, aby rozlišovala mezi ženami a muži, nicméně v post-hoc analýze byl výskyt odpovědi na léčbu vyšší u žen (89,3 %) než u mužů (55,6 %), tento rozdíl byl statisticky významný pouze u žen. Přesto, u mužů léčených přípravkem XEOMIN ve srovnání s placebem byl výskyt odpovědi v Ashworth Scale skóre po 4 týdnech trvale vyšší u všech svalových skupin. Na základě požadavků pacientů na opakovanou léčbu činil medián doby trvání účinku v této pivotalní studii následované prodlouženým otevřeným pokračováním 14 týdnů (rozmezí mezi kvadranty: 13 až 17 týdnů) a u většiny injekčních cyklů (95,9 %) činila doba do opakovaného podání léčby 12 až 28 týdnů.

V prodlouženém otevřeném pokračování pivotalní studie (v této fázi bylo možné flexibilní dávkování) byl poměr pacientů odpovídajících na léčbu podobný u mužů i žen. Tohoto pokračování se zúčastnilo 145 pacientů a bylo aplikováno až 5 cyklů injekcí, stejně jako v zaslepené studii (EudraCT číslo 2006003036-30), ve které byla účinnost a bezpečnost přípravku XEOMIN hodnocena ve 2 různých ředěních u 192 pacientů se spasticitou horních končetin různé etiologie.

Do další dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studie fáze III bylo zařazeno celkem 317 dosud neléčených pacientů se spasticitou horní končetiny, kteří byli nejméně tři měsíce po cévní mozkové příhodě. Během hlavního období (HO) byla podávána fixní celková dávka přípravku XEOMIN (400 jednotek) intramuskulárně do primárně definované cílové oblasti s klinickým problémem vybraným z flektovaného lokte, flektovaného zápěstí nebo zaťaté pěsti a do dalších postižených svalových skupin (n=210). Konfirmační analýza primární a druhé primární proměnné účinnosti za 4 týdny po injekci prokázala statisticky signifikantní zlepšení poměru pacientů odpovídajících na léčbu v Ashworth Scale skóre nebo změny Ashworth Scale skóre proti výchozí hodnotě a celkového hodnocení změny zkoušejícím. HO dokončilo 296 léčených pacientů, kteří se následně zúčastnili cyklu otevřeného prodloužení (OLEX). Během prodloužení pacienti dostali až tři injekce. Každý OLEX cyklus sestával z jednoho léčebného sezení (celková dávka 400 jednotek přípravku XEOMIN distribuována flexibilně mezi všemi postiženými svaly) následovaného 12týdenním pozorovacím obdobím. Celková délka studie činila 48 týdnů.

Léčba ramenních svalů byla hodnocena v otevřené studii fáze III, do níž bylo zařazeno 155 pacientů s klinickou potřebou léčby kombinované spasticity horních a dolních končetin. Protokol studie umožnil podávání dávek až 600 jednotek přípravku XEOMIN do horní končetiny. Tato studie prokázala pozitivní vztah mezi zvyšujícími se dávkami přípravku XEOMIN a zlepšením stavu pacienta na základě hodnocení Ashworth Scale a dalších proměnných účinnosti bez ohrožení bezpečnosti pacienta nebo snášenlivosti přípravku XEOMIN.

Spasticita dolních a horních končetin způsobená dětskou mozkovou obrnou (u dětí/dospívajících) Hodnocení dolních končetin

Do dvojitě zaslepené klinické studie fáze III s paralelními skupinami, která hodnotila odpověď na dávku, bylo zařazeno 311 dětí a dospívajících (ve věku 2 – 17 let) s uni- či bilaterální spasticitou dolních končetin způsobenou dětskou mozkovou obrnou. K léčbě spasticity dolních končetin byl přípravek XEOMIN podáván ve třech léčebných skupinách (4 jednotky/kg tělesné hmotnosti s maximální dávkou 100 jednotek, 12 jednotek/kg tělesné hmotnosti s maximální dávkou 300 jednotek a

16 jednotek/kg tělesné hmotnosti s maximální dávkou 400 jednotek) u dvou zvolených klinických projevů na dolních končetinách (pes equinus, flektované koleno, addukovaná kyčel). Skupina s nízkou dávkou byla v této studii zamýšlena jako kontrolní skupina. Při porovnání vysoké a nízké dávky u primárního či druhého primárního parametru účinnosti nebyl prokázán statisticky signifikantní rozdíl. Průměrná změna LS (SE, 95% CI) proti výchozí hodnotě na Ashwort Scale skóre plantárních flexorů za 4 týdny po injekci činila -0,70 (0,061, 95% CI: -0,82; -0,58) u vysoké dávky a 0,66 (0,084, 95% CI: -0,82; -0,50) u nízké dávky s hodnotou p 0,650.

Zlepšení svalového tonu se neprojevilo na vlivu na funkci nebo na celkovém hodnocení změny zkoušejícím (Investigator's Global Impression of Change). Adekvátní dávkování přípravku XEOMIN při léčbě spasticity dolních končetin u dětí a dospívajících nebylo možno odvodit. Během léčby ve dvojité zaslepené studii a prodloužené léčby v otevřené studii nebyly pozorovány žádné neočekávané nežádoucí příhody přípravku XEOMIN během čtyř injekčních cyklů.

Hodnocení horních končetin

V další dvojité zaslepené klinické studii fáze III s paralelními skupinami, která hodnotila odpověď na dávku, bylo 350 dětí a dospívajících (ve věku od 2 do 17 let) se spasticitou horních končetin nebo s kombinovanou spasticitou horních a dolních končetin způsobenou dětskou mozkovou obrnou léčeno přípravkem XEOMIN. K léčbě spasticity horních končetin (flexované rameno, flexované zápěstí, zaťatá pěst, pronace předloktí, palec v dlani) nebo kombinované spasticity horních a dolních končetin (pes equinus, flexované koleno, addukovaná kyčel) byl přípravek XEOMIN podáván ve třech dávkových skupinách během hlavního období studie s jedním injekčním cyklem: 2 až 5 jednotek/kg tělesné hmotnosti s maximální dávkou 50 až 125 jednotek, 6 až 15 jednotek/kg tělesné hmotnosti s maximální dávkou 150 až 375 jednotek a 8 až 20 jednotek/kg tělesné hmotnosti s maximální dávkou 200 až 500 jednotek. Pacienti pokračovali s nejvyšší dávkou v otevřeném prodloužení studie se třemi injekčními cykly.

Statisticky signifikantní rozdíly mezi nízkou a vysokou dávkou byly pozorovány u změny Ashwort Scale skóre proti výchozí hodnotě u loketního flexoru nebo zápěstního flexoru za 4 týdny po injekci (0,22 [95% CI -0,4;-0,04] $p=0,017$). Zlepšení svalového tonu se neprojevilo na vlivu na funkci a na celkovém hodnocení změny zkoušejícím. Z této studie tedy nebylo možno odvodit adekvátní dávkování přípravku XEOMIN při léčbě spasticity horních končetin u dětí a dospívajících.

Během léčby spasticity horních a dolních končetin přípravkem XEOMIN nebyly hlášeny žádné neočekávané bezpečnostní problémy během čtyř injekčních cyklů (každý v trvání 14 ± 2 týdne).

Chronická sialorea (dospělí)

Pivovní dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie fáze III zařadila celkem 184 pacientů, kteří nejméně tři měsíce trpěli sialoreou v důsledku Parkinsonovy choroby, atypického parkinsonismu, cévní mozkové příhody nebo úrazu mozku. Během hlavního období (HO) byla intraglandulárně podávána fixní celková dávka přípravku XEOMIN (100 nebo 75 jednotek) nebo placebo v definovaném dávkovém poměru 3:2 do parotických a submandibulárních žláz, v daném pořadí.

Léčba	Časový bod	uSFR (g/min)		GICS (body skóre)	
		n obs	LS mean (SE)	n obs	LS mean (SE)
Placebo	4. týden	36	-0,04 (0,033)	36	0,67 (0,186)
100 jednotek	4. týden	73	-0,13 (0,026)	74	1,25 (0,144)
100 jednotek	8. týden	73	-0,13 (0,026)	74	1,30 (0,148)

100 jednotek	12. týden	73	-0,12 (0,026)	74	1,21 (0,152)
100 jednotek	16. týden	73	-0,11 (0,027)	74	0,93 (0,152)
<i>uSFR: Rychlost nestimulovaného toku slin; GICS: Škála globálního vnímání změny n obs: Pozorovaný počet; LS: Průměrný rozdíl proti výchozí hodnotě; SE: Standardní chyba</i>					

Ve 4. týdnu bylo zlepšení GICS (jeden z primárních cílových parametrů) o nejméně 1 bod pozorováno u 73 % pacientů léčených 100 jednotkami přípravku XEOMIN v porovnání se 44 % pacientů v placebo skupině. Ověřovací analýza všech primárních parametrů účinnosti (uSFR a GICS za 4 týdny po injekci) prokázala statisticky signifikantní zlepšení ve skupině léčené 100 jednotkami v porovnání s placebem. Bylo prokázáno zlepšení parametrů účinnosti za 8 a 12 týdnů po injekci a udrželo se až do okamžiku posledního hodnocení v HO v 16. týdnu. Další primární parametry účinnosti ve 4. týdnu prokázaly superiorní výsledky při aplikaci vedené ultrazvukovou kontrolou v porovnání s metodou dle anatomických bodů (uSFR hodnota p 0,019 vs. 0,099 a GICS 0,003 vs. 0,171).

HO dokončilo 173 léčených pacientů, kteří pak vstoupili do prodloužení studie (PS). PS zahrnovalo tři cykly se zaslepenou dávkou s jedním ošetřením (celková dávka 100 nebo 75 jednotek přípravku XEOMIN se stejným dávkovým poměrem jako v HO) následované 16týdenním obdobím následného sledování. PS dokončilo 151 pacientů. Výsledky z PS potvrdily zjištění z HO a prokázaly trvalý terapeutický přínos 100 jednotek přípravku XEOMIN.

Chronická sialorea (děti/dospívající)

V jedné dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii fáze III bylo léčeno celkem 255 dětí a dospívajících (ve věku od 2 do 17 let) s tělesnou hmotností (BW) nejméně 12 kg s chronickou sialoreou související s neurologickými poruchami a/nebo mentálním postižením. Během hlavního období (MP) bylo 220 pacientů ve věku od 6 do 17 let léčeno přípravkem XEOMIN podle skupiny tělesné hmotnosti (BW) až do 75 jednotek nebo placebem. Léčba byla podávána s ultrazvukovou kontrolou intraglandulárně s definovaným poměrem dávek 3:2 do příušní a submandibulární slinné žlázy.

Léčba	Časový bod	uSFR (g/min)		GICS (body skóre)	
		n obs	LS mean (SE)	n obs	LS mean (SE)
Placebo	4. týden	72	-0,07 (0,015)	72	0,63 (0,104)
XEOMIN dle skupiny BW	4. týden	148	-0,14 (0,012)	148	0,91 (0,075)
	8. týden	146	-0,16 (0,012)	146	0,94 (0,068)
	12. týden	147	-0,16 (0,013)	147	0,87 (0,073)
	16. týden	145	-0,15 (0,013)	146	0,77 (0,070)

uSFR: Rychlost nestimulovaného toku slin; GICS: Škála globálního vnímání změny; BW: tělesná hmotnost; n obs: Pozorovaný počet; LS: Průměrný rozdíl oproti výchozí hodnotě; SE: Standardní chyba

Potvrzující analýza vedlejších proměnných účinnosti (uSFR a GICS ve 4. týdnu po injekci) prokázala statisticky významné a klinicky relevantní zlepšení u skupiny s přípravkem XEOMIN ve srovnání s placebem. U obou parametrů účinnosti byly statisticky významné rozdíly mezi léčebnými skupinami pozorovány až do ukončení MP v 16. týdnu.

Všech 35 dětí ve věku od 2 do 5 let bylo léčeno přípravkem XEOMIN podle skupiny tělesné hmotnosti, přičemž nebyla použita žádná kontrolní skupina s placebem. U všech dětí bylo zjištěno

zlepšení hodnocených proměnných účinnosti, které bylo podobné zlepšení pozorovému u skupiny léčené přípravkem XEOMIN ve věku od 6 do 17 let.

Následujícího prvního cyklu otevřeného prodloužení léčby (z angl. Open-label Extension Period, OLEX) se zúčastnilo 247 pacientů. OLEX se skládalo ze tří dalších cyklů, z nichž v každém proběhlo jedno léčebné sezení, po kterém následovalo 16týdenní pozorovací období. Všichni pacienti byli léčeni přípravkem XEOMIN podle stejného, předem stanoveného dávkovacího schématu a ve stejném poměru dávek jako v MP. OLEX dokončilo celkem 222 pacientů. Výsledky OLEX potvrdily výsledky MP, které ukázaly pokračující přínos léčby. Nebyly zjištěny žádné nová nebo neočekávaná bezpečnostní rizika.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem XEOMIN

- u všech podskupin pediatrické populace v léčbě dystonie
- u kojenců a batolat ve věku od 0 do 24 měsíců v léčbě svalové spasticity a chronické sialorey.

Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Obecná charakteristika léčivé látky

Klasické kinetické a distribuční studie nelze s botulotoxinem typu A provádět, protože se léčivá látka aplikuje v malých množstvích (pikogramy na injekci) a váže se rychle a ireverzibilně na cholinergní nervová zakončení.

Nativní botulotoxin typu A je komplex o vysoké molekulární hmotnosti, který kromě neurotoxinu (150 kD) obsahuje další netoxické proteiny jako hemaglutininy a non-hemaglutininy. Na rozdíl od konvenčních přípravků obsahujících botulotoxinový komplex typu A obsahuje přípravek XEOMIN čistý (150 kD) neurotoxin bez komplexotvorných proteinů a má tudíž nízký obsah cizorodých bílkovin. Obsah cizorodých bílkovin je považován za jeden z faktorů sekundárního selhání léčby.

Ukázalo se, že botulotoxin typu A podléhá po intramuskulární injekci retrográdnímu axonálnímu transportu. Retrográdní transsynaptický průchod aktivního botulotoxinu typu A do centrálního nervového systému však v terapeuticky relevantních dávkách zjištěn nebyl.

Receptorově vázaný botulotoxin typu A je endocytován do nervového zakončení před dosažením svého cíle (SNAP 25) a poté je intracelulárně degradován. Volně cirkulující molekuly botulotoxinu typu A, které nebyly vázány na presynaptické cholinergní nervové terminální receptory, jsou fagocytovány nebo pinocytovány a jsou degradovány podobně jako jiné volně cirkulující proteiny.

Distribuce léčivé látky v organismu pacienta

Humánní farmakokinetické studie s přípravkem XEOMIN nebyly provedeny z výše uvedených důvodů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií farmakologie kardiovaskulární a intestinální bezpečnosti neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Zjištění ze studií chronické toxicity hodnotící systémovou toxicitu přípravku XEOMIN po intramuskulární injekci u zvířat se převážně týkala jeho farmakodynamického působení, tj. atonie, parézy a atrofie svalu, do něhož byl aplikován.

Ve všech dávkových hladinách též došlo ke snížení hmotnosti submandibulární slinné žlázy, do níž byla injekce aplikována, a u nejvyšší dávky 40 jednotek/kg byla po čtyřech opakovaných injekcích přípravku XEOMIN v 8týdenních intervalech u potkanů pozorována acinární atrofie slinné žlázy.

Nebyl zaznamenán žádný důkaz o lokální nesnášenlivosti. Studie reprodukční toxicity s přípravkem XEOMIN neprokázaly nežádoucí účinky na fertilitu samců ani samic u králíků, ani přímé účinky na vývoj embrya a plodu či na pre- a postnatální vývoj u potkanů a/nebo králíků. Nicméně ve studii prenatalní toxicity podávání přípravku XEOMIN v týdenních či dvoutýdenních intervalech v dávkových úrovních vykazujících snížení hmotnosti u matky zvýšilo počet potratů u králíků a mírné snížení tělesné hmotnosti plodu u potkanů. Není nezbytné v těchto studiích předpokládat trvalou systémovou expozici samic během (neznámé) senzitivní fáze organogeneze jakožto nezbytný předpoklad k indukci teratogenních účinků.

Ve studii juvenilní toxicity po odstavení mláďat potkanů byla při nejvyšší testované dávce (30 jednotek/kg/podání) pozorována atrofie testikulárního germinálního epitelu a hypospermie bez vlivu na fertilitu samců. Při páření samců a samic ve 14. týdnu věku byla výkonnost při páření u samců s vysokými dávkami snížena, zřejmě kvůli slabosti končetin nebo významně nižší tělesné hmotnosti. V nepřítomnosti jakéholi vlivu na průměrný počet žlutých tělísek se předimplantační ztráty zvýšily při dávkách 10 jednotek/kg/podání a vyšších. Nebylo možno jednoznačně určit, jestli byl tento nález způsoben ze strany samců nebo samic.

Podobně i bezpečnostní hranice s ohledem na klinickou terapii byly obecně nízké z hlediska vysokých klinických dávek.

S přípravkem XEOMIN nebyly prováděny žádné studie genotoxicity či kancerogenity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Lidský albumin
Sacharóza

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

XEOMIN 50 jednotek prášek pro injekční roztok: 3 roky
XEOMIN 100 jednotek prášek pro injekční roztok: 4 roky
XEOMIN 200 jednotek prášek pro injekční roztok: 3 roky

Rekonstituovaný roztok:

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C-8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička (sklo třídy I) se zátkou (brombutylová pryž) a uzávěr garantující neporušenost obalu (hliník).

XEOMIN 50 jednotek prášek pro injekční roztok: Velikost balení: 1, 2, 3 nebo 6 injekčních lahviček, každá obsahující 50 jednotek.

XEOMIN 100 jednotek prášek pro injekční roztok: Velikost balení: 1, 2, 3, 4 nebo 6 injekčních lahviček, každá obsahující 100 jednotek.

XEOMIN 200 jednotek prášek pro injekční roztok: Velikost balení: 1, 2, 3, 4 nebo 6 injekčních lahviček, každá obsahující 200 jednotek.

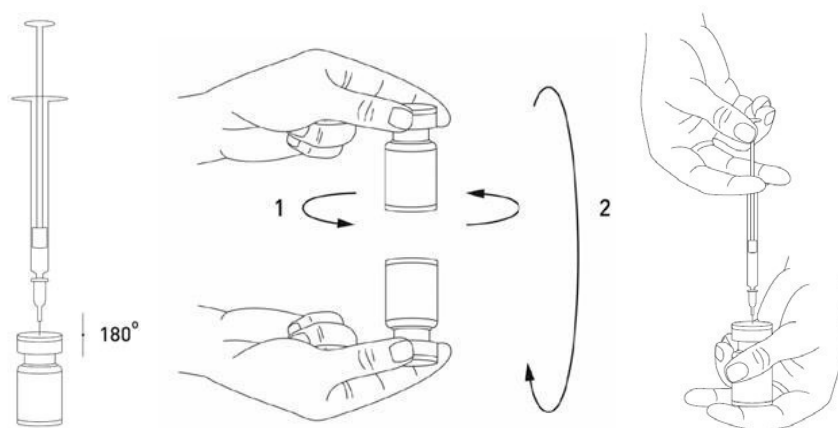
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Rekonstituce

XEOMIN se před použitím rekonstituuje roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) pro injekci. Rekonstituce a ředění musejí probíhat v souladu s pravidly správné klinické praxe, zvláště pak s ohledem na aseptické podmínky.

Při správné praxi se obsah injekční lahvičky rekonstituuje a injekční stříkačka plní nad plastem potaženou papírovou utěrkou, která zachytí případně rozlitý roztok. Správné množství roztoku chloridu sodného se vtáhne do injekční stříkačky (viz tabulka ředění). K rekonstituci se doporučuje krátká zkosená jehla velikosti 20-27 gauge. Po vertikálním nasazení jehly přes pryžovou zátku se rozpouštědlo aplikuje zvolna do injekční lahvičky, aby se zabránilo tvorbě pěny. Pokud rozpouštědlo není vtaženo vakuem do lahvičky, injekční lahvička musí být zlikvidována. Injekční stříkačka má být vyjmuta z injekční lahvičky a přípravek XEOMIN má být smíchán s rozpouštědlem opatrným kroužením injekční lahvičky a jejím otáčením/překlápěním nahoru a dolů – roztokem se nemá silně třepat. V případě potřeby ponechte jehlu použitou k rekonstituci v injekční lahvičce a požadované množství roztoku natáhněte novou sterilní injekční stříkačkou vhodnou k podání injekce.



Rekonstituovaný XEOMIN je čirý, bezbarvý roztok bez viditelných částic.

XEOMIN se nesmí používat, pokud je rekonstituovaný roztok zakalený nebo obsahuje vločky či částice.

Je zapotřebí dbát na použití správného objemu rozpouštědla pro zvolenou formu k prevenci náhodného předávkování. Pokud se při jedné injekci používají rozdílné velikosti injekčních lahviček přípravku XEOMIN, je zapotřebí dbát na použití správného množství rozpouštědla při rekonstituci příslušného počtu jednotek na 0,1 ml. Množství rozpouštědla se liší u síly XEOMIN 50 jednotek, XEOMIN 100 jednotek a XEOMIN 200 jednotek. Každá injekční stříkačka má být adekvátně označena.

Možné koncentrace přípravku XEOMIN 50, 100 a 200 jednotek jsou uvedeny v následující tabulce:

Výsledná dávka (v jednotkách na 0,1 ml)	Přidané rozpouštědlo (chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %) roztok pro injekci)		
	Injekční lahvička obsahující 50 jednotek	Injekční lahvička obsahující 100 jednotek	Injekční lahvička obsahující 200 jednotek
20 jednotek	0,25 ml	0,5 ml	1 ml
10 jednotek	0,5 ml	1 ml	2 ml
8 jednotek	0,625 ml	1,25 ml	2,5 ml
5 jednotek	1 ml	2 ml	4 ml
4 jednotky	1,25 ml	2,5 ml	5 ml
2,5 jednotek	2 ml	4 ml	Neuplatňuje se
2 jednotky	2,5 ml	5 ml	Neuplatňuje se
1,25 jednotek	4 ml	Neuplatňuje se	Neuplatňuje se

Veškerý injekční roztok, který je uchováván více než 24 hodin, i veškerý nepoužitý injekční roztok musí být zlikvidován.

Pokyny pro bezpečnou likvidaci injekčních lahviček, stříkaček a použitého materiálu

Všechny použité či zbylé injekční lahvičky, zbývající rekonstituovaný roztok v injekční lahvičce a/nebo stříkačky je nutné autoklávovat. Alternativně lze zbývající XEOMIN deaktivovat přidáním jednoho z následujících roztoků: 70% ethanol, 50% isopropanol, 0,1% SDS (aniontový detergent), naředěný roztok hydroxidu sodného (0,1 N NaOH) nebo naředěným roztokem chlornanu sodného (nejméně 0,1 % NaOCl).

Po deaktivaci použitých injekčních lahviček, stříkaček a materiálu tyto nesmí být vyprázdněny, a musí být vyhozeny do příslušných nádob a zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

Doporučení v případě nehody při manipulaci s botulotoxinem typu A

- Veškerý vysypaný nebo vylitý přípravek je nutné otřít: buď se použije absorpční materiál napuštěný některým z uvedených roztoků v případě prášku, nebo suchým absorpčním materiálem v případě vylití rekonstituovaného přípravku.
- Kontaminované povrchy se musí vyčistit absorpčním materiálem napuštěným některým z uvedených roztoků a poté osušit.

- Jestliže je injekční lahvička rozbitá, je třeba opatrně posbírat kusy skla a vytrít přípravek, jak je výše uvedeno, přičemž je třeba chránit se proti pořezání.
- Při kontaktu přípravku s pokožkou je třeba opláchnout postiženou plochu velkým množstvím vody.
- Při vniknutí do očí je zapotřebí důkladné propláchnutí velkým množstvím vody nebo roztokem pro výplach očí.
- Jestliže se přípravek dostane do kontaktu s poraněním, s pořezanou nebo porušenou pokožkou, kůže je třeba omýt velkým množstvím vody. Je třeba podniknout příslušná lékařská opatření podle podané dávky.

Tyto pokyny pro zacházení a likvidaci přípravku musí být přísně dodržovány.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main P.O.
Box 11 13 53
60048 Frankfurt/Main
Německo
Tel.: +49-69/15 03-1
Fax: +49-69/15 03-200

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

XEOMIN 50 jednotek prášek pro injekční roztok: 63/137/14-C
XEOMIN 100 jednotek prášek pro injekční roztok: 63/138/14-C
XEOMIN 200 jednotek prášek pro injekční roztok: 63/257/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

XEOMIN 50 jednotek prášek pro injekční roztok: 23. 7. 2014
XEOMIN 100 jednotek prášek pro injekční roztok: 23. 7. 2014
XEOMIN 200 jednotek prášek pro injekční roztok: 8. 6. 2016

Datum posledního prodloužení registrace:

XEOMIN 50 jednotek prášek pro injekční roztok: 1. 6. 2016
XEOMIN 100 jednotek prášek pro injekční roztok: 1. 6. 2016
XEOMIN 200 jednotek prášek pro injekční roztok: 29. 4. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 2. 2022