

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Характеристика на продукта - Приложение 1
20140037/35/20170005
B6/M1/Mb-48769-71
11-11-2019

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КСЕОМИН 50 единици прах за инжекционен разтвор
КСЕОМИН 100 единици прах за инжекционен разтвор
КСЕОМИН 200 единици прах за инжекционен разтвор

XEOMIN 50 units powder for solution for injection
XEOMIN 100 units powder for solution for injection
XEOMIN 200 units powder for solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

КСЕОМИН 50 единици прах за инжекционен разтвор

Един флакон съдържа 50 единици невротоксин тип А от *Clostridium Botulinum* (150 kD), без комплексообразуващи протеини*.

КСЕОМИН 100 единици прах за инжекционен разтвор

Един флакон съдържа 100 единици невротоксин тип А от *Clostridium Botulinum* (150 kD), без комплексообразуващи протеини*.

КСЕОМИН 200 единици прах за инжекционен разтвор

Един флакон съдържа 200 единици невротоксин тип А от *Clostridium Botulinum* (150 kD), без комплексообразуващи протеини*.

* Ботулинов невротоксин тип А, пречистен, от култури на *Clostridium Botulinum* (щам Hall)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор
Бял прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ксеомин е показан за симптоматично лечение на блефароспазъм, шийна дистония от доминиращо ротаторен тип (спастичен тортиколис), спастичност на горните крайници и хронична сialорея поради неврологични нарушения при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Поради разлики в методите за определяне на активността на приложените единици, препоръчаните дози (в единици) за Ксеомин не могат да се прилагат за други лекарствени продукти на базата на ботулинов токсин тип А.

За подробна информация относно клиничните проучвания с Ксеомин в сравнение със стандартния ботулинов токсин тип А комплекс (900 kD), вижте точка 5.1.

Ксеомин може да се прилага единствено от лекари с подходяща квалификация и необходимия опит в приложението на ботулинов токсин тип А.

Оптималната дозировка, честотата и броят на местата на инжектиране трябва да бъдат определени от лекаря индивидуално за всеки пациент. Трябва да се направи титриране на дозата.



Препоръчителната единична доза Ксеомин не трябва да се надвишава.

Дозировка

Блефароспазъм

Препоръчаната начална доза е 1,25 до 2,5 единици на всяко място на инжектиране. Началната доза не трябва да надвишава 25 единици за всяко око. Общата доза не трябва да надвишава 100 единици на всеки 12 седмици. Интервалите на третиране трябва да бъдат определени въз основа на действителната клинична необходимост на всеки индивидуален пациент.

Медианата на времето до началото на ефекта е наблюдавана в рамките на четири дни след инжектирането. Ефектът от едно приложение на Ксеомин обикновено продължава приблизително 3-4 месеца, но е възможно да е значително по-продължителен или по-кратък. Ако се налага, лечението може да бъде повторено.

При многократни терапевтични курсове, дозата може да бъде увеличена до два пъти, ако отговорът на първоначалното лечение е бил преценен като недостатъчен. Въпреки това, изглежда че няма допълнителна полза от инжектирането на повече от 5,0 единици на едно място.

Спастичен тортиколис

При лечението на спастичен тортиколис, дозата на Ксеомин трябва да се определя индивидуално за всеки пациент на основата на положението на главата и шията, локализацията на евентуалната болка, мускулната хипертрофия, телесното тегло на пациента и отговора към инжекциите.

Не трябва да се инжектират повече от 200 единици при първия терапевтичен курс, като корекции на дозата могат да се правят при следващи курсове в зависимост от отговора към терапията. Не трябва да се надвишава обща доза от 300 единици на сесия. Не трябва да се прилагат повече от 50 единици на едно инжекционно място.

Медианата на времето до наблюдаване на първите ефекти е в рамките на седем дни след инжектирането. Ефектът от едно приложение на Ксеомин обикновено продължава приблизително 3-4 месеца, но е възможно да е значително по-продължителен или по-кратък. Не се препоръчват интервали на третиране по-кратки от 10 седмици. Интервалите на третиране трябва да бъдат определени въз основа на действителната клинична необходимост на всеки индивидуален пациент.

Спастичност на горните крайници

Точната дозировка и местата на инжектиране трябва да се определят индивидуално за всеки пациент на основата на размера, броя и локализацията на засегнатите мускули, тежестта на спастичността и наличието на локална мускулна слабост.

Препоръчителни дози за лечение на мускул

Клинично засягане Мускул	Единици (диапазон)	Брой места за инжектиране за мускул
Флексия на китката		
<i>Flexor carpi radialis</i>	25-100	1-2
<i>Flexor carpi ulnaris</i>	20-100	1-2
Пръсти, свити в юрук		
<i>Flexor digitorum superficialis</i>	25-100	2
<i>Flexor digitorum profundus</i>	25-100	2
Флексия на лакътя		
<i>Brachioradialis</i>	25-100	1-3



<i>Biceps</i>	50-200	1-4
<i>Brachialis</i>	25-100	1-2
Пронация на предмишницата		
<i>Pronator quadratus</i>	10-50	1
<i>Pronator teres</i>	25-75	1-2
Палец, прибран към дланта		
<i>Flexor pollicis longus</i>	10-50	1
<i>Adductor pollicis</i>	5-30	1
<i>Flexor pollicis brevis/</i>	5-30	1
<i>Opponens pollicis</i>		
Вътрешна ротация/екстензия/аддукция на рамото		
<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

Максималната обща доза за лечение на спастичност на горните крайници не трябва да надхвърля 500 единици на терапевтичен курс, като не повече от 250 единици трябва да се приложат в мускулите на рамото.

Пациентите съобщават за начало на действието 4 дни след лечението. Максималният ефект, изразяващ се в подобрене на мускулния тонус, се забелязва в рамките на 4 седмици. Като цяло, ефектът от лечението продължава 12 седмици, но той може да продължи значително по-дълго или по-кратко. Повторно третиране обикновено не трябва да се прави в интервали, по-малки от 12 седмици. Интервалите на лечение трябва да се определят въз основа на действителната клинична нужда на отделния пациент.

Хронична сиалорея

Трябва да се използва приготвен разтвор в концентрация от 5 единици / 0,1 ml.

Ксеомин се инжектира в паротидните и субмандибуларните жлези от двете страни (общо 4 инжекции на едно лечение). Дозата се разделя в съотношение 3: 2 между паротидните и субмандибуларните жлези, както следва:

Жлези	Единици	Обем
Паротидни жлези	30 на една страна	0,6 ml на инжекция
Субмандибуларни жлези	20 на една страна	0,4 ml на инжекция

Мястото на инжектиране трябва да е близо до центъра на жлезата.

Препоръчителната доза за едно третиране е 100 единици. Тази максимална доза не трябва да се превишава.

Интервалите на лечение трябва да се определят въз основа на действителната клинична нужда на отделния пациент.

Повторното лечение по-често от всеки 16 седмици не се препоръчва.

За всички показания

Ако в рамките на един месец след първоначалното инжектиране не настъпи терапевтичен ефект, трябва да бъдат предприети следните мерки:

- Клинична проверка на ефекта на невротоксина върху инжектирания мускул; например електромиографско изследване в специализиран медицински център;



- Анализ на причините за липса на отговор, например лошо изолиране на мускулите, които са инжектирани, прекалено малка доза, лоша техника на инжектиране, фиксирана контрактура, слабост на мускула-антагонист, евентуално развитие на антители;
- Повторна преценка на адекватността на лечението с ботулинов невротоксин тип А;
- Ако по време на първоначалното лечение не са се развили нежелани реакции е възможно провеждането на допълнителен терапевтичен курс при следните условия: 1) коригиране на дозата с оглед на анализа на последното неуспешно лечение; 2) локализиране на засегнатите мускули с техники като електромиографски контрол; 3) да не се надвишава минималният препоръчан интервал от време между първоначалното и повторното лечение.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Ксеомин при деца на възраст 0-17 години все още не е установена. Поради това Ксеомин не се препоръчва при педиатричната популация докато не бъдат събрани допълнителни данни.

Начин на приложение

Всички показания

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложението му вижте точка 6.6. След разтваряне Ксеомин трябва да се използва за само едно инжектиране и за само един пациент.

Ксеомин е предназначен за интрамускулно и интрагландуларно (в слюнчената жлеза) приложение.

Блефароспазм

След разтваряне, разтворът на Ксеомин се инжектира с подходяща стерилна игла (напр. 27-30 G / 0,30-0,40 mm в диаметър/12,5 mm дължина). Не е необходим електромиографски контрол. Препоръчваният обем за инжектиране е приблизително 0,05 до 0,1 ml.

Ксеомин се инжектира в медиалната и латералната част на мускул *orbicularis oculi* на горния клепач и в латералната част на мускул *orbicularis oculi* на долния клепач. Допълнително може да се инжектира в областта на веждата, латералната част на мускул *orbicularis oculi* и в горната част на лицето, ако спазми в тези области смущават зрението.

Спастичен тортиколис

За инжектиране в повърхностно разположени мускули се използва подходяща стерилна игла (като например 25-30 G / 0,30-0,50 mm в диаметър/37 mm дължина), а за дълбоко разположени мускули може да се използва игла като например 22 G / 0,70 mm в диаметър/75 mm дължина. Препоръчваният обем за инжектиране е приблизително 0,1 до 0,5 ml на инжекционно място.

При лечението на спастичен тортиколис Ксеомин се инжектира в мускулите *sternocleidomastoideus*, *levator scapulae*, *scalenus*, *splenius capitis* и/или *trapezius*. Този списък не е изчерпателен, тъй като всеки един от мускулите, отговорни за положението на главата, може да бъде засегнат и следователно да се нуждае от лечение. Ако се появят затруднения да се изолират отделните мускули, инжекциите трябва да се поставят, като се използват техники като електромиографски контрол или ултразвук. Мускулната маса и степента на хипертрофия или атрофия са фактори, които трябва да бъдат отчитани при определяне на подходящата доза.

Инжектирането на няколко места позволява по-равномерно покриване на инервираните области на дистоничните мускули с Ксеомин и е особено полезно при по-големи мускули. Оптималният брой на местата на инжектиране зависи от размера на мускулите, които трябва да бъдат денервирани по химически път.



Мускулът *sternocleidomastoideus* не трябва да се инжектира двустранно поради повишен риск от нежелани реакции (особено дисфагия) при двустранно инжектиране в този мускул на дози, надвишаващи 100 U.

Спастичност на горните крайници

Разтвореният Ксеомин се инжектира с подходяща стерилна игла (като например 26 G / 0,45 mm диаметър / 37 mm дължина за повърхностните мускули и по-дълга игла, като например 22 G / 0,7 mm диаметър / 75 mm дължина, за по-дълбоката мускулатура).

Препоръчва се локализиране на засегнатите мускули с техники като електромиографски контрол или ултразвук в случай на затруднения при изолирането на отделните мускули. Инжектирането на няколко места позволява по-равномерно покриване на инервираните области на мускулите с Ксеомин и е особено полезно при инжектиране в по-големи мускули.

Хронична сиалорея

След разтваряне разтворът на Ксеомин се инжектира интрагландално, като се използва подходяща стерилна игла (например 27-30 / 0,30-0,40 mm диаметър / 12,5 mm дължина). За локализацията на засегнатите слюнчени жлези са възможни анатомични ориентирни или ултразвук, но трябва да се предпочете ултразвуковия метод, тъй като се наблюдава по-добър терапевтичен резултат (вж. точка 5.1).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Генерализирани нарушения на мускулната активност (например миастения гравис, синдром на Lambert-Eaton);
- Инфекция или възпаление на мястото, което е определено за инжектиране.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди да приложи Ксеомин лекарят трябва да се запознае с анатомичните особености на пациента и евентуални анатомични промени в резултат на предшестващи хирургически процедури.

Трябва да се обърне внимание, за да се гарантира, че Ксеомин няма да бъде инжектиран в кръвоносен съд.

Ксеомин трябва да се прилага с повишено внимание:

- при наличие на кървене от всякакъв тип;
- при пациенти на антикоагулантна терапия или други лекарства, които може да имат антикоагулантен ефект.

Клиничният ефект от приложението на ботулинов невротоксин тип А може да се засили или да се намали при многократно приложение. Възможно е това да се дължи на различия в техниката на разтваряне, избраните интервали на инжектиране, местата, на които се инжектира, и само в минимална степен на различия в активността на токсина, дължащи се на използвания метод за биологично тестване или на вторично развитие на резистентност.

Локален ефект на токсина и ефект, дължащ се на разпространението на токсина извън мястото на приложение



Нежелани реакции могат да се появят при инжектиране на ботулинов невротоксин тип А на неправилно място, което временно парализира близките мускулни групи. Големите дози могат да причинят парализа на мускули, отдалечени от мястото на инжектиране.

Има данни за нежелани реакции, които могат да са свързани с разпространение на ботулиновия токсин тип А извън мястото на приложение (вж. точка 4.8). Някои от тях могат да бъдат животозастрашаващи и са докладвани случаи на смърт, които при някои случаи са били свързани с дисфагия, пневмония и/или значително инвалидизиране.

При пациентите, лекувани с терапевтични дози, е възможно да се развие прекомерна мускулна слабост.

Пациентите и тези, които се грижат за тях, трябва да бъдат инструктирани да търсят незабавно медицинска помощ, ако се появят нарушаване на преглъщането, говора или дишането.

Дисфагия е докладвана след инжектиране в области, различни от шийната мускулатура.

Предшестващи невромускулни увреждания

Пациенти с невромускулни увреждания може да са изложени на риск от развитие на прекомерна мускулна слабост, особено при интрамускулно лечение. При такива пациенти продукти, съдържащи ботулинов токсин тип А, трябва да се прилагат под наблюдението на специалист и то само ако се прецени, че ползата от лечението надвишава риска.

Като цяло, пациенти с анамнеза за аспирация и дисфагия трябва да бъдат лекувани особено внимателно. Изключително внимание трябва да се обръща при лечение на шийна дистония при такива пациенти.

Ксеомин трябва да се прилага внимателно:

- при пациенти, страдащи от латерална амиотрофна склероза;
- при пациенти, страдащи от други заболявания, водещи до периферна невромускулна дисфункция;
- при приложение в мускули с изразена слабост или атрофия.

Реакции на свръхчувствителност

Реакции на свръхчувствителност са докладвани при приложение на продукти, съдържащи ботулинов невротоксин тип А. Ако се появят сериозни (напр. анафилактични) и/или незабавни реакции на свръхчувствителност, трябва да се приложи подходяща терапия.

Образуване на антитела

Прекалено честото приложение на ботулинов токсин може да увеличи риска от образуване на антитела, което може да доведе до неуспех на лечението (вж. точка 4.2).

Възможността за образуване на антитела може се ограничи, като се инжектира най-ниската ефективна доза при най-дълъг интервал между инжекциите, както е клинично показано.

Предупреждения, специфични за показанията

Блефароспазм

Инжектиране в близост до *levator palpebrae superioris* трябва да се избягва, за да се ограничи развитието на птоза. Може да се развие диплопия, като резултат от дифузията на ботулинов невротоксин тип А в *inferior oblique*. Избягването на медиални инжекции в долния клепач може да редуцира тази нежелана реакция.

Поради антихолинергичния ефект на ботулиновия невротоксин тип А, Ксеомин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с риск от развитие на закритоъгълна глаукома.



Трябва да се избягва инжектиране в областта на долния клепач, за да се предотврати развитието на ектропион. Необходимо е активно лечение, ако се появят каквито и да е дефекти на епитела. Това може да включва защитни капки за очи, мехлеми, меки предпазващи контактни лещи или затваряне на окото с превръзка, или подобни средства.

Намаляването на честотата на мигане след инжектиране на Ксеомин в мускула *orbicularis* може да доведе до оголване на корнеята, персистиращи епителни дефекти и улцерирание на корнеята, особено при пациенти с увреждания на черепномозъчните нерви (лицевия нерв). При пациенти, които в миналото са имали операции на очите, трябва да се проведе внимателно изследване на чувствителността на корнеята.

В меките тъкани на клепачите лесно се развиват екхимози. Рискът за това може да се намали, ако веднага след инжектирането локално се приложи лек натиск.

Спастичен тортиколис

Ксеомин трябва да се инжектира внимателно, когато се прилага близо до чувствителни структури, като сънната артерия, белодробните върхове и езофагуса.

На пациенти, които преди това са били акинетични или с минимална двигателна активност, след инжектирането на Ксеомин трябва да се напомня да започват постепенно възстановяване на двигателната си активност.

Пациентите трябва да бъдат информирани, че инжектирането на Ксеомин за лечение на спастичен тортиколис може да причини лека до тежка дисфагия с риск от развитие на аспирация и диспнея. Възможно е да се наложи лекарска намеса (например поставяне на назогастрална хранителна сонда) (вж. също точка 4.8). Ограничаването на дозата за инжектиране в мускул *sternocleidomastoideus* до по-малко от 100 единици може да намали честотата на развитие на дисфагия. Рискът е по-висок при пациенти с по-малка маса на шийните мускули или при пациенти, при които се налага инжектиране в мускул *sternocleidomastoideus* двустранно. Появата на дисфагия се дължи на разпространяване на фармакологичния ефект на Ксеомин в мускулатурата на хранопровода вследствие от разпространението на невротоксина.

Спастичност на горните крайници

Ксеомин трябва да се инжектира внимателно, когато се прилага близо до чувствителни структури, като сънната артерия, белодробните върхове и езофагуса.

На пациенти, които преди това са били акинетични или с минимална двигателна активност, след инжектирането на Ксеомин трябва да се напомня да започват постепенно възстановяване на двигателната си активност.

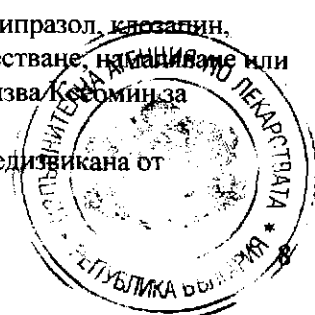
Ксеомин за лечение на огнищна спастичност е бил проучван във връзка с обичайните стандартни схеми на лечение и не е предназначен за заместващо лечение на тези терапевтични модалности. Малко вероятно е Ксеомин да бъде ефективен по отношение на подобряване диапазона на движенията в става, засегната от фиксирана контрактура.

Съобщава се за нова поява или рецидив на гърчове, обикновено при пациенти, предразположени към такива събития. Точна връзка на тези събития с инжектирането на ботулиновия невротоксин не е установена.

Хронична сиалорея

В случаи на сиалорея, индуцирана от лекарствени продукти (напр. от арипипразол, клозапин, пиридостигмин), преди всичко трябва да се обмисли възможността за заместване на пациента или дори прекратяване на индуциращия лекарствен продукт, преди да се използва Ксеомин за лечение на сиалорея.

Ефикасността и безопасността на Ксеомин при пациенти със сиалорея, предизвикана от лекарствени продукти, не са изследвани.



Ако се появят случаи на “сухота в устата” във връзка с прилагането на Ксеомин, трябва да се обмисли намаляване на дозата.

Препоръчва се посещение на дентален лекар в началото на лечението. Денталният лекар трябва да бъде информиран за лечението със сиалорея с Ксеомин, за да може да вземе решение за подходящи мерки за профилактика на кариес.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействия.

Теоретично ефектът на ботулиновия невротоксин може да се усилва от аминокликозидни антибиотици или други лекарствени продукти, които повлияват невромускулното предаване, като например миорелаксанти от тубокураринов тип.

По тази причина едновременното приложение на Ксеомин с аминокликозидни антибиотици или спектиномицин изисква особено внимание. Периферните миорелаксанти трябва да се прилагат внимателно, като при необходимост началната доза на миорелаксанта трябва да се намали или да се използват лекарствени продукти със средна продължителност на действие, като векурониум или атракуриум вместо лекарствени продукти с по-продължителен ефект.

В допълнение, когато се използват за лечение на хронична сиалорея, облъчването на главата и шията, включително слюнчените жлези, и/или съвместното прилагане на антихолинергични (например атропин, гликопироний, скополамин) може да увеличи ефекта на токсина. Лечението на сиалорея с Ксеомин по време на лъчетерапия не се препоръчва.

4-аминохинолините могат да отслабят ефекта на Ксеомин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват адекватни данни от употребата на ботулинов невротоксин тип А при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. По тази причина Ксеомин не трябва да се употребява по време на бременност, освен ако очакваната полза не оправдава риска.

Кърмене

Не е известно дали ботулиновият невротоксин тип А се екскретира в кърмата. По тази причина Ксеомин не трябва да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Липсват клинични данни от употребата на ботулинов невротоксин тип А. Не са установени странични ефекти върху мъжкия и женския фертилитет при зайци (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ксеомин има слабо или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат посъветвани, че ако се появят умора, мускулна слабост, замаяване, нарушение на зрението или спадане на клепача, те трябва да избягват да шофират или да извършват други потенциално опасни дейности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции



Обикновено нежеланите реакции се наблюдават през първата седмица след лечението и са с преходен характер. Нежеланите реакции могат да бъдат свързани с активното вещество, начина на инжектиране или и с двете.

Нежелани реакции, независещи от показанието

Нежелани реакции, свързани с приложението

Следните реакции могат да бъдат свързани с инжектирането: локализирана болка, възпаление, парестезия, хипоестезия, чувствителност, подуване, оток, еритема, сърбеж, локализирана инфекция, хематом, кръвене и/или кръвонасядане.

Болка и/или тревожност, свързани с иглата, могат да доведат до вазовагални реакции, включително преходна симптоматична хипотония, гадене, тинитус и синкоп.

Нежелани реакции, дължащи се на активното вещество от клас ботулинов невротоксин тип А

Локализирана мускулна слабост е един от очакваните фармакологични ефекти на ботулиновия токсин тип А.

Нежелани реакции, дължащи се на разпространението на токсина

Нежелани реакции, дължащи се на разпространението на токсина извън мястото на приложение, което да предизвика симптоми, съответстващи на ефектите на ботулинов токсин тип А, са докладвани много рядко (прекомерна мускулна слабост, дисфагия, аспирационна пневмония с фатален изход в някои случаи) (вж. точка 4.4).

Реакции на свръхчувствителност

Рядко са докладвани сериозни и/или внезапни реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, серумна болест, уртикария, едем на меките тъкани и диспнея. Някои от тези реакции са били докладвани след употреба на конвенционален ботулинов токсин тип А комплекс самостоятелно или в комбинация с други лекарства, за които е известно, че причиняват такива реакции.

Нежелани реакции от клиничния опит

По-долу е представена честотата на нежеланите реакции за различните показания на база информацията от клиничния опит. В зависимост от честотата те се разпределят в следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни).

Блефароспазм

Има съобщения за следните нежелани реакции при приложение на Ксеомин:

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие, лицева пареза

Нарушения на очите

Много чести: птоза на клепачите, сухота в очите

Чести: замъглено зрение, нарушения в зрението, диплопия, увеличена лакримация

Стомашно-чревни нарушения

Чести: сухота в устата, дисфагия

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: обрив



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: мускулна слабост

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: болка на мястото на инжектиране, умора

Спастичен тортиколис

Лечението на спастичен тортиколис може да предизвика дисфагия с различна степен на тежест с потенциална опасност от аспирация, която може да изисква лекарска намеса. Дисфагията може да продължи две-три седмици след инжектирането, но има съобщения за единичен случай, при който е продължила пет месеца.

Има съобщения за следните нежелани реакции при приложение на Ксеомин:

Инфекции и инфестации

Чести: инфекция на горните дихателни пътища

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие, пресинкоп, замаяност

Нечести: нарушения на говора

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: дисфония, диспнея

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: дисфагия

Чести: сухота в устата, гадене

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: хиперхидроза

Нечести: обрив

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: болка във врата, мускулна слабост, миалгия, мускулни спазми, мускулно-скелетна скованост

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: болка на мястото на инжектиране, астения

Спастичност на горните крайници

Има съобщения за следните нежелани реакции при приложение на Ксеомин:

Нарушения на нервната система

Нечести: главоболие, хипоестезия

Стомашно-чревни нарушения

Чести: сухота в устата

Нечести: дисфагия, гадене

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: мускулна слабост, болка в крайниците, миалгия



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: астения

С неизвестна честота: болка на мястото на инжектиране

Хронична сialорея

Има съобщения за следните нежелани реакции при приложение на Ксеомин:

Нарушения на нервната система

Чести: парестезия

Нечести: нарушение на говора

Стомашно-чревни нарушения

Чести: сухота в устата, дисфагия

Нечести: променена (по-плътна) слюнка, дисгеузия

Докладвани са случаи на персистираща сухота в устата (> 110 дни), което може да причини последващи усложнения като гингивит, дисфагия и кариес.

Пост-маркетингов опит

Има съобщения за грипозни симптоми и реакции на свръхчувствителност като подуване, оток (също и далече от мястото на инжектиране), еритема, сърбеж, обрив (локализиран и генерализиран) и задух.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Моля вижте информацията за рисковете, свързани с локалния ефект на токсина и ефекта, дължащ се на разпространението на токсина извън мястото на приложение, в точка 4.4.

Симптоми на предозиране

Повишените дози на ботулинов токсин тип А могат да доведат до изразени невромускулни парализи, отдалечени от мястото на инжектиране с множество симптоми. Симптомите могат да включват обща слабост, птоза, диплопия, затруднения в дишането, затруднения в говора, парализа на дихателната мускулатура или затруднения в преглъщането, които могат да доведат до аспирационна пневмония.

Мерки в случаи на предозиране

В случай на предозиране пациентът трябва да е под медицинско наблюдение за симптоми на изразена мускулна слабост или мускулна парализа. Може да се наложи симптоматично лечение. Ако се появи парализа на дихателната мускулатура, може да се наложи асистирано дишане.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други мускулни релаксанти, периферно действащи продукти.
АТС код: M03AX01



Ботулиновият невротоксин тип А блокира холинергичното предаване в невро-мускулните синапси чрез потискане освобождаването на ацетилхолин. Нервните окончания в невро-мускулните синапси спират да отговарят на нервни импулси и се прекъсва секрецията на невротрансмитера при моторните плочки (химическа денервация). Възстановяването на предаването на импулси става след формирането на нови нервни окончания и повторното свързване с моторните плочки.

Механизъм на действие

Механизмът на действие, чрез който ботулиновият невротоксин тип А осъществява своите ефекти върху холинергичните нервни окончания, може да се опише като процес, който включва следните четири последователни стъпки:

- Свързване: тежката верига на ботулиновия невротоксин тип А се свързва с изключително висока избирателност и афинитет с рецепторите, които се срещат само в холинергичните окончания;
- Интернализация: свиване на мембраната на нервните окончания и абсорбция на токсина в нервното окончание (ендоцитоза);
- Транслокация: аминок-терминалният сегмент на тежката верига на невротоксина формира пора в мембраната на везикулата, дисулфидната връзка се разцепва и леката верига на невротоксина преминава през пората в цитозола;
- Ефект: след като леката верига бъде освободена, тя се разцепва много специфично с таргетния протеин (SNAP 25), който има съществена роля за освобождаването на ацетилхолин.

След интрамускулна инжекция пълното възстановяване на функцията на плочките/предаването на импулса в нервните окончания обикновено настъпва в продължение на 3-4 месеца, докато нервните окончания прораснат и се свържат отново с моторните плочки.

Резултати от клиничните проучвания

Терапевтичната еквивалентност на Ксеомин в сравнение със сравнителен продукт Ботокс, съдържащ ботулинов токсин тип А комплекс – (онаботулинумотоксин А (900 kD), е показана в две сравнителни проучвания с еднократно дозиране от фаза III, едно при пациенти с блефароспазъм (проучване MRZ 60201-0003, n=300) и едно при пациенти с шийна дистония (проучване MRZ 60201-0013, n=463). Резултатите от проучванията предполагат също, че Ксеомин и неговият сравнителен продукт имат сходен профил на ефикасност и безопасност при пациенти с блефароспазъм или шийна дистония, когато се използват при съотношение на конверсия на дозата 1:1 (вж. точка 4.2).

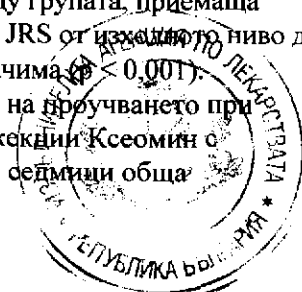
Блефароспазъм

Ксеомин е изследван в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано мултицентрово проучване във фаза III, включващо общо 109 пациенти с блефароспазъм. Пациентите са имали диагноза доброкачествен блефароспазъм с изходни стойности за тежест по скалата за оценка на Янкович (JRS) ≥ 2 и стабилен задоволителен отговор на терапията при предхождащо приложение на продукта-компаратор (онаботулинумотоксин А)

Пациентите са рандомизирани (2:1) да получат еднократно приложение на Ксеомин (n = 75) или плацебо (n = 34) в доза, която е сходна (+/-10 %) с последните 3 дози от продукта-компаратор преди началото на проучването. Най-високата доза, приложена в това проучване, е 50 единици на око, а средната доза е 32 единици на око.

Първичната крайна точка за ефикасност е промяната в скората за тежест по JRS в сравнение с изходното ниво до седмица 6 след инжектирането в популацията с „намерение за лечение“ (ITT) с липсващи стойности, заменени с последната стойност на пациента (последно проведено пренесено наблюдение). В ITT популацията разликата между групата, приемаща Ксеомин и тази, приемаща плацебо, в промяната на скората за тежест по JRS от изходното ниво до седмица 6, е била -1,0 точки (95 % ДИ: -1,4; -0,5) и е статистически значима ($p < 0,001$).

Пациентите са имали възможност да продължат в удължения период на проучването при необходимост от още инжекции. Пациентите са получили до пет инжекции Ксеомин с минимален интервал между две инжекции поне шест седмици (48-69 седмици обща



продължителност на проучването и максимална доза от 50 единици на око). През цялото проучване средният интервал на инжектиране при лица, третирани с NT 201, е вариал между 10,14 (1-ви интервал) и 12,00 седмици (2-ри до 5-и интервал).

Спастичен тортиколис

Ксеомин е проучван в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, мултицентрово проучване във фаза III, включващо общо 233 пациенти с шийна дистония. Пациентите са били диагностицирани с шийна дистония от доминиращо ротаторен тип с изходни стойности по Скалата за оценка на спастичен тортиколис по Торонто Уестърн (TWSTRS) - Общ скор ≥ 20 . Пациентите са били рандомизирани (1:1:1) да получават еднократно приложение от 240 единици Ксеомин ($n = 81$), 120 единици Ксеомин ($n = 78$) или плацебо ($n = 74$). Броят и местата на инжектиране са били определяни от изследователя.

Първичната променливата за ефикасност е била средната разлика на LS в сравнение с изходното ниво до седмица 4 след инжектирането в общия скор по TWSTRS в популацията с „намерение за лечение“ (ITT) с липсващи стойности, коригирани с изходните нива на пациентите (пълнен статистически модел). Промяната в стойностите по TWSTRS - Общ скор от изходните стойности до седмица 4 е значително по-голяма в групите, третирани с NT 201, в сравнение с промяната при плацебо групата ($p < 0,001$ при всички статистически модели). Тези разлики са статистически значими: напр.: - 9,0 точки при 240 единици срещу плацебо и -7,5 точки при 120 единици срещу плацебо в пълния статистически модел.

Пациентите са имали възможност да продължат в удължения период на проучването при необходимост от още инжекции. Пациентите са получили до пет инжекции от 120 или 240 единици Ксеомин с минимален интервал между две инжекции поне шест седмици (48-69 седмици обща продължителност на проучването). През цялото проучване средния интервал на инжектиране при лица, третирани с NT 201, е вариал между 10,00 (1-ви интервал) и 13,14 седмици (3-и и 6-и интервал).

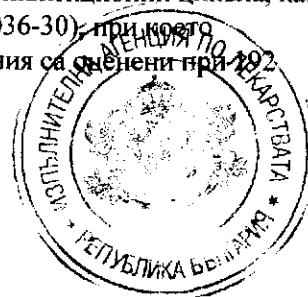
Спастичност на горните крайници

В основното проучване (двойно-сляпо, плацебо контролирано, многоцентрово), проведено при пациенти със спастичност на горните крайници след инсулт, 148 пациенти са рандомизирани за третиране с Ксеомин ($n=73$) или плацебо ($n=75$) в съответствие с препоръките за дозиране при начално лечение, представени в точка 4.2. Кумулативната доза след до 6 повторни лечения в клинично изпитване е средно 1333 единици (максимум 2395 единици) за период до 89 седмици.

Както е установено за основния показател за ефикасност (честота на отговор за флексорите на китката с оценка по скалата на Ashworth в седмица 4, при което отговорът се определя като подобрене с най-малко 1 точка по 5-точковата скала за оценка на Ashworth), пациентите, третирани с Ксеомин (честота на отговор: 68,5 %), са с 3,97 пъти по-висока вероятност да бъдат респондери в сравнение с пациентите, третирани с плацебо (честота на отговор: 37,3 %; 95 % ДИ: 1,90 до 8,30; $p < 0,001$, ITT популация).

Проучването с фиксирана доза не е планирано да установява разлика между пациенти мъже и жени. Независимо от това, при последващ анализ честотата на отговор е по-висока при пациенти жени (89,3 %) в сравнение с мъже (55,6 %), като разликата е статистически значима само за жени. В същото време честотата на отговор при пациенти мъже, оценена след 4 седмици по скалата на Ashworth при пациенти, третирани с Ксеомин, е постоянно по-висока за всички третирани мускулни групи в сравнение с плацебо.

Честотата на респондерите е сходна при мъже в сравнение с жени за периода на открито лечение в продължението на основното проучване (през този период на изпитването е възможно гъвкаво дозиране), при което са включени 145 пациенти и са направени до 5 инжекционни цикъла, както и при заслепеното за наблюдателя проучване (EudraCT № 2006-003036-30) при което ефикасността и безопасността на Ксеомин в две различни разреждания са оценени при 107 пациенти със спастичност на горен крайник с различна етиология.



Друго двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване фаза III включва общо 317 нелекувани дотогава пациенти със спастичност на горните крайници, най-малко три месеца след прекаран инсулт. По време на Основния период (ОП) фиксирана обща доза Ксеомин (400 единици) е прилагана интрамускулно в определения основен таргетен участък на клинично засягане, избран измежду флексия на лакътя, флексия на китката или пръсти, свити в юмрук, и в други засегнати мускулни групи (n=210). Потвърдителният анализ на първичните и ко-първичните променливи за ефикасност на седмица 4 след инжектирането показва статистически значимо подобрене на честотата на отговор по скалата на Ashworth или промени спрямо изходното ниво в скората по Ashworth и Глобалното впечатление на изследователя за промяна (Investigator's Global Impression of Change).

296 лекувани пациенти са завършили ОП и са взели участие в първия цикъл на Откритото продължение (OLEX). По време на Периода на продължение пациентите получават до три инжекции. Всеки цикъл на OLEX се състои от един терапевтичен курс (400 единици обща доза Ксеомин, разпределена гъвкаво между всички засегнати мускули), последвано от 12-седмичен период на наблюдение. Общата продължителност на проучването е 48 седмици.

Лечението на мускулите на рамото е изследвано в едно открито проучване фаза III, което включва 155 пациенти с клинична нужда от лечение за комбинирана спастичност на горни и долни крайници. Протоколът на проучването позволява приложението на дози до 600 единици Ксеомин в горния крайник.

Това проучване показва положителна връзка между повишаването на дозите на Ксеомин и подобрието на състоянието на пациентите, оценено по скалата на Ashworth, и на другите променливи за ефикасност, без да компрометира безопасността на пациентите или поносимостта на Ксеомин.

Хронична сиалорея

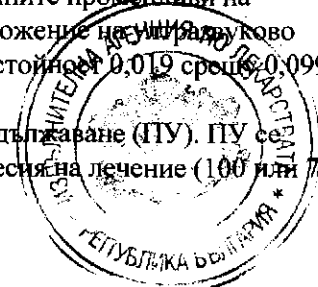
Основното двойно-сляпо, плацебо-контролирано фаза III клинично проучване включва общо 184 пациенти, страдащи от най-малко три месеца от сиалорея в резултат на болест на Паркинсон, атипичен паркинсонизъм, инсулт или травматично мозъчно увреждане. По време на основния период (ОП) е приложена фиксирана обща доза Ксеомин (100 или 75 единици) или плацебо интрагландуларно при дефинирано съотношение на дозата 3: 2 съответно в паротидните и субмандибуларните слюнчени жлези.

Лечение	Времева точка	uSFR (g/min)		GICS (скор точки)	
		Брой наблюдавани	LS mean (SE)	Брой наблюдавани	LS mean (SE)
Плацебо	Седмица 4	36	-0,04 (0,033)	36	0,67 (0,186)
100 единици	Седмица 4	73	-0,13 (0,026)	74	1,25 (0,144)
100 единици	Седмица 8	73	-0,13 (0,026)	74	1,30 (0,148)
100 единици	Седмица 12	73	-0,12 (0,026)	74	1,21 (0,152)
100 единици	Седмица 16	73	-0,11 (0,027)	74	0,93 (0,152)

*uSFR: Unstimulated Salivary Flow Rate (нестимулирана скорост на слюнката);
GICS: Global Impression of Change Scale (Скала за обща оценка на усещането за промяна)
LS: средна разлика спрямо първичната точка; SE: стандартна грешка на средната стойност*

На 4-та седмица се наблюдава подобрене на GICS (ко-първична крайна точка) с поне 1 точка при 73% от пациентите, лекувани със 100 единици Ксеомин, в сравнение с 44% от пациентите в групата на плацебо. Потвърдителният анализ на двете ко-първични променливи на ефикасност (uSFR и GICS на 4-та седмица след инжектиране) показва статистически значимо подобрене на групата за лечение със 100 единици в сравнение с плацебо. Подобрения в параметрите на ефикасност в седмици 8 и 12 след инжектирането могат да бъдат доказани и са били поддържани до последната точка на наблюдение на ОП на седмица 16. Ко-първичните променливи на ефикасността на 4-та седмица показват по-добри резултати при приложение на 100 единици Ксеомин в сравнение с метода на анатомични ориентирни (uSFR р-стойност 0,019 срещу 0,099 и GICS 0,003 срещу 0,171).

173 лекувани пациенти са завършили ОП и са влезли в Периода на удължаване (ПУ). ПУ се състои от три цикъла на заслепяване на дозата, всеки с еднократна сесия на лечение (100 или 75



единици обща доза Ксеомин, със същото съотношение на дозата, както при ОП), последвано от 16-седмичен период на наблюдение. 151 пациенти са завършили ПУ. Резултатите от ПУ потвърждават констатациите на ОП, показващи продължителни ползи от лечението със 100 единици Ксеомин.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултати от проучвания с Ксеомин:

- във всички подгрупи на педиатричната популация за лечение на дистония и при кърмачета и малки деца от 0-24 месеца за лечение на спастичност на мускулите;
- в педиатричната популация от раждането до под 2 години и отлага това задължение за пациенти от 2 години до под 18 години за лечение на хронична сиалорея.

Вижте точка 4.2 за информацията относно педиатрична употреба.

5.2 Фармакокинетични свойства

Обща характеристика на активното вещество

Не е възможно провеждането на стандартните кинетични проучвания и проучвания за разпределение с ботулинов токсин тип А, защото активното вещество се прилага в много малки количества (няколко пикограма на инжекция) и защото много бързо и необратимо се свързва с холинергичните нервни окончания.

Нативният ботулинов токсин тип А е комплекс с високо молекулно тегло, който освен невротоксина (150 kD) съдържа и други, нетоксични протеини като хемаглютинини и не-хемаглютинини. За разлика от стандартните лекарствени продукти, съдържащи ботулинов токсин тип А комплекс, Ксеомин съдържа чист (150 kD) невротоксин, защото не съдържа комплексобразуващи протеини, поради което е с ниско съдържание на чужд протеин. Съдържанието на прилаган чужд протеин се счита за един от факторите за вторичен неуспех на лечението.

За ботулиновия невротоксин тип А е установено, че след интрамускулно инжектиране той подлежи на ретрограден аксонален транспорт. Въпреки това, ретроградно трансинаптично преминаване на активния ботулинов невротоксин тип А в централната нервна система не е установено при терапевтично значими дози.

Свързаният с рецепторите ботулинов невротоксин тип А навлиза чрез ендоцитоза в нервните окончания преди да достигне до целта си (SNAP 25) и тогава бива подложен на вътреклетъчно разграждане. Свободно циркулиращите молекули ботулинов невротоксин тип А, които не са свързани с пресинаптичните холинергични рецептори на нервните окончания, биват фагоцитирани или пиноцитирани и се разграждат като всеки друг свободно циркулиращ протеин.

Разпределение на активното вещество при пациентите

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с Ксеомин при хора поради гореописаните причини.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на стандартните проучвания за лекарствена безопасност по отношение на сърдечносъдовата и стомашно-чревната система.

Резултатите от извършените проучвания за системна токсичност на Ксеомин след интрамускулно приложение при животни са свързани основно с фармакодинамичното му действие, т.е. атония, пареза и атрофия на инжектирания мускул.



По същия начин теллото на инжектираната субмандибуларна слюнчена жлеза намалява при всички дозови нива, а атипична атрофия на слюнчените жлези се наблюдава при най-високата доза от 40 единици/kg след четири повтарящи се инжекции Ксеомин на интервали от 8 седмици при плъхове.

Няма данни за локална непоносимост. Проучванията за репродуктивна токсичност на Ксеомин не показват нито нежелани ефекти върху фертилитета при мъжки или женски зайци, нито директни ефекти върху ембрио-феталното или пре- и постнаталното развитие при плъхове и/или зайци. Въпреки това приложението на Ксеомин през дневни, седмични и двуседмични интервали в изследванията за ембриотоксичност в дози, показващи намаляване на телесното тегло при майката, е довело до увеличаване на броя на абортите при зайци и леко намаляване на телесното тегло на фетуса при плъхове. Не е задължително да се приеме, че продължителната системна експозиция на майките по време на (неизвестна) чувствителна фаза на органогенезата е предразполагащ фактор за индуцирането на тератогенни ефекти в тези проучвания.

Следователно, границите на безопасност по отношение на клиничната терапия като цяло са ниски при високи клинични дози.

За Ксеомин не са провеждани проучвания за генотоксичност или карциногенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Човешки албумин
Захароза

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в т. 6.6.

6.3 Срок на годност

КСЕОМИН 50 единици прах за инжекционен разтвор: 3 години
КСЕОМИН 100 единици прах за инжекционен разтвор: 4 години
КСЕОМИН 200 единици прах за инжекционен разтвор: 3 години

Приготвен разтвор

Доказано е, че продуктът е химически и физически стабилен в период на използване за 24 часа при температура от 2 °C до 8 °C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение в периода на използването му са отговорности на потребителя и обикновено това не е повече от 24 часа при 2 °C до 8 °C, освен ако приготвянето не е станало в контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25 °C.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон (стъкло тип 1) с тапа (бромбутилова гума) и обезопасено запечатване (алуминий).



КСЕОМИН 50 единици прах за инжекционен разтвор: Опаковки с 1, 2, 3 или 6 флакона, всеки от които съдържа 50 единици.

КСЕОМИН 100 единици прах за инжекционен разтвор: Опаковки с 1, 2, 3, 4 или 6 флакона, всеки от които съдържа 100 единици.

КСЕОМИН 200 единици прах за инжекционен разтвор: Опаковки с 1, 2, 3, 4 или 6 флакона, всеки от които съдържа 200 единици.

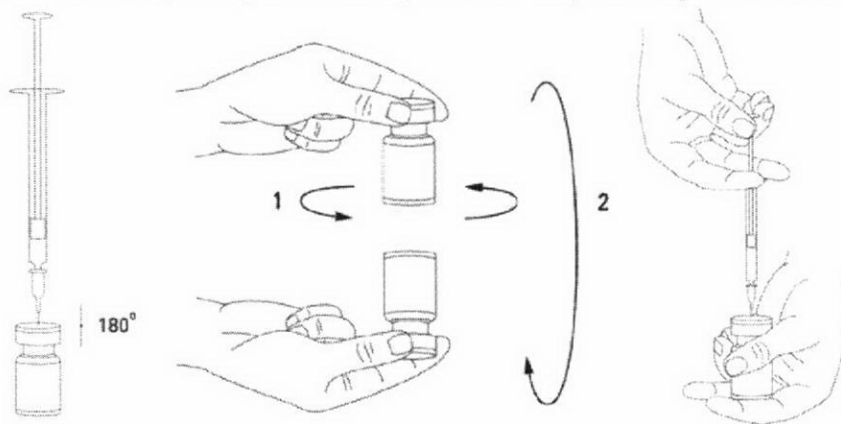
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтваряне

Преди употреба Ксеомин се приготвя с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %). Приготвянето и разреждането на разтвора трябва да стават според правилата на добрата клинична практика, особено по отношение на асептиката.

Съгласно добрата практика разтварянето на съдържанието на флакона и подготовката на спринцовката трябва да се извършват над хартиени кърпи с пластмасов филм, за да се избегне всякакво разливане. В спринцовка се аспирира съответното количество разтвор на натриев хлорид (вж. таблицата с разрежданията по-долу). Препоръчва се за разтварянето да се използва игла 20-27 G с късо скосяване. След вертикално въвеждане на иглата през гумената тапа, разтворителят трябва да се инжектира внимателно във флакона, за да се избегне образуването на пяна. Ако вакуумът във флакона не изтегли разтворителя, флаконът трябва да се изхвърли. Отстранете спринцовката от флакона и смесете Ксеомин с разтвора като внимателно разклащате и обръщате/почуквате флакона – разтворът не трябва да се разклаща твърде енергично. При необходимост, иглата, използвана за разтварянето, може да остане във флакона и необходимото количество от разтвора да се издърпа с нова стерилна спринцовка, подходяща за инжектиране.



Разтвореният Ксеомин е бистър, безцветен разтвор без видими частици.

Ксеомин не трябва да се използва, ако разтворът е мътен или съдържа парцалеста утайка, или видими частици.

Трябва да се внимава да се използва правилният обем разтворител за избраното количество активно вещество, за да се предотврати случайно предозиране. Ако се използват флакони Ксеомин с различни размери като част от една процедура на инжектиране, трябва да се внимава да се използва правилното количество разтворител, когато се разтварят определен брой единици на 0,1 ml. Количеството на разтворителя варира между Ксеомин 50 единици, Ксеомин 100 единици и Ксеомин 200 единици. Всяка спринцовка трябва да има съответния етикет.

Възможните концентрации за Ксеомин 50, 100 и 200 единици са посочени в следната таблица.



Получена доза (в единици на 0,1 ml)	Добавено количество разтворител (натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор)		
	Флакон с 50 единици	Флакон със 100 единици	Флакон с 200 единици
20 единици	0,25 ml	0,5 ml	1 ml
10 единици	0,5 ml	1 ml	2 ml
8 единици	0,625 ml	1,25 ml	2,5 ml
5 единици	1 ml	2 ml	4 ml
4 единици	1,25 ml	2,5 ml	5 ml
2,5 единици	2 ml	4 ml	Неприложимо
2 единици	2,5 ml	5 ml	Неприложимо
1,25 единици	4 ml	Неприложимо	Неприложимо

Количества от разтвора за инжектиране, съхранявани повече от 24 часа, както и неизползваните количества от разтвора за инжектиране трябва да се изхвърлят.

Процедури, които следва да се спазват при изхвърляне на употребявани флакони, спринцовки и материали

Всички неизползвани флакони или останал разтвор във флакона и/или в спринцовките трябва да бъдат автоклавирани. Като алтернатива, всички остатъчни количества Ксеомин могат да бъдат инактивирани чрез добавяне на някой от следните разтвори: 70 % етанол, 50 % изопропанол, 0,1 % SDS (анионен детергент), разреден разтвор на натриев хидроксид (0,1 N NaOH) или разреден разтвор на натриев хипохлорит (поне 0,1 % NaOCl).

След инактивиране употребяваните флакони, спринцовки и материали не трябва да се изпразват и трябва да се поставят в подходящи контейнери и изхвърлени съгласно местните разпоредби.

Препоръки при възникване на инцидент при боравене с ботулинов токсин тип А

- Разсипаното количество от продукта трябва да се избърше: или с абсорбиращ материал, импрегниран с някой от горепосочените разтвори в случай на прах, или със сух, абсорбиращ материал при разтворен продукт.
- Замърсените повърхности трябва да се почистят с абсорбиращ материал, импрегниран с някой от горепосочените разтвори, след което да се подсушат.
- Ако се счупи флакон, обработете по описания по-горе начин, като внимателно съберете парчетата счупено стъкло и избършете продукта, като внимавате да не се порежете.
- Ако продуктът влезе в контакт с кожата, изплакнете обилно засегнатото място с вода.
- Ако продуктът попадне в очите, изплакнете обилно с много вода или с разтвор за очни промивки.
- Ако продуктът проникне в рана, срязана кожа или кожа с нарушена цялост, изплакнете обилно с много вода и вземете подходящите медицински мерки в съответствие с инжектираната доза.

Тези инструкции за работа и изхвърляне трябва стриктно да се спазват.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
P.O. Box 11 13 53
60048 Frankfurt/Main



Телефон: +49-69/15 03-1
Факс: +49-69/15 03-200
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Xeomin 50 units powder for solution for injection - Per. №: 20140034
Xeomin 100 units powder for solution for injection - Per. №: 20140035
Xeomin 200 units powder for solution for injection - Per. №: 20170005

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Xeomin 50 units powder for solution for injection - 12.02.2014
Xeomin 100 units powder for solution for injection - 12.02.2014
Xeomin 200 units powder for solution for injection – 12.01.2017

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

август 2019

