ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20170034/35/20170005
Разрешение №
ЗЗ/МА/МР -73091-3 05-10-2026
Одобрение №

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 при възрастни на:
- блефароспазъм и хемифасциален спазъм,
- шийна дистония от доминиращо ротаторен тип (спастичен тортиколис),
- спастичност на горните крайници,
- хронична сиалорея поради неврологични нарушения.

Ксеомин е показан за симптоматично лечение при деца и юноши на възраст от 2 до 17 години
- спастичност, свързана с еквинусно стъпало при движещи се и неподвижни пациенти с церебрална парализа.

Ксеомин е показан за симптоматично лечение при деца и юноши на възраст от 2 до 17 години и с тегло ≥ 12 kg на:
- хронична сиалорея поради неврологични нарушения и/или нарушения на неврологичното развитие.

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

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 и хемифасциален спазъм
Препоръчваната 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 50 единици на око за една терапевтична сесия. Повтарящото се лечение като цяло не трябва да бъде по-често от веднъж 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 3-5 месеца, но е възможно да е значително по-продължителен или по-кратък.

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.

Пациентите с хемифасциален спазъм трябва да се лекуват като такива с едностранен блефароспазъм.

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 (възрастни)
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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Клиничен модел *Мускул*	**Единици (диапазон)**	**Брой места за инжектиране за мускул**
Флексия на китката		
Flexor carpi radialis	25-100	1-2
Flexor carpi ulnaris	20-100	1-2
Пръсти, свити в юмрук		
Flexor digitorum superficialis	25-100	2
Flexor digitorum profundus	25-100	2
Флексия на лакътя		
Brachioradialis	25-100	1-3
Biceps	50-200	1-4
Brachialis	25-100	1-2
Пронация на предмишницата		
Pronator quadratus	10-50	1
Pronator teres	25-75	1-2
Палец, прибран към дланта		
Flexor pollicis longus	10-50	1
Adductor pollicis	5-30	1
Flexor pollicis brevis/ Opponens pollicis	5-30	1
Вътрешна ротация/екстензия/аддукция на рамото		
Deltoideus, pars clavicularis	20-150	1-3
Latissimus dorsi	25-150	1-4
Pectoralis major	20-200	1-6
Subscapularis	15-100	1-4
Teres major	20-100	1-2

Максималната обща доза за възрастни за лечение на спастичност на горните крайници при възрастни 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 подобрение 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.

Спастичност, свързана с еквинусно стъпало поради церебрална парализа (деца/юноши)
Обикновено се препоръчва разтвор на Ксеомин с концентрация 5 единици/0,1 ml Разреждането не трябва да надвишава 1,25 единици/0,1 ml.

Точната доза, честотата на приложение и броят на местата за инжектиране трябва да се определят индивидуално за всеки пациент въз основа на размера, броя и локализацията на засегнатите мускули, тежестта на спастичността и наличието на локална мускулна слабост.

Дозите за отделните мускули попадат в границите, коригирани спрямо телесното тегло, които трябва да бъдат изчислявани. Общата приложена доза не трябва да надвишава препоръчваната максимална доза.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

При деца и юноши с телесно тегло под 25 kg не трябва да се превишава максималната доза от 25 единици и максималния обем от 0,5 ml на място на инжектиране.

При деца и юноши с телесно тегло равно на или по-голямо от 25 kg не трябва да се превишава максималната доза от 50 единици и максималния обем от 1 ml на място на инжектиране.

В зависимост от необходимостта от повторно инжектиране, ефектът обикновено продължава 14 седмици, но може да бъде по-дълъг или по-кратък при отделните пациенти.

Повторното третиране като цяло не трябва да бъде по-често от веднъж на всеки 12 седмици. Интервалите на третиране трябва да се определят въз основа на действителната клинична необходимост на отделния пациент.

Препоръчваната начална доза е 2 единици на kg телесно тегло, като максималната доза е 50 единици за едностранно третиране на еквинусно стъпало.
При двустранно лечение трябва да се прилага обща начална доза от 4 единици на kg телесно тегло, до достигане на максимална доза от 100 единици.

Препоръчителни дози за начално лечение на еквинусно стъпало:

Клиничен модел *Мускул*	**Единици на кг. телесно тегло**	**Максимална доза (единици)**	**Брой места за инжектиране на мускул**
Обща доза за двустранно лечение	**4**	**100**	
Едностранно еквинусно стъпало	**2**	**50**	
Gastrocnemius (medial and lateral)	0.75-1.5	37.5	2-6
Soleus	0.5-1	25	1-4
Tibialis posterior	0.5-0.75	18.75	1-3
Flexor digitorum longus/flexor hallucis longus	0.25-0.75	18.75	1-3

При повторно лечение, дозите могат да бъдат увеличени, ако е необходимо според индивидуалните нужди на пациента. Дози от 2-8 единици на kg телесно тегло до максимална доза от 400 единици трябва да се инжектират за едностранно лечение на еквинусно стъпало.

При двустранно лечение трябва да се прилагат общи дози от 4–16 единици на kg телесно тегло, до максимална доза от 400 единици.

Препоръчителни дози за повторно лечение на еквинусно стъпало:

Клиничен модел *Мускул*	**Единици на кг. телесно тегло**	**Максимална доза (единици)**	**Брой места за инжектиране на мускул**
Обща доза за двустранно лечение	**4-16**	**400**	
Едностранно еквинусно стъпало	**2-8**	**400**	
Gastrocnemius (medial and lateral)	0.75-6	150	2-6
Soleus	0.5-4	100	1-4
Tibialis posterior	0.5-3	75	1-3
Flexor digitorum longus/flexor hallucis longus	0.25-3	75	1-3

Хронична сиалорея (възрастни)
Трябва да се използва приготвен разтвор в концентрация от 5 единици / 0,1 ml.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 субманибуларните 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.

Хронична сиалорея (деца/юноши)
Трябва да се използва приготвен разтвор в концентрация от 2,5 единици / 0,1 ml.

Ксеомин се инжектира в паротидните и субмандибуларните жлези от двете страни (общо 4 инжекции на едно лечение). Коригираната според теглото доза се разделя в съотношение 3: 2 между паротидните и субманибуларните жлези, както е показано в таблицата по-долу. Не могат да се дадат препоръки за дозата при деца с тегло под 12 kg.

Телесно тегло	**Паротидна жлеза, всяка страна**		**Субмандибуларна жлеза, всяка страна**		**Обща доза, за двете жлези, от двете страни**
	Доза на жлеза	**Обем на инжекция**	**Доза на жлеза**	**Обем на инжекция**	
[kg]	[Единици]	[ml]	[Единици]	[ml]	[Единици]
≥ 12 и < 15	6	0,24	4	0,16	20
≥ 15 и < 19	9	0,36	6	0,24	30
≥ 19 и < 23	12	0,48	8	0,32	40
≥ 23 и < 27	15	0,60	10	0,40	50
≥ 27 и < 30	18	0,72	12	0,48	60
≥ 30	22,5	0,90	15	0,60	75

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

Интервалите на лечение трябва да се определят въз основа на действителната клинична нужда на отделния пациент.
Повторното лечение не трябва да бъде по-често от всеки 16 седмици.

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 антитела;
- Повторна преценка на адекватността на лечението с ботулинов невротоксин тип А;
- Ако по време на първоначалното лечение не са се развили нежелани реакции с в[illegible] 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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

минималният препоръчван интервал от време между първоначалното и повторното лечение.

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на Ксеомин при показания, различни от описаните в т. 4.1 за педиатрична популация, не са установени. Не могат да се направят препоръки относно дозировката за лечение, различни от спастичност, свързана с еквинусно стъпало, дължаща се на церебрална парализа при деца и юноши на възраст от 2 до 17 години, както и хронична сиалорея при деца и юноши на възраст от 2 до 17 години и с тегло ≥ 12 kg.

Наличните понастоящем педиатрични клинични данни за Ксеомин са описани в т. 5.1.

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.

Блефароспазъм и хемифасциален спазъм
След разтваряне, разтворът на Ксеомин се инжектира интрамускулно 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.

В случаите на едностранен блефароспазъм инжекциите трябва да се ограничат до засегнатото око.

Пациентите с хемифациален спазъм трябва да се лекуват като тези с едностранен блефароспазъм. Няма опит с инжекции в долната част на лицето от нито едно клинично проучване с Ксеомин. Мускулите в долната част на лицето не трябва да се инжектират поради изразен риск от локална слабост, както се съобщава в литературата след инжектиране на ботулинов токсин в тази област при пациенти с хемифациален спазъм.

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 (възрастни)
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, нервна стимулация 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.

Спастичност, свързана с еквинусно стъпало поради церебрална парализа (деца/юноши)
Разтвореният Ксеомин се инжектира с подходяща стерилна игла (напр. игла 30 gauge/0,30 mm диаметър/25 mm дължина за повърхностни мускули и по-дълга игла, напр. 27 gauge/0,40 mm диаметър/37 mm дължина за по-дълбоко разположена мускулатура).
Препоръчва се локализиране на засегнатите мускули с техники като електромиографски контрол, нервна стимулация или ултразвук.

Хронична сиалорея (възрастни/деца/юноши)
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 при възрастни са възможни анатомични ориентири или ултразвук, но трябва да се предпочете ултразвуковия метод, тъй като се наблюдава по-добър терапевтичен резултат (вж. точка 5.1).
За лечението на деца и юноши трябва да се използва ултразвуковият метод. На деца и юноши преди инжектиране може да бъде предложена локална анестезия (например крем за локална анестезия), седация или анестезия в комбинация със седация след внимателна оценка на съотношението полза-риск и според местната практика.

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

Проследимост:
За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, наименованието и партидния номер на приложения лекарствен продукт трябва да се бъдат ясно записани.

Общи:
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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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.

<u>Локален ефект на токсина и ефект, дължащ се на разпространението на токсина извън мястото на приложение</u>
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. Случаи на ятрогенен ботулизъм са съобщавани след инжектиране на продукти, съдържащи ботулинов токсин.Пациентите и тези, които се грижат за тях, трябва да бъдат инструктирани да търсят незабавно медицинска помощ при поява на признаци или симптоми, предполагащи разпространение на ефекта на ботулиновия токсин, или ако се появи нарушение на преглъщането, говора или дишането (вж. точка 4.9).

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

<u>Предшестващи невромускулни увреждания</u>
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.

<u>Реакции на свръхчувствителност</u>
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.

<u>Образуване на антитела</u>
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).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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.

Педиатрична популация
За лечение на спастичност, свързана с еквинусно стъпало, вследствие на церебрална парализа, Ксеомин трябва да се използва само при деца и юноши на възраст 2 или повече години.
Много рядко са съобщавани спонтанни доклади за възможно отдалечено разпространение на токсина при лекарствени продукти с ботулинов токсин тип А при педиатрични пациенти със съпътстващи заболявания, предимно с церебрална парализа. Като цяло дозата, използвана в тези случаи, е надвишавала, препоръчаната за тези лекарствени продукти.
Има редки спонтанни доклади за смърт, понякога свързани с аспирационна пневмония при деца с тежка церебрална парализа след лечение с лекарствени продукти с ботулинов токсин, включително след употреба за неодобрени показания (*off label use*) (например в областта на шията). Рискът се счита за особено висок при педиатрични пациенти с лош основен здравен статус, включително неподвижни пациенти или при пациенти със значителна неврологична дебилност, дисфагия или при пациенти, които имат скорошна анамнеза за аспирационна пневмония или белодробно заболяване.

Предупреждения, специфични за показанията

Блефароспазъм и хемифациален спазъм
Инжектиране в близост до мускула *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 мускула *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 улцериране 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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 (възрастни) и спастичност, свързана с еквинусно стъпало, дължаща се на церебрална парализа (деца/юноши).
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 фокална и многомоделна 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 (възрастни/деца/юноши)
В случаи на сиалорея, индуцирана от лекарствени продукти (напр. от арипипразол, клозапин, пиридостигмин), преди всичко трябва да се обмисли възможността за заместване, намаляване 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 усили от аминогликозидни антибиотици или други лекарствени продукти, които повлияват невромускулното предаване, като например миорелаксанти от тубокураринов тип.

По тази причина едновременното приложение на Ксеомин с аминогликозидни 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 векуроний 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 антихолинергици (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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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, замайване, 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, кървене 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000) и с неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни).

Блефароспазъм:

Системо-органен клас	**Нежелани реакции**	**Честота**
Нарушения на нервната система	Главоболие, лицева пареза	Нечести
Нарушения на очите	Птоза на клепачите	Много чести
	Сухота в очите, замъглено зрение, нарушения в зрението	Чести
	Диплопия, увеличена лакримация	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Сухота в устата	Чести
	Дисфагия	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулна слабост	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка на мястото на инжектиране	Чести
	Умора	Нечести

Хемифасциален спазъм
При хемифасциален спазъм могат да се очакват сходни нежелани реакции, както при блефароспазъм.

Спастичен тортиколис

Системо-органен клас	**Нежелани реакции**	**Честота**
Инфекции и инфестации	Инфекция на горните дихателни пътища	Чести
Нарушения на нервната система	Главоболие, пресинкоп, замаяност	Чести
	Нарушения на говора	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Дисфония, диспнея	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Дисфагия	Много чести
	Сухота в устата, гадене	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Хиперхидроза	Чести
	Обрив	Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка във врата, мускулна слабост, миалгия, мускулни спазми, мускулно-скелетна скованост	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка на мястото на инжектиране, астения	Чести

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.

Спастичност на горните крайници (възрастни):

Системо-органен клас	**Нежелани реакции**

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Нарушения на нервната система	Главоболие, хипоестезия	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Сухота в устата	Чести
	Дисфагия, гадене	Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулна слабост, болка в крайниците, миалгия	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Нечести
	Болка на мястото на инжектиране	С неизвестна честота

Спастичност, свързана с еквинусно стъпало (деца/юноши)

Следните нежелани реакции, представени в таблицата, се основават на обобщени данни от клинични проучвания при деца и юноши със спастичност на долните крайници:

Системо-органен клас	**Нежелани реакции**	**Честота**
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулна слабост, миофасциален болков синдром, болка в крайниците	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка на мястото на инжектиране, еритем на мястото на инжектиране, грипоподобно заболяване	Нечести
Травми, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на процедурите	Падане	Нечести

Хронична сиалорея (възрастни)

Системо-органен клас	**Нежелани реакции**	**Честота**
Нарушения на нервната система	Парестезия	Чести
	Нарушение на говора	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Сухота в устата, дисфагия	Чести
	Променена (по-плътна) слюнка, дисгеузия	Нечести

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

Хронична сиалорея (деца/юноши)

Системо-органен клас	**Нежелани реакции**	**Честота**
Стомашно-чревни нарушения	Дисфагия	Нечести
	Променена (по-плътна) слюнка, сухота в устата, болка в устата, кариес	С неизвестна честота

Пост-маркетингов опит

Следните нежелани реакции са докладвани с неизвестна честота при употреба на Ксеомин след пускането му на пазара, без да се докладва за какво показание е използван:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Системо-органен клас	Нежелани реакции
Нарушения на имунната система	Реакции на свръхчувствителност като подуване, оток (също и далече от мястото на инжектиране), еритема, сърбеж, обрив (локализиран и генерализиран) и задух
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулна атрофия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Грипоподобно заболяване

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 или разпространение на токсина, 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;

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

- Интернализация: свиване на мембраната на нервните окончания и абсорбция на токсина в нервното окончание (ендоцитоза);
- Транслокация: амино-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.

<u>Резултати от клиничните проучвания</u>
Терапевтичната еквивалентност на Ксеомин в сравнение със сравнителен продукт Ботокс, съдържащ ботулинов токсин тип А комплекс – (онаботулинумтоксин 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) $\geq$ 2 и стабилен задоволителен отговор на терапията при предхождащо приложение на продукта-компаратор (онаботулинумтоксин 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 скора 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 скора 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 варирал между 10,14 (1-ви интервал) и 12,00 седмици (2-ри до 5-и интервал).

Друго двойно сляпо, плацебо контролирано клинично проучване от фаза III с отворен удължен период изследва ефикасността на Ксеомин при общо 61 пациенти с клинична диагноза за доброкачествен есенциален блефароспазъм и изходни стойности на тежест по скалата за оценка на Янкович (JRS) $\geq$ 2, които не са били лекувани с ботулинов токсин, т.е. не са получавали никакво лечение на блефароспазъм с ботулинов токсин в продължение на най-малко 12 месеца преди прилагането на Ксеомин. В основния период (6 - 20 седмици) пациентите са рандомизирани да получат еднократно приложение на Ксеомин в дози 12,5 единици на око (n = 22), 25 единици на око (n = 19) или плацебо (n = 20)), съответно. Пациентите, нуждаещи се от нова инжекция, са можели да продължат в удължения период и да получат още една инжекция Ксеомин.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

В основния период средната продължителност на интервала на лечение е била 6 седмици в групата на плацебо, 11 седмици в групата, лекувана с 12,5 единици на око, и 20 седмици в групата, лекувана с 25 единици на око. Средната ANCOVA LS разлика спрямо плацебо (95% ДИ) в промяната на скора за тежест по JRS от изходното ниво до седмица 6 е -1,2 (-1,9, -0,6) в групата, лекувана с 25 единици Ксеомин на око, и е установено, че е статистически значима, като има предвид, че съответната разлика спрямо плацебо в групата, лекувана с Ксеомин 12,5 единици, е -0,5 (-1,1, 0,2), което не е статистически значимо.
По време на удължения период пациентите получават инжекция Ксеомин (n = 39) при средна доза, близка до 25 единици (диапазон: 15- 30 единици) на око, а средната продължителност на интервала на лечение е 19,9 седмици.

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 (пълен 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). Въз основа на искането на пациента за повторно лечение, средната продължителност на отговора след лечение с Ксеомин в това проучване (както през периода на двойно-сляпото проучване, така и през отворения удължен период на проучването) е 12 седмици (междуквартилни диапазони: 9 до 15 седмици). В по-голямата част от инжекционните цикли (96,3%) времето за повторно лечение е между 6 и 22 седмици, а в отделни случаи - до 28 седмици.

Спастичност на горните крайници (възрастни)
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). 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 подобрение 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 за оценка на Ashworth при пациенти, третирани с Ксеомин, е постоянно по-висока за всички 3 третирани мускулни групи в сравнение с плацебо. Въз основа на искането на пациентите за повторно лечение, средната продължителност на действието в това основно проучване

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

последвано от отворен удължен период на проучване, е била 14 седмици ((интерквартилни диапазони: 13 до 17 седмици) и в по-голямата част от инжекционните цикли (95,9%) периодът до повторно лечение е бил от 12 до 28 седмици.

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 192 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 подобрение на честотата на отговор по скалата на Ashworth или промени спрямо изходното ниво в скора 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 подобрението 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.

Спастичност, свързана с еквинусно стъпало поради церебрална парализа (деца/юноши)
В двойно-сляпо, плацебо-контролирано, интраиндивидуално проучване, 131 деца и юноши (на възраст от 2 до 17 години) със спастичност, свързана с еквинусно стъпало, дължаща се на церебрална парализа, са лекувани с Ксеомин.
По време на основния период е приложен един цикъл на лечение с едностранно инжектиранена Ксеомин в доза от 8 единици/kg телесно тегло, с максимална доза от 400 единици, докато в другия долен крайник е приложен съответстващ обем плацебо. По време на отворения удължен период, пациентите са продължили лечението с един цикъл двустранни инжекции с Ксеомин в доза от 8 единици/kg телесно тегло, с максимална доза от 200 единици на крак (обща доза 16 единици/kg телесно тегло, макс. 400 единици). Наблюдавана е статистически значима разлика между Ксеомин и плацебо по отношение на промяната в мускулния тонус, измерена чрез производния резултат по модифицираната скала на Ashworth за плантарните флексори спрямо изходното ниво при контролните прегледи на 4-та и 6-та седмица (-0,36; 95% ДИ [-0,60; -0,12]; p = 0,002).
Подобренията в мускулния тонус са съпроводени от промени в честотата на отговор по производния резултат по модифицираната скала на Ashworth, скалата за глобално впечатление за промяна на спастичността на плантарните флексори и скалата за постигане на целите.
Не са докладвани неочаквани опасения относно безопасността при лечение на спастичност, свързана с еквинусно стъпало, с Ксеомин в рамките на два цикъла на инжектиране (всеки с продължителност 14 ± 2 седмици).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Спастичност, поради церебрална парализа при деца и юноши: еквинусно стъпало (одобрено) и флексирано коляно и аддуктирано бедро (неодобрено)
В двойно-сляпо, паралелно клинично проучване фаза III с отговор на дозата са участвали 311 деца и юноши (на възраст 2-17 години) с едно- или двустранна спастичност на долните крайници поради церебрална парализа. За лечение на спастичност на долните крайници Ксеомин се прилага в три лечебни групи (4 единици/kg телесно тегло с максимум 100 единици, 12 единици/kg телесно тегло с максимум 300 единици или 16 единици/kg телесно тегло с максимум 400 единици, съответно) за лечение на два избрани клинични модела на долния крайник (плоско стъпало (*pes equinus*), флексия на коляното, аддуцирано бедро).
В това проучване групата с ниски дози е определена да действа като контролна група. Не са доказани статистически значими разлики в сравнението на високата доза с ниската доза нито по отношение на първичната, нито на ко-първичната крайна точка на ефикасност. LS-средна промяна (SE, 95% ДИ) от изходната стойност в скалата на Ashworth на плантарни флексори през седмица 4 след инжектиране е -0,70 (0,061, 95% ДИ: -0,82; -0,58) за високата доза и -0,66 (0,084, 95 % ДИ: -0,82; -0,50) за ниската доза с p-стойност 0,650. Подобренията в мускулния тонус не са се отразили като ефект върху функцията и в Общото впечатление за промяна на Изследователя.
Адекватната дозировка на Ксеомин за лечение на спастичност на долните крайници при деца и юноши не може да бъде определена.
Не са наблюдавани неочаквани нежелани реакции при двойно сляпо проучване и открито дългосрочно лечение с Ксеомин в продължение на четири цикъла на инжектиране.

*Спастичност на горния крайник поради церебрална парализа при деца и юноши (неодобрено)*В двойното-сляпо, паралелно проучване фаза III общо 350 деца и юноши (на възраст 2-17 години) със спастичност на горния крайник самостоятелно или с комбинирана спастичност на горния и долния крайник поради церебрална парализа са лекувани с Ксеомин. За лечение на горен крайник (флексия на лакътя, флексия на китката, стиснат юмрук, пронирана предмишница, палец, стиснат в дланта) или комбинирана спастичност на горния и долния крайник (плоско стъпало (*pes equinus*), флексия на коляно, аддуцирано бедро) Ксеомин се прилага в три групи за лечение през основния период с един цикъл на инжектиране: 2 до 5 единици/kg телесно тегло с максимум от 50 до 125 единици, 6 до 15 единици/kg телесно тегло с максимум от 150 до 375 единици и 8 до 20 единици/kg телесно тегло с максимум от 200 до 500 единици. Пациентите продължават с най-високата доза в отворения период на удължаване на проучването с три цикъла на инжектиране.
Наблюдавани са статистически значими разлики между ниската и високата доза при промяна от изходната стойност в скалата на Ashworth за флексор на лакътя или флексор на китката на седмица 4 след инжектиране (-0,22 [95% ДИ -0,4; -0,04] p = 0,017). Подобренията в мускулния тонус не са се отразили като ефект върху функцията и в Общото впечатление за промяна на Изследователя. Следователно адекватната дозировка на Ксеомин за лечение на спастичност на горните крайници при педиатрични пациенти не може да бъде определена от това проучване.

Не се съобщава за неочаквани опасения относно безопасността при лечение на спастичност на горния и долния крайник с Ксеомин при до четири цикъла на инжектиране (всеки 14 ± 2 седмици).

Хронична сиалорея (възрастни)
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.

		uSFR (g/min)		GICS (скор точки)	
Лечение	**Времева точка**	**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	1,34 (0,144)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 4-та седмица се наблюдава подобрение 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 подобрение 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 ултразвуково изследване в сравнение с метода на анатомични ориентири (uSFR p-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.

Хронична сиалорея (деца/юноши)
В едно двойно-сляпо, плацебо-контролирано фаза III клинично проучване са лекувани общо 255 деца и юноши (на възраст 2 - 17 години) с телесно тегло най-малко 12 kg, страдащи от хронична сиалорея, свързана с неврологични нарушения и/или интелектуално увреждане. По време на основния период (ОП) 220 пациенти на възраст 6-17 години са получавали лечение с Ксеомин според телесното тегло и до 75 единици или плацебо. Лечението се е провеждало интрагландуларно с ултразвуков метод с определено съотношение на дозата 3: 2, съответно в паротидната и субмандибуларната слюнчена жлеза.

		uSFR (g/min)		GICS (скор точки)	
Лечение	**Времева точка**	**Брой наблюдавани**	**LS mean (SE)**	**Брой наблюдавани**	**LS mean (SE)**
Плацебо	Седмица 4	72	-0,07 (0,015)	72	0,63 (0,104)
Ксеомин според телесното тегло	Седмица 4	148	-0,14 (0,012)	148	0,91 (0,075)
	Седмица 8	146	-0,16 (0,012)	146	0,94 (0,068)
	Седмица 12	147	-0,16 (0,013)	147	0,87 (0,073)
	Седмица 16	145	-0,15 (0,013)	146	0,77 (0,070)
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*					

Потвърдителният анализ на ко-първичните променливи за ефикасност (uSFR и GICS на 4-та седмица след инжектирането) показва статистически значими и клинично значими подобрения на групата с Ксеомин в сравнение с плацебо. И при двата параметъра на ефикасност се наблюдават статистически значими разлики между лекуваните групи до края на ОП през 16-та седмица.
Всички 35 деца на възраст 2-5 години са били лекувани с Ксеомин само според тяхното телесно тегло, не е използвана плацебо група като контролна, като изследваните променливи на ефикасността показват подобрения, подобни на тези, наблюдавани в групата на 6-17 -години, лекувани с Ксеомин.
247 пациенти участваха в последващия първи цикъл на Откритото продължение (OLEX) на ОП, се състоеше от три допълнителни цикъла, всеки с една сесия на лечение, последвана от 16 - седмичен период на наблюдение. Всички пациенти са получавали Ксеомин съгласно същата предварително определена схема на дозиране и същото съотношение на дозата, използвано в ОП. Общо 222 пациенти са завършили OLEX. Резултатите от OLEX потвърждават констатациите на

ОП, като показват продължаване на ползите от лечението. Не бяха установени нови или неочаквани опасения за безопасността.

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;
- при кърмачета и малки деца от 0-24 месеца за лечение на спастичност на мускулите и хронична сиалорея.

Вижте точка 4.2 за информация 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 хемаглутинини и не-хемаглутинини. За разлика от стандартните лекарствени продукти, съдържащи ботулинов токсин тип А комплекс, Ксеомин съдържа чист (150 kD) невротоксин, защото не съдържа комплексообразуващи 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 ретроградeн аксонален транспорт. Въпреки това, ретроградно транссинаптично 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 теглото 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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.

В проучване за токсичност след отбиване на млади екземпляри при плъхове при най-високата изпитвана доза (30 единици/kg) се наблюдава атрофия на тестикуларен зародишен епител и хипоспермия, без това да влияе върху фертилитета при мъжките. Когато мъжките и женските екземпляри са били чифтосани на 14-седмична възраст, ефективността на чифтосване е намалена при мъжките с високи дози, вероятно поради слабостта на крайниците или значително по-ниското телесно тегло. При отсъствие на какъвто и да е ефект върху средния брой жълти тела, загубата при пред-имплантация се увеличава при 10 единици/kg и повече. Не може да се уточни окончателно дали това е ефект, медииран от мъжките или от женските екземпляри.

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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

6.5 Вид и съдържание на опаковката

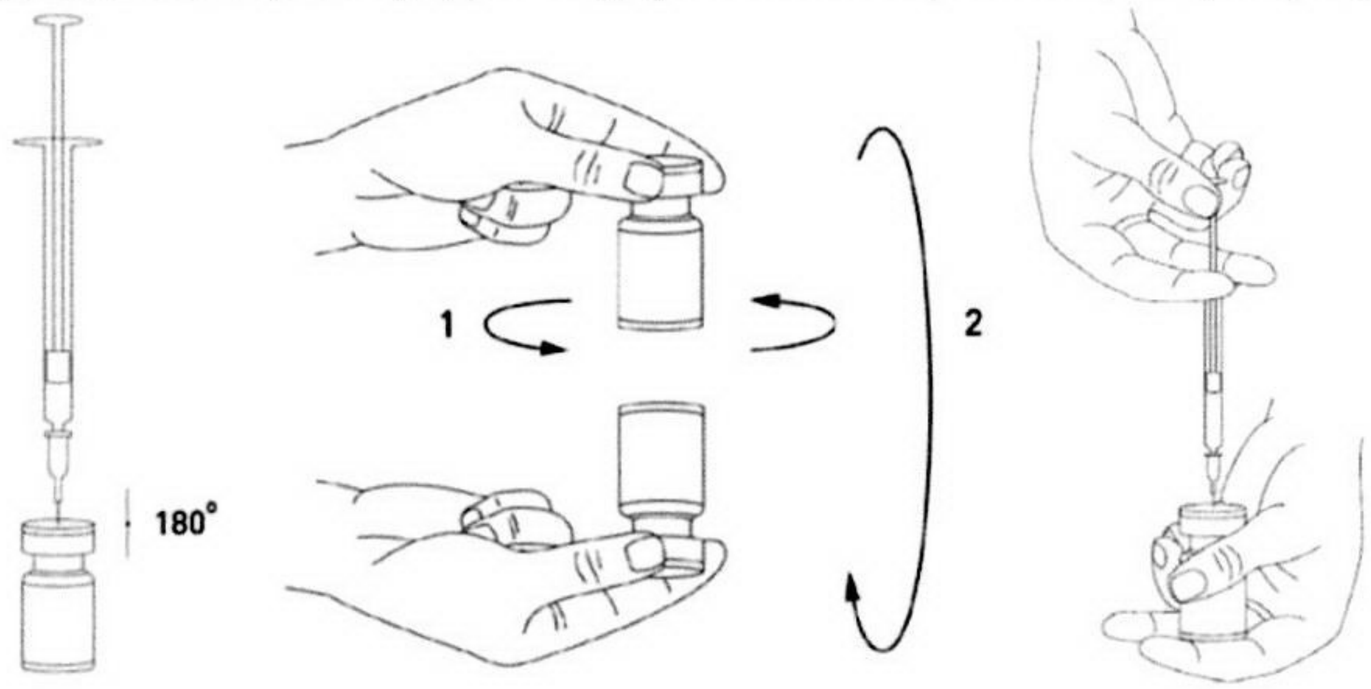
Флакон (стъкло тип 1) с тапа (бромбутилова гума) и обезопасено запечатване (алуминий).
КСЕОМИН 50 единици прах за инжекционен разтвор: Опаковки с 1, 2, 3 или 6 флакона, всеки от които съдържа 50 единици.
КСЕОМИН 100 единици прах за инжекционен разтвор: Опаковки с 1, 2, 3, 4 или 6 флакона, всеки от които 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:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Получена доза (в единици на 0,1ml)	**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 am Main
Германия

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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

Дата на последно подновяване на Xeomin 50 units powder for solution for injection - 04.08.2017
Дата на последно подновяване на Xeomin 100 units powder for solution for injection - 04.08.2017
Дата на последно подновяване на Xeomin 200 units powder for solution for injection - 11.12.2020

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

септември 2026 г.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •