

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

XEOMIN 50 enot prašek za raztopino za injiciranje
XEOMIN 100 enot prašek za raztopino za injiciranje
XEOMIN 200 enot prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

XEOMIN 50 enot prašek za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje 50 enot nevrotoksina bakterije *Clostridium botulinum* tipa A (150 kD), brez beljakovin, ki tvorijo komplekse*.

XEOMIN 100 enot prašek za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje 100 enot nevrotoksina bakterije *Clostridium botulinum* tipa A (150 kD), brez beljakovin, ki tvorijo komplekse*.

XEOMIN 200 enot prašek za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje 200 enot nevrotoksina bakterije *Clostridium botulinum* tipa A (150 kD), brez beljakovin, ki tvorijo komplekse*.

* Botulinski nevrotoksin tipa A, prečiščen iz kulture bakterije *Clostridium botulinum* (rod Hall)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje
bel prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo XEOMIN je pri odraslih indicirano za simptomatsko zdravljenje:

- blefarospazma in hemifacialnega spazma,
- cervikalne distonije, predvsem rotacijske oblike (spastični tortikolis),
- spastičnosti zgornjih udov ter
- kronične sialoreje, ki se pojavi zaradi nevroloških motenj.

Zdravilo XEOMIN je pri otrocih in mladostnikih, starih 2 do 17 let, ki tehtajo ≥ 12 kg, indicirano za simptomatsko zdravljenje

- kronične sialoreje, ki se pojavi zaradi nevroloških/razvojnih nevroloških motenj.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zaradi različnih enot v preskusih za določanje jakosti se odmerki enot zdravila XEOMIN ne smejo zamenjati z odmerki drugih zdravil botulinskega toksina tipa A.

Za natančne informacije o kliničnih preskušanjih z zdravilom XEOMIN v primerjavi z običajnim kompleksom botulinskega toksina tipa A (900 kD) glejte poglavje 5.1.

Zdravilo XEOMIN smejo dajati samo ustrezno usposobljeni zdravniki s potrebnimi izkušnjami z uporabo botulinskega toksina tipa A.

Optimalni odmerek, pogostnost in število mest injiciranja mora zdravnik določiti za vsakega bolnika posebej. Odmerek je treba titrirati.

JAZMP-II/116-10.02.2022

Priporočenih posameznih odmerkov zdravila XEOMIN se ne sme preseči.

Odmerjanje

Blefarospazem in hemifacialni spazem

Začetni priporočeni odmerek je 1,25 do 2,5 enot na mesto injiciranja. Začetni odmerek ne sme preseči 25 enot na oko. Skupni odmerek ne sme preseči 50 enot na oko pri posamičnem zdravljenju. Zdravljenja se v splošnem ne sme ponoviti pogosteje kot na vsakih 12 tednov. Razmik med posameznimi zdravljenji je treba določiti na osnovi dejanskih kliničnih potreb posameznega bolnika.

Mediana časa opažanja pojava prvega učinka je do štiri dni po injiciranja. Učinek zdravljenja z zdravilom XEOMIN na splošno traja 3–5 mesecev, lahko pa tudi bistveno manj ali dlje.

Ob ponovnem zdravljenju se lahko odmerek poveča do dvakrat, če je ocenjeno, da odziv na prvo zdravljenje ni bil zadosten. Vendar je videti, da ni dodatne koristi od injiciranja več kot 5,0 enot na mesto.

Bolnike s hemifacialnim spazmom je treba zdraviti enako kot bolnike z enostranskim blefarospazmom.

Spastični tortikolis

Pri obravnavanju spastičnega tortikolisa je treba odmerjanje zdravila XEOMIN prilagoditi posameznemu bolniku, glede na položaj njegove glave in vratu, mesto morebitne bolečine, mišično hipertrofijo, telesno maso in odziv na injiciranje.

Pri prvem zdravljenju se lahko injicira največ 200 enot, pri nadaljnjih zdravljenjih pa se odmerek prilagaja glede na odziv bolnika. Skupni odmerek pri katerem koli posameznem zdravljenju naj ne bo večji od 300 enot. Na posamezno mesto injiciranja se ne sme dati odmerka, večjega od 50 enot. Mediana opažanja pojava prvega učinka je sedem dni po injiciranju. Učinek zdravljenja z zdravilom XEOMIN na splošno traja 3–4 mesece, lahko pa tudi bistveno manj ali dlje. Razmiki med posameznimi zdravljenji krajši od 10 tednov niso priporočljivi. Razmik med posameznimi zdravljenji je treba določiti na osnovi dejanskih kliničnih potreb posameznega bolnika.

Spastičnost zgornjih udov

Odmerek in število mest injiciranja je treba natančno prilagoditi posameznemu bolniku, glede na velikost, število in položaj vključenih mišic, stopnjo spastičnosti in prisotnost lokalne mišične šibkosti.

Priporočeni odmerki pri zdravljenju na posamezno mišico:

Klinična slika	Enota (razpon)	Število mest injiciranja na mišico
<i>Mišica</i>		
Fleksija zapestja		
<i>Flexor carpi radialis</i>	25–100	1–2
<i>Flexor carpi ulnaris</i>	20–100	1–2
Stisnjena pest		
<i>Flexor digitorum superficialis</i>	25–100	2
<i>Flexor digitorum profundus</i>	25–100	2
Fleksija komolca		
<i>Brachioradialis</i>	25–100	1–3
<i>Biceps</i>	50–200	1–4
<i>Brachialis</i>	25–100	1–2

Pronacija podlakti

<i>Pronator quadratus</i>	10–50	1
<i>Pronator teres</i>	25–75	1–2

Palec v dlani

<i>Flexor pollicis longus</i>	10–50	1
<i>Adductor pollicis</i>	5–30	1
<i>Flexor pollicis brevis/ Opponens pollicis</i>	5–30	1

Notranja rotacija/ekstenzija/addukcija ramena

<i>Deltoides, 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

Največji skupni odmerek za zdravljenje spastičnosti zgornjih udov ne sme preseči 500 enot na cikel zdravljenja, v mišice ramena pa se ne sme dati več kot 250 enot.

Bolniki so poročali, da so začetek delovanja zdravila opazili 4 dni po začetku zdravljenja. Največji učinek v obliki izboljšane napetosti mišic so opazili v štirih tednih. Na splošno so učinki zdravljenja trajali dvanajst tednov, lahko pa tudi bistveno manj ali dlje.

Ponovno zdravljenje naj v splošnem ne sledi prej kot vsakih 12 tednov. Interval zdravljenja je treba določiti na osnovi dejanskih kliničnih potreb posameznega bolnika.

Kronična sialoreja (odrasli)

Uporabiti je treba rekonstituirano raztopino v koncentraciji 5 enot/0,1 ml.

Zdravilo XEOMIN se injicira v parotidno in submandibularno žlezo na obeh straneh (skupaj štiri injekcije na posamezno zdravljenje). Odmerek se razdeli v razmerju 3 (parotidna žleza) : 2 (submandibularna žleza) kot sledi:

žleze	enote	volumen
parotidni žlezi	30 na posamezno stran	0.6 ml na injekcijo
submandibularni žlezi	20 na posamezno stran	0.4 ml na injekcijo

Mesto injiciranja naj bo blizu centra žleze.

Priporočeni odmerek na posamezno zdravljenje je 100 enot. Najvišjega odmerka se ne sme prekoračiti.

Interval zdravljenja je treba določiti na osnovi dejanskih kliničnih potreb posameznega bolnika.

Ponovitev zdravljenja, ki je krajša od 16 tednov, ni priporočljiva.

Kronična sialoreja (otroci/mladostniki)

Uporabiti je treba rekonstituirano raztopino v koncentraciji 2,5 enot/0,1 ml.

Zdravilo XEOMIN se injicira v parotidno in submandibularno žlezo na obeh straneh (skupaj štiri injekcije na posamezno zdravljenje). Odmerek, prilagojen telesni masi, se razdeli v razmerju 3 (parotidna žleza) : 2 (submandibularna žleza) kot je prikazano v spodnji preglednici. Za otroke, ki tehtajo manj kot 12 kg, ni mogoče podati priporočil za odmerjanje.

telesna masa	parotidna žleza, vsaka stran		submandibularna žleza, vsaka stran		celokupni odmerek, obe žlezi, obe strani
	odmerek na posamezno žlezo	volumen posamezne injekcije	odmerek na posamezno žlezo	volumen posamezne injekcije	
[kg]	[enote]	[ml]	[enote]	[ml]	[enote]
≥ 12 in < 15	6	0,24	4	0,16	20
≥ 15 in < 19	9	0,36	6	0,24	30
≥ 19 in < 23	12	0,48	8	0,32	40
≥ 23 in < 27	15	0,60	10	0,40	50
≥ 27 in < 30	18	0,72	12	0,48	60
≥ 30	22,5	0,90	15	0,60	75

Mesto injiciranja naj bo blizu centra žleze.

Interval zdravljenja je treba določiti na osnovi dejanskih kliničnih potreb posameznega bolnika. Ponovitev zdravljenja, ki je krajša od 16 tednov, ni priporočljiva.

Vse indikacije

Če v enem mesecu od prvega injiciranja ni učinkov zdravljenja, je treba uvesti naslednje ukrepe:

- klinična potrditev učinka nevrotoksina na mišico, v katero je injiciran: npr. z elektromiografskim pregledom v specializirani ustanovi,
- analiza razlogov za odsotnost odziva, npr. slaba izolacija mišic, v katere naj bi zdravilo injicirali, premajhen odmerek, slaba tehnika injiciranja, fiksna kontraktura, prešibek antagonist, morebiten nastanek protiteles,
- ponovna ocena ustreznosti zdravljenja z botulinskim nevrotoksinom tipa A,
- če se med prvim zdravljenjem niso pojavili neželeni učinki, se lahko opravi naslednji cikel zdravljenja pod naslednjimi pogoji: 1) prilagoditev odmerka glede na analizo zadnje odsotnosti odziva, 2) lokalizacija prizadetih mišic s tehnikami kot je elektromiografija 3) upoštevanje priporočenega najmanjšega intervala med začetnim in ponovnim zdravljenjem.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila XEOMIN.

za indikacije, ki niso opisane v poglavju 4.1, še nista bili dokazani. Razen za kronično sialorejo pri otrocih in mladostnikih, starih od 2 do 17 let, ki tehtajo ≥ 12 kg, ni mogoče podati priporočil o odmerjanju.

Razpoložljivi klinični podatki za pediatrično populacijo so opisani v poglavju 5.1.

Način uporabe

Vse indikacije

Za navodila za rekonstitucijo zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6. Po rekonstituciji se lahko zdravilo XEOMIN uporabi samo za eno injiciranje in samo pri enem bolniku.

Zdravilo Xeomin je namenjeno za intramuskularno in intraglandularno (injiciranje v žleze slinavke) uporabo.

Blefarospazem in hemifacialni spazem

Po rekonstituciji se raztopina zdravila XEOMIN injicira intramuskularno z ustrezno sterilno iglo (npr. velikosti 27–30 G/ 0,30–0,40 mm premera/12,5 mm dolžine). Vodenje s pomočjo

JAZMP-II/116-10.02.2022

elektromiografije ni nujno potrebno. Priporočen volumen injiciranega zdravila je približno 0,05 do 0,1 ml.

Zdravilo XEOMIN se injicira v sredinsko in stransko očesno krožno mišico zgornje veke ter stransko očesno krožno mišico spodnje veke. Če spazmi ovirajo vid, se zdravilo lahko injicira v dodatna mesta v območju obrvi, stranske očesne krožne mišice in v zgornji predel obraza.

V primeru enostranskega blefarospazma naj bo injiciranje omejeno na prizadeto oko.

Bolnike s hemifacialnim spazmom je treba zdraviti enako kot bolnike z enostranskim blefarospazmom.

Izkušenj z injiciranjem zdravila XEOMIN v spodnji predel obraza, ki bi bile pridobljene v kliničnih študijah, ni. Iz literature je razvidno, da se pri bolnikih s hemifacialnim spazmom, zdravila ne sme injicirati v mišice spodnjega dela obraza, zaradi povečanega tveganja za lokalno šibkost mišic po injiciranju botulinskega toksina v ta predel.

Spastični tortikolis

Za injiciranje v površinske mišice se uporablja ustrezna sterilna igla (npr. velikosti 25–30 G/ 0,30–0,50 mm premera/37 mm dolžine), za injiciranje v globlje mišice pa se lahko uporabi npr. igla velikosti 22 G/ 0,70 mm premera/75 mm dolžine. Priporočen volumen injiciranega zdravila je približno 0,1 do 0,5 mL na mesto injiciranja.

Pri zdravljenju spastičnega tortikolisa se zdravilo XEOMIN injicira v mišico obračalko glave, mišico dvigalko lopatice, mišico dvigalko reber, jermenasto mišico glave, in/ali trapezasto mišico/mišice. Seznam ni dokončen, saj je lahko vpletena katera koli mišica, odgovorna za nadzor položaja glave, in zato potrebuje zdravljenje. Če se pri izolaciji posameznih mišic pojavijo težave, je treba injiciranje opraviti z uporabo tehnik kot je elektromiografija ali ultrazvok. Pri izbiri ustreznega odmerka je treba upoštevati dejavnike, kot sta mišična masa in stopnja hipertrofije ali atrofije.

Injiciranje na več mestih omogoča zdravilu XEOMIN enakomernejše pokritje oživčenih območij distoničnih mišic, zlasti pa je uporabno pri večjih mišicah. Optimalno število mest injiciranja je odvisno od velikosti mišice, ki jo želite kemijsko denervirati.

Zaradi velikega tveganja za pojav neželenih učinkov (zlasti disfagije), se injiciranje v mišico obračalko glave ne sme opraviti bilateralno. To tveganje je veliko tudi pri dajanju odmerkov, ki so večji od 100 e.

Spastičnost zgornjih udov

Rekonstituirano zdravilo XEOMIN se injicira z ustrezno sterilno iglo (npr. velikosti 26 G/ premera 0,45 mm / dolžine 37 mm za injiciranje v površinske mišice in daljšo iglo, npr. velikosti 22G/ premera 0,7 mm / dolžine 75 mm za injiciranje, v globlje mišice).

V primeru kakršnih koli težav pri izolaciji posameznih mišic je priporočljiva lokalizacija prizadetih mišic s tehnikami kot je elektromiografija ali ultrazvok. Injiciranje na več mestih lahko pripomore, da ima zdravilo XEOMIN enakomernejši stik z oživčenimi območji mišic, zlasti pa je uporabno pri injiciranju v večje mišice.

Kronična sialoreja (odrasli/otroci/mladostniki)

Po rekonstituciji se raztopina zdravila XEOMIN injicira intraglandularno z ustrezno sterilno iglo (npr. velikosti 27–30 G/ 0,30–0,40 mm premera/12,5 mm dolžine). Pri odraslih si je pri lokalizaciji prizadetih žlez slinavk mogoče pomagati z anatomske točkami ali z ultrazvokom. Prednostno se uporablja lokalizacija z ultrazvokom, ker so bili ob uporabi te metode opaženi boljši izidi zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Pri zdravljenju otrok in mladostnikov je treba uporabiti ultrazvočno vodenje. Otrokom in mladostnikom, se lahko po skrbnem ovrednotenju razmerja med koristjo in tveganjem pred injiciranjem ponudi lokalna anestezija (na primer krema z lokalnim anestetikom), sedacija ali anestezija v kombinaciji s sedacijo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- splošne motnje mišične aktivnosti (npr. miastenija gravis, Lambert-Eatonov sindrom),
- okuženo ali vneto predvideno mesto injiciranja.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost:

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Splošno:

Pred dajanjem zdravila XEOMIN se mora zdravnik/zdravnica seznaniti z bolnikovo anatomijo in vsemi spremembami anatomije zaradi predhodnih kirurških posegov.

Zdravilo XEOMIN se ne sme injicirati v žilo.

Zdravilo XEOMIN je treba uporabljati previdno:

- v primeru kakršne koli krvavitve,
- če se bolniki zdravijo z zdravili proti strjevanju krvi ali drugimi zdravili, ki bi lahko zavirala strjevanje krvi.

Klinični učinek botulinškega nevrotoksina tipa A se lahko s ponavljajočim injiciranjem poveča ali zmanjša. Možni razlogi za spremembe v kliničnih učinkih so lahko različne tehnike rekonstitucije, izbrani presledki med injiciranjem, mesta injiciranja in mejna nihanja aktivnosti toksina zaradi biološke raznolikosti ali sekundarne neodzivnosti.

Lokalno in oddaljeno širjenje učinka toksina

Neželeni učinki se lahko pojavijo zaradi injiciranja botulinškega nevrotoksina tipa A na napačno mesto, ki lahko povzroči začasno paralizo bližnjih mišičnih skupin. Večji odmerki lahko povzročijo paralizo mišic, ki so oddaljene od mesta injiciranja.

Poročali so o neželenih učinkih, ki bi lahko bili povezani s širjenjem botulinškega toksina tipa A na mesta, oddaljena od mesta injiciranja (glejte poglavje 4.8). Nekateri izmed njih lahko ogrožajo življenje, poročali pa so tudi o smrtnih primerih, ki so bili v nekaterih primerih povezani z disfagijo, pljučnico in/ali pomembno slabotnostjo.

Pri bolnikih, ki prejmejo terapevtske odmerke, lahko pride do pretirane mišične šibkosti, Bolnikom in skrbnikom je treba svetovati, naj takoj poiščejo nujno zdravniško pomoč, če pride do težav pri požiranju, govoru ali dihanju.

O disfagiji so poročali tudi po injiciranju v mesta zunaj vratne muskulature.

Predhodna živčno-mišična obolenja

Bolniki z živčno-mišičnimi obolenji so lahko izpostavljeni povečanemu tveganju za pojav pretirane mišične šibkosti, zlasti, če so zdravljeni intramuskularno. Pri teh bolnikih mora zdravljenje z botulinškim toksinom tipa A spremljati zdravnik specialist, zdravljenje pa je dovoljeno samo v primerih, kadar pričakovana korist zdravljenja odtehta morebitno tveganje.

V splošnem je treba bolnike z aspiracijo ali disfagijo v anamnezi zdraviti previdno. Izjemna previdnost je potrebna, kadar pri teh bolnikih poteka zdravljenje cervikalne distonije.

Zdravilo XEOMIN je treba uporabljati previdno:

JAZMP-II/116-10.02.2022

- pri bolnikih z amiotrofično lateralno sklerozo,
- pri bolnikih z drugimi boleznimi, ki povzročajo periferno živčno-mišično disfunkcijo,
- pri izrazito šibkih ali atrofičnih ciljnih mišicah.

Preobčutljivostne reakcije

Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo botulinski nevrotoksin tipa A, so poročali o preobčutljivostnih reakcijah. Če pride do resnih (npr. anafilaktičnih) reakcij in/ali reakcij takojšnje preobčutljivosti, je treba uvesti ustrezno zdravljenje.

Tvorba protiteles

Prepogosti odmerki lahko povečajo tveganje za nastanek protiteles, kar lahko vodi v neuspešnost zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Možnost tvorjenja protiteles se lahko zmanjša z injiciranjem najnižjega učinkovitega odmerka v najdaljših možnih presledkih med injiciranjmi kot je klinično indicirano.

Pediatrična populacija

Pri drugih zdravih z botulinskim toksinom tipa A so bila zelo redko podana spontana poročila o možnem oddaljenem širjenju toksina pri pediatričnih bolnikih, ki so imeli pridružene bolezni, predvsem cerebralno paralizo. V splošnem je v takšnih primerih uporabljeni odmerek presegal odmerke, ki so priporočeni za ta zdravila.

Redko so bila po uporabi zdravil z botulinskim toksinom, vključno z uporabo izven navedenih indikacij (*»off label«* uporabo), na primer v predelu vratu, podana spontana poročila o smrtnih primerih pri otrocih s hudo obliko cerebralne paralize, ki je bila včasih povezana z aspiracijsko pljučnico. To tveganje je še posebej veliko pri pediatričnih bolnikih v slabem splošnem zdravstvenem stanju ali pri bolnikih s hudimi nevrološkimi težavami, disfagijo ali pri bolnikih, ki so nedavno preboleli aspiracijsko pljučnico ali imajo v anamnezi bolezen pljuč.

Specifična opozorila vezana na posamezne indikacije

Blefarospazem in hemifacialni spazem

Da se zmanjša možnost pojava ptoze, se je treba izogibati injiciranju v bližini mišice dvigalke zgornje veke (*levator palpebrae superioris*). Zaradi difuzije botulinskega nevrotoksina tipa A v spodnjo poševno mišico (*m. inferior oblique*) lahko pride do diplopije. Izogibanje medialnim injekcijam v spodnjo veko lahko zmanjša pogostnost tega neželenega učinka.

Zaradi antiholinergičnega učinka botulinskega toksina tipa A je treba zdravilo XEOMIN pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za nastanek ozkokotnega glavkoma, uporabljati previdno.

Z namenom, da se prepreči ektropij, se je treba izogibati injiciranju v območje spodnje veke, vsako okvaro epitelijskega tkiva pa je treba takoj intenzivno zdraviti. Za zdravljenje bodo morda potrebne zaščitne kapljice, mazila, mehke zaščitne kontaktne leče ali zaprtje očesa s povojem ali podobnim sredstvom.

Zmanjšano mežikanje po injiciranju zdravila XEOMIN v krožno mišico lahko povzroči izpostavljenost roženice, stalne okvare epitelijskega tkiva in ulceracijo roženice, zlasti pri bolnikih z okvarami možganskih živcev (obraznega živca). Pri bolnikih s predhodnim kirurškimi posegi na očeh je treba previdno preskusiti kornealno zaznavo.

V mehkih tkivih očesne veke lahko pride do ekhimoze. Takojšnji nežen pritisk na mesto injiciranja lahko zmanjša tveganje za njen pojav.

Spastični tortikolis

Zdravilo XEOMIN je treba injicirati previdno, kadar so mesta injiciranja blizu občutljivih struktur kot so karotidna arterija, pljučni vršički in požiralnik.

Predhodno akinetične bolnike ali bolnike, ki se ne gibajo, je treba opomniti, naj po injiciranju zdravila XEOMIN postopoma pričnejo z aktivnostmi.

Bolnike je treba obvestiti, da injiciranje zdravila XEOMIN pri obravnavanju spastičnega tortikolisa lahko povzroči blago do hudo disfagijo s tveganjem za pojav aspiracije in dispneje. Morda bo potreben zdravniški poseg (npr. v obliki gastrične sonde za hranjenje) (glejte tudi poglavje 4.8). Omejitev odmerka, ki se injicira v mišico obračalko glave, na manj kot 100 enot lahko zmanjša pogostnost disfagije. Bolniki z manjšo maso vratnih mišic ali bolniki, pri katerih je potrebno bilateralno injiciranje v mišico obračalki glave, so izpostavljeni večjemu tveganju. Pojav disfagije se lahko pripiše širjenju farmakološkega učinka zdravila XEOMIN, ki je posledica širjenja nevrotoksina v mišice požiralnika.

Spastičnost zgornjih udov

Zdravilo XEOMIN je treba injicirati previdno, kadar so mesta injiciranja blizu občutljivih struktur kot so karotidna arterija, pljučni vršički in požiralnik.

Predhodno akinetične bolnike ali bolnike, ki se ne gibajo, je treba opomniti, naj po injiciranju zdravila XEOMIN postopoma pričnejo z aktivnostmi.

Zdravilo XEOMIN so kot zdravilo za zdravljenje fokalne spastičnosti raziskovali v povezavi z običajnimi režimi standardne nege in ni namenjeno kot nadomestek teh načinov zdravljenja. Malo verjetno je, da je zdravilo XEOMIN učinkovito za izboljšanje obsega gibanja sklepov, ki jih je prizadela fiksna kontraktura mišice.

Poročali so o novih ali ponovljenih epileptičnih napadih, predvsem pri bolnikih s predispozicijo k takšnim dogodkom. Natančne povezanosti med temi dogodki in injiciranjem botulinskega toksina niso ugotovili.

Kronična sialoreja (odrasli/otroci/mladostniki)

V primeru z zdravili povzročene sialoreje (npr. zaradi aripirazola, klozapina, piridostigmina) je treba pred uporabo zdravila XEOMIN za zdravljenje sialoreje najprej razmisliti o zamenjavi, zmanjšanju odmerka ali celo ukinitvi zdravila, ki jo povzroča.

Varnosti in učinkovitosti zdravila XEOMIN pri bolnikih, ki imajo z zdravili povzročeno sialorejo, niso raziskali.

Če se pri zdravljenju z zdravilom XEOMIN pojavijo »suha usta«, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka.

Priporočljivo je, da bolnik pred pričetkom zdravljenja obišče zobozdravnika. Zobozdravnik naj bo seznanjen z namenom zdravljenja sialoreje z zdravilom XEOMIN, da se bo lahko odločil o primernih ukrepih za preprečevanje kariesa.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Teoretično se lahko učinek botulinskega nevrotoksina okrepi z aminoglikozidnimi antibiotiki ali drugimi zdravili, ki ovirajo živčno-mišični prenos, npr. tubokurarinскими mišičnimi relaksanti.

Pri sočasni uporabi zdravila XEOMIN in aminoglikozidov ali spektinomicina je potrebna posebna previdnost. Periferne mišične relaksante je treba uporabljati previdno in po potrebi zmanjšati začetni odmerek relaksanta ali uporabiti hitro delujoča zdravila, npr. vekuronij ali atrakurij, namesto zdravil z dolgotrajnim učinkom.

Dodatno lahko pri zdravljenju kronične sialoreje obsevanje glave in vratu vključno z žlezami slinavkami in/ali sočasna uporaba antiholinergičnih zdravil (npr. atropin, glikopironij, skopolamin) povečata učinek

botulinskega toksina. Zdravljenje sialoreje z zdravilom XEOMIN v času zdravljenja z obsevanjem ni priporočljivo.

4-aminokinolini lahko zmanjšajo učinek zdravila XEOMIN.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi botulinskega nevrotoksina tipa A pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano. Zdravila XEOMIN se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno in če morebitne koristi opravičijo tveganje.

Dojenje

Ni znano, ali se botulinski nevrotoksin tipa A izloča v materino mleko. Zdravila XEOMIN se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Ni kliničnih podatkov o uporabi botulinskega nevrotoksina tipa A. Ni bilo opaženih neželenih učinkov na plodnost samcev ali samic pri kuncih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo XEOMIN ima blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Bolnike je treba poučiti, da se morajo v primeru, da se pri njih pojavijo oslabeledost (astenija), mišična šibkost, omotica, motnje vida ali povešene veke, izogibati vožnji in drugim potencialno nevarnim opravilom.

4.8 Neželeni učinki

Navadno se neželeni učinki pojavijo v prvem tednu po zdravljenju in so začasni. Neželeni učinki so lahko povezani z učinkovino, postopkom injiciranja ali obojim.

Neželeni učinki, neodvisni od indikacije

Neželeni učinki, povezani s postopkom injiciranja

S postopkom injiciranja so lahko povezani naslednji neželeni učinki: lokalizirana bolečina, vnetje, parestezija, hipoestezija, občutljivost, otekanje, edem, eritem, srbenje, lokalizirana okužba, hematoma, krvavitev in/ali modrice.

Bolečina in/ali strah zaradi injekcije lahko vodijo v vazovagalne odzive, vključno s prehodno simptomatsko hipotenzijo, slabostjo, tinitusom in sinkopo.

Neželeni učinki, povezani z razredom učinkovine botulinski toksin tipa A

Pričakovani farmakološki učinek botulinskega toksina tipa A je lokalizirana mišična šibkost.

Širjenje toksina

Zelo redko so poročali o neželenih učinkih, povezanih z razširjanjem toksina na mesta, oddaljena od mesta injiciranja, ki povzročajo simptome, podobne učinkom botulinskega toksina tipa A (pretirana mišična šibkost, disfagija in aspiracijska pljučnica, včasih s smrtnim izidom) (glejte poglavje 4.4).

Preobčutljivostne reakcije

Redko so poročali o resnih in/ali takojšnjih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilakso, serumsko boleznijo, urtikarijo, edemom mehkih tkiv in dispnejo. O nekaterih od teh reakcij so poročali bodisi po samostojni uporabi običajnega kompleksa botulinskega toksina tipa A bodisi po njegovi uporabi v kombinaciji z drugimi zdravili, za katere je znano, da povzročajo podobne reakcije.

Neželeni učinki na podlagi kliničnih izkušenj

Spodaj so podane informacije o pogostnosti neželenih učinkov za posamezne indikacije, pridobljene na podlagi kliničnih izkušenj. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Blefarospazem

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni živčevja	glavobol, pareza obraza	občasni
Očesne bolezni	ptoza vek	zelo pogosti
	suhe oči, zamegljen vid, motnje vida,	pogosti
	diplopija, povečano solzenje	občasni
Bolezni prebavil	suha usta	pogosti
	disfagija	občasni
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišična šibkost	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina na mestu injiciranja	pogosti
	utrujenost	občasni

Hemifacialni spazem

Pri hemifacialnem spazmu so pričakovani podobni neželeni učinki kot pri blefarospazmu.

Spastični tortikolis

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
<u>Infekcijske in parazitske bolezni</u>	okužbe zgornjih dihal	pogosti
<u>Bolezni živčevja</u>	glavobol, občutek omedlevice, omotičnost	pogosti
	motnje govora	občasni
<u>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</u>	disfonija, dispneja	občasni
Bolezni prebavil	disfagija	zelo pogosti
	suha usta, navzea	pogosti
<u>Bolezni kože in podkožja</u>	hiperhidroza	pogosti
	izpuščaj	občasni
<u>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</u>	bolečina v vratu, mišična šibkost, mialgija, mišični krči, togost mišic in skeleta	pogosti
<u>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</u>	bolečina na mestu injiciranja, astenija	pogosti

Obravnavanje spastičnega tortikolisa lahko povzroči disfagijo različnih stopenj z možnostjo aspiracije, zaradi katere je lahko potreben zdravniški poseg. Disfagija lahko traja dva do tri tedne po injiciranju, v enem primeru pa so poročali o petmesečni disfagiji.

Spastičnost zgornjih udov

Organski sistem	Neželenni učinek	Pogostnost
<u>Bolezni živčevja</u>	glavobol, hipesteziya	občasni
<u>Bolezni prebavil</u>	suha usta	pogosti
	disfagija, navzea	občasni

<u>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</u>	mišična šibkost, bolečina v okončinah, mialgija	občasni
<u>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</u>	astenija	občasni
	bolečina na mestu injiciranja	neznana

Kronična sialoreja (odrasli)

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
<u>Bolezni živčevja</u>	parestezije	pogosti
	motnje govora	občasni
<u>Bolezni prebavil</u>	suha usta, disfagija	pogosti
	spremenjena (bolj gosta) slina, disgevizija	občasni

Poročali so o težkih primerih dlje časa trajajočega pojava suhih ust (> 110 dni), kar bi lahko povzročilo dodatne zaplete kot so gingivitis, disfagija in karies.

Kronična sialoreja (otroci/mladostniki)

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
<u>Bolezni prebavil</u>	disfagija	občasni
	spremenjena (bolj gosta) slina, suha usta, bolečine v ustni votlini, zobni karies	neznana

Izkušnje v obdobju trženja zdravila

Ob uporabi zdravila XEOMIN so po prihodu zdravila na trg z neznanu pogostnostjo in ne glede na posamezne indikacije poročali o naslednjih neželenih učinkih.

Organski sistem	Neželeni učinki
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije, kot so otekanje, edemi (tudi na mestih, oddaljenih od mesta injiciranja), eritem, pruritus, izpuščaj (lokaliziran in generaliziran) in zasoplost
<u>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</u>	mišična atrofija
<u>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</u>	gripi podobni simptomi

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Glede tveganj, povezanih z lokalnim ali oddaljenim širjenjem učinka botulinškega toksina, glejte poglavje 4.4.

Znaki prevelikega odmerjanja:

Povečani odmerki botulinškega nevrotoksina tipa A lahko povzročijo izrazito živčno-mišično paralizo na mestih, ki so oddaljena od mesta injiciranja z različno simptomatiko. Simptomi lahko vključujejo splošno šibkost, ptozo, diplopijo, težave z dihanjem, težave pri govoru, paralizo dihalnih mišic ali težave pri požiranju, ki lahko povzročijo aspiracijsko pljučnico.

Ukrepi pri prevelikem odmerjanju:

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika spremljati glede simptomov izrazite mišične šibkosti ali paralize mišic. Morda bo potrebno simptomatsko zdravljenje. Če pride do paralize dihalnih mišic, bo morda potrebno uvesti umetno ventilacijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi periferno delujoči mišični relaksanti, oznaka ATC: M03AX01

Botulinski nevrotoksin tipa A blokira holinergični prenos na živčno-mišičnih ploščicah, tako da zavira sproščanje acetilholina. Živčni končiči motoričnih ploščic se ne odzivajo na živčne impulze, zato se prepreči izločanje nevrotoksina v motoričnih ploščicah (kemijska denervacija). Prenos impulza se na novo vzpostavi s tvorbo novih živčnih končičev in ponovno vzpostavitvijo povezave z motoričnimi ploščicami.

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja botulinškega nevrotoksina tipa A na holinergične živčne končiče poteka v štirih zaporednih korakih:

- vezava: težka veriga botulinškega nevrotoksina tipa A se izjemno selektivno in z veliko afiniteto veže na receptorje, ki jih najdemo samo na holinergičnih končičih;
- internalizacija: zožitev membrane živčnega končiča in absorpcija toksina v živčni končič (endocitoza);
- translokacija: aminoterminalni segment težke verige nevrotoksina oblikuje poro v membrani vezikla, disulfidna vez je razcepljena, lahka veriga nevrotoksina pa skozi poro potuje v citosol;
- učinek: po sprostitvi lahke verige ta specifično razcepi ciljni protein (SNAP 25), ki je nujen za sproščanje acetilholina.

Do popolnega okrevanja delovanja motorične ploščice/prenosa impulzov po intramuskularnem injiciranju ponavadi pride po 3 do 4 mesecih, ko poženejo novi živčni končiči in se ponovno vzpostavi povezava z motorično ploščico.

Rezultati kliničnih študij

Terapevtska enakovrednost zdravila XEOMIN v primerjavi s primerljivim zdravilom, ki vsebuje kompleks botulinškega toksina tipa A (onabotulinski toksin A, 900 kD), je bila dokazana v dveh primerjalnih študijah faze III z enim samim odmerkom. Ena je bila izvedena pri bolnikih z blefarospazmom (študija MRZ 60201-0003, n=300) in ena pri bolnikih s cervikalno distonijo (študija MRZ 60201-0013, n=463). Rezultati študije kažejo tudi, da imata zdravilo XEOMIN in primerljivo zdravilo, če sta uporabljena v razmerju pretvorbe odmerkov 1:1, pri bolnikih z blefarospazmom ali bolnikih s cervikalno distonijo, podoben profil varnosti in učinkovitosti (glejte poglavje 4.2).

Blefarospazem

Zdravilo XEOMIN so preučevali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani multicentrični študiji faze III na skupno 109 bolnikih z blefarospazmom. Bolniki so imeli klinično diagnozo benignega esencialnega blefarospazma z izhodiščnim rezultatom stopnje prizadetosti v ocenjevalni lestvici po Jankovicu (*Jankovic Rating Scale*, JRS) ≥ 2 in stabilen, zadovoljiv odgovor na predhodna zdravljenja s primerjalnim zdravilom, ki vsebuje učinkovino onabotulinski toksin A.

Bolniki so bili naključno razporejeni (v razmerju 2:1) v skupino, ki je prejela bodisi enkratni odmerek zdravila XEOMIN (n=75) bodisi placebo (n=34) v odmerku podobnem (+/- 10%) zadnjima dvema injiciranima odmerkoma zdravila, ki vsebuje učinkovino onabotulinski toksin A, prejetima pred vključitvijo v študijo. Najvišji v študiji dovoljeni odmerek je bil 50 enot na posamezno oko; srednji odmerek zdravila XEOMIN pa je bil 32 enot na posamezno oko.

Primarno merilo učinkovitosti je bila sprememba stopnje prizadetosti v ocenjevalni lestvici po Jankovicu od izhodiščne vrednosti do 6. tedna po injiciranju v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti (ITT, *intent-to-treat*) manjkajoče vrednosti pa so nadomestili z bolnikovimi zadnjimi opaženimi vrednostmi (prenos zadnjih opaženih vrednosti naprej (»last observation carried forward«)). V ITT populaciji je bila razlika v spremembi rezultata stopnje prizadetosti v ocenjevalni lestvici po Jankovicu (JRS) med skupino, ki je prejela zdravilo XEOMIN in skupino, ki je prejela placebo, -1,0 (95% IZ -1,4; -0,5) točka in je statistično pomembna (p<0,001).

Bolniki so se lahko vključili v nadaljevalno obdobje študije, če so potrebovali nov odmerek. Bolniki so prejeli do 5 odmerkov zdravila XEOMIN, pri čemer je bilo najkrajše obdobje med dvema odmerkoma najmanj 6 tednov (študija je skupaj trajala 48-69 tednov), največji odmerek pa je znašal 50 enot na posamezno oko. Med celotno študijo je bila mediana intervala med injiciranjem pri osebah, ki so bile zdravljene z NT201 10,14 (1. interval) in 12,00 tednov (2. do 5. interval).

V drugi dvojno slepi, s placebom nadzorovani klinični študiji faze III z odprtim nadaljevalnim obdobjem so preučevali učinkovitost zdravila XEOMIN pri skupno 61 bolnikih s klinično diagnozo benignega esencialnega blefarospazma z izhodiščno stopnjo prizadetosti v ocenjevalni lestvici po Jankovicu (*Jankovic Rating Scale*, JRS) ≥ 2 , ki najmanj 12 mesecev pred dajanjem zdravila XEOMIN za zdravljenje blefarospazma niso prejeli zdravila, ki bi vsebovalo botulinski toksin. V glavnem obdobju študije (6-20 tednov) so bili bolniki naključno razporejeni v skupine, v katerih so prejeli enkratni odmerek zdravila XEOMIN v odmerku 12,5 enot na posamezno oko (n=22), v odmerku 25 enot na posamezno oko (n=19) ali placebo (n=20). Bolniki, ki so potrebovali nov odmerek, so lahko nadaljevali zdravljenje v nadaljevalnem obdobju študije in prejeli še en odmerek zdravila XEOMIN.

V glavnem obdobju študije je bilo povprečno obdobje trajanja do drugega odmerka v skupini, ki je prejela placebo 6 tednov, v skupini, ki je prejela odmerek 12,5 enot na posamezno oko 11 tednov in v skupini, ki je prejela odmerek 25 enot na posamezno oko 20 tednov. Povprečna razlika stopnje prizadetosti od izhodišča do 6. tedna v ocenjevalni lestvici po Jankovicu v primerjavi s placebom je bila v skupini, ki je prejela 25 enot zdravila XEOMIN na posamezno oko, -1,2 (-1,9, -0,6) (ANCOVA LS, 95% IZ), kar je statistično značilno. V skupini, ki je prejela odmerek 12,5 enot zdravila XEOMIN na posamezno oko, pa je bila razlika v primerjavi s placebom -0,5 (-1,1, 0,2), kar nistatistično značilno. V obdobju podaljšanja študije so bolniki prejeli injekcijo zdravila XEOMIN (n=39) v povprečnem odmerku okrog 25 enot (razpon: 15-30 enot) na oko, povprečno trajanje obdobja med dvema intervaloma zdravljenja pa je znašalo 19,9 tednov.

Spastični tortikolitis

Zdravilo XEOMIN so preučevali v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanim multicentričnem kliničnem preskušanju faze III na skupno 233 bolnikih s cervikalno distonijo. Bolniki so imeli klinično diagnozo predominantne rotacijske cervikalne distonije z izhodiščnim celokupnim rezultatom lestvice za oceno spastičnega tortikolisa Toronto Western (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)) ≥ 20 . Bolniki so bili naključno razporejeni (v razmerju 1:1:1) v skupino, ki je prejela bodisi zdravilo XEOMIN v enkratnem odmerku 240 enot (n=81) ali v enkratnem odmerku 120 enot (n=78) bodisi placebo (n=74). Število odmerkov in posamezno mesto injiciranja je določil raziskovalec.

Primarna spremenljivka učinkovitosti je bila srednja sprememba LS celokupnega TWSTRS rezultata od izhodiščne vrednosti v 4. tednu po injiciranju v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti (ITT) manjkajoče

vrednosti pa so nadomestili z bolnikovimi izhodiščnimi vrednostmi (*»full statistical model«*). Sprememba v celokupnem TWSRTS rezultatu od izhodišča do 4. tedna je bila v skupinah, ki sta prejeli NT 201, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo značilno večja ($p < 0,001$ v vseh statističnih modelih). Te razlike so bile tudi klinično pomembne: v statističnem modelu tipa *»full statistical model«* npr. -9,0 točk pri odmerku 240 enot v primerjavi s placebom in -7,5 točk pri odmerku 120 enot v primerjavi s placebom.

Bolniki so se lahko vključili v nadaljevalno obdobje študije, če so potrebovali nov odmerek. Bolniki so prejeli do 5 odmerkov zdravila XEOMIN v odmerku 240 enot ali 120 enot, pri čemer je bilo najkrajše obdobje med dvema odmerkoma najmanj 6 tednov (študija je skupaj trajala 48-69 tednov). Na osnovi bolnikove zahteve po zdravljenju je v tej študiji (v dvojno slepi in v odprti podaljšani fazi) povprečno trajanje odziva na zdravljenje po prejetju zdravila Xeomin znašalo 12 tednov (interkvartilni razpon: 9 do 15 tednov). Pri večini ciklov injiciranja (96,3%) je obdobje do začetka zdravljenja znašalo 6 do 22 tednov, v posameznih primerih pa do 28 tednov.

Spastičnost zgornjih udov (pri odraslih)

V ključni študiji (dvojno slepi, s placebom nadzorovani, multicentrični študiji), izvedeni pri bolnikih s spastičnostjo zgornjih udov po možganski kapi, v kateri je bilo 148 bolnikov randomiziranih v skupino z zdravilom XEOMIN ($n=73$) ali v skupino s placebom ($n=75$). Po največ šestkrat ponovljenem zdravljenju v kliničnem preskušanju je kumulativni odmerek povprečno znašal 1333 enot (največ 2395 enot) v obdobju do največ 89 tednov.

Kot je določeno za primarni parameter učinkovitosti (stopnje odziva za oceno fleksorja zapestja po Ashworthovi lestvici v 4. tednu; odziv, ki je opredeljen kot izboljšanje za vsaj eno stopnjo po petstopenjski Ashworthovi lestvici), je bila pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom XEOMIN (stopnja odziva: 68,5 %) 3,97-krat večja možnost, da se bodo odzvali na zdravljenje, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (stopnja odziva 37,3 %; 95 % IZ: 1,90 do 8,30; $p < 0,001$, populacija ITT).

Študija s točno določenim odmerkom ni bila zasnovana za razlikovanje med bolnicami in bolniki, vendar so bile v post-hoc analizi stopnje odziva višje pri bolnicah (89,3 %) kot pri bolnikih (55,6 %), pri čemer je bila statistično značilna razlika opažena samo pri bolnicah. Vendar so bile pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom XEOMIN, v 4. tednu stopnje odziva po Ashworthovi lestvici dosledno višje v vseh zdravljenih skupinah mišic v primerjavi s placebom. Na osnovi bolnikove zahteve po zdravljenju je mediana trajanja učinka v tem ključnem preskušanju, ki mu je sledila odprta podaljšana faza, znašala 14 tednov (interkvartilni razponi: 13 do 17 tednov), pri večini ciklov injiciranja (95,9 %) je čas do ponovnega zdravljenja znašal 12 do 28 tednov.

Stopnje bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje, so bile pri bolnikih v primerjavi z bolnicami podobne v odprtem podaljšanem obdobju ključne študije (v tem obdobju preskušanja je bilo mogoče prilagodljivo odmerjanje), v katero je bilo vključenih 145 bolnikov in izvedenih do 5 ciklov injiciranja, ter v delno slepi raziskavi (št. EudraCT 2006-003036-30), v kateri sta bili ocenjeni učinkovitost in varnost zdravila XEOMIN v dveh različnih razmerjih redčenja pri 192 bolnikih s spastičnostjo zgornjih udov raznolike etiologije.

V drugo dvojno slepo, s placebom nadzorovano klinično preskušanje faze III je bilo vključenih skupno 317 do tedaj s to učinkovino nezdravljenih bolnikov s spastičnostjo zgornjega uda, pri katerih so od kapi pretekli najmanj 3 meseci. V glavnem obdobju (GO) študije so bolniki prejeli fiksni intramuskularni odmerek zdravila Xeomin (400 enot) v definirani primarni ciljni klinični vzorec, in sicer vzorec fleksije komolca, fleksije zapestja ali stisnjene pesti in v druge prizadete mišične skupine ($n=210$). Potrditvena analiza primarnih in spremljajočih spremenljivk učinkovitosti v 4. tednu po injiciranju je pokazala statistično pomembno izboljšanje v stopnji odziva po Ashworthovi lestvici ali spremembi od izhodiščnih rezultatov odziva po Ashworthovi lestvici in v splošni oceni spremembe stanja, ki jo je podal raziskovalec.

296 bolnikov je zaključilo GO študije in sodelovalo v prvem odprtem podaljšanem ciklu (OLEX, Open Label Extension). V podaljšani fazi študije so bolniki prejeli do 3 odmerke zdravila. Vsak OLEX cikel je sestavljalo posamezno injiciranje zdravila (skupni odmerek 400 enot zdravila XEOMIN, enakomerno

porazdeljenih med vse prizadete mišice), ki mu je sledilo 12 tedensko opazovanja. V povprečju je študija trajala 48 tednov.

Zdravljenje mišic ramena so preučevali v odprti študiji faze III, ki je vključevala 155 bolnikov s klinično potrebo po zdravljenju kombinirane spastičnosti zgornjega in spodnjega uda. Klinični protokol je za zdravljenje zgornjega uda dovoljeval odmerke do 600 enot zdravila XEOMIN. Ta študija je pokazala pozitivno razmerje med povečanimi odmerki zdravila XEOMIN in izboljšanjem bolnikovega stanja, kar so ocenjevali po Ashwortovi lestvici in drugih spremenljivkah učinkovitosti, pri čemer niso zanemarili varnosti bolnikov in njihovega prenašanja zdravila XEOMIN.

Spastičnost zgornjih in spodnjih udov zaradi cerebralne paralize (otroci/mladostniki)

Ovrednotenje pri spodnjih udih

V dvojno slepo klinično študijo vzporednih skupin faze III, v kateri so proučevali odgovor na odmerek, je bilo vključenih 311 otrok in mladostnikov (starih 2 do 17 let) z enostransko ali obojestransko spastičnostjo spodnjih udov zaradi cerebralne paralize. Za zdravljenje spastičnosti spodnjih udov so za zdravljenje dveh izbranih kliničnih vzorcev pri spodnjem udu (*pes equinus*, fleksija kolena, addukcija stegna) zdravilo XEOMIN aplicirali v treh skupinah (4 enote/kg telesne mase oz. največ 100 enot, 12 enot/kg telesne mase oz. največ 300 enot ali 16 enot/kg telesne mase oz. največ 400 enot).

V tej študiji je bila skupina, ki je prejela najnižji odmerek, obravnavana kot kontrolna skupina.

Primerjava med skupinama, ki sta prejeli nizek oziroma visok odmerek, ni pokazala nobene statistično pomembne razlike niti v primarnem niti v ko-primarnem opazovanem dogodku. Srednja sprememba LS (SE; 95% IZ) od izhodišča po Ashwortovi lestvici za mišice iztegovalke stopala 4 tedne po injiciranju je bila -0,70 (0,061, 95% IZ: -0,82; -0,58) pri visokem odmerku in -0,66 (0,084, 95% CI: -0,82; -0,50) pri nizkem odmerku s p-vrednostjo 0,650. Izboljšanje mišičnega tonusa se ni odražalo niti v učinku na funkcionalnosti mišice niti v celokupni oceni spremembe, podani s strani raziskovalca (*Investigator's Global Impression of Change*).

Ustreznega odmerjanja zdravila XEOMIN za zdravljenje spastičnosti spodnjih udov pri otrocih in mladostnikih ni mogoče določiti.

V teku štirih ciklov injiciranja v obdobju dvojno slepe študije in tekom dolgotrajne odprte faze zdravljenja niso opazili nepričakovanih neželenih dogodkov.

Ovrednotenje pri zgornjih udih

V drugi dvojno slepi študiji vzporednih skupin faze III, v kateri so proučevali odgovor na odmerek, so 350 otrok in mladostnikov (starih 2 do 17 let) s spastičnostjo zgornjih udov ali kombinacijo spastičnosti zgornjih in spodnjih udov zaradi cerebralne paralize zdravili z zdravilom XEOMIN. Za zdravljenje zgornjega uda (fleksija komolca, fleksija zapestja, stisnjena pest, pronacija podlakti, palec v dlani) ali kombinacije spastičnosti zgornjega in spodnjega uda (*pes equinus*, fleksija kolena, addukcija stegna) so zdravilo XEOMIN v glavnem obdobju študije injicirali kot enkratni odmerek v treh skupinah: 2 do 5 enot/kg telesne mase oz. največ 50 do 125 enot, 6 do 15 enot/kg telesne mase oz. največ 150 do 375 enot ter 8 do 20 enot/kg telesne mase oz. največ 200 do 500 enot. Bolniki so nadaljevali z najvišjim odmerkom v odprti podaljšani fazi študije v treh ciklih zdravljenja.

Statistično značilno razliko med nizkim in visokim odmerkom so v spremembi od izhodišča po Ashwortovi lestvici opazili za mišice iztegovalke komolca ali iztegovalke zapestja v 4. tednu po injiciranju (-0,22 [95% IZ -0,4; -0,04] p=0,017). Izboljšanje mišičnega tonusa se ni odražalo niti v učinku na funkcionalnost mišice niti v celokupni oceni spremembe, podani s strani raziskovalca (*Investigator's Global Impression of Change*). Ustreznega odmerjanja zdravila XEOMIN za zdravljenje spastičnosti zgornjih udov pri pediatričnih bolnikih iz te študije ni mogoče določiti.

V štirih ciklih injiciranja (14± 2 tedna vsak) zdravljenja spastičnosti zgornjih in spodnjih udov z zdravilom XEOMIN niso opazili nepričakovanih dogodkov, ki bi bili povezani z varnostjo zdravila.

Kronična sialoreja (odrasli)

Ključno dvojno slepo, s placebom nadzorovano klinično preskušanje faze III, ki je skupno vključevalo 184 bolnikov, ki so vsaj tri mesece imeli sialorejo zaradi Parkinsonove bolezni, atipičnega parkinsonizma, kapi ali nesreče s poškodbo možganov. V glavnem obdobju (GO) so bolniki prejeli

fiksni skupni intraglandularni odmerek zdravila Xeomin (100 ali 75 enot) ali placebo v parotidno oziroma submandibularno žlezo slinavko v definiranim razmerju odmerkov 3 (parotidna aplikacija):2 (submandibularna aplikacija).

zdravljenje	čas	uSFR (g/min)		GICS (score points)	
		n obs	LS mean (SE)	n obs	LS mean (SE)
placebo	4. teden	36	-0,04 (0,033)	36	0,67 (0,186)
100 enot	4. teden	73	-0,13 (0,026)	74	1,25 (0,144)
100 enot	8. teden	73	-0,13 (0,026)	74	1,30 (0,148)
100 enot	12. teden	73	-0,12 (0,026)	74	1,21 (0,152)
100 enot	16. teden	73	-0,11 (0,027)	74	0,93 (0,152)

uSFR: nestimulirana hitrost izločanja sline (Unstimulated Salivary Flow Rate); GICS: lestvica "Global Impression of Change Scale"
n obs: opazovano število (Number observed); LS: povprečna razlika od izhodiščne vrednosti (Mean difference to baseline); SE: standardna napaka (Standard error)

V 4. tednu po prejemu odmerka so najmanj 1 točko izboljšanja na GICS lestvici opazili pri 73% zdravljenih bolnikov, ki je prejela 100 enot zdravila XEOMIN. V skupini, ki je prejela placebo, je bilo takšnih bolnikov 44 %. Potrditvena analiza obeh ko-primarnih spremenljivk učinkovitosti (uSFR in GICS v 4. tednu po injiciranju) je pokazala statistično značilno izboljšanje v skupini, ki je prejela 100 enot zdravila, v primerjavi s placebom. Izboljšanje in parametri učinkovitosti so se pokazali tudi v 8. in 12. tednu po injiciranju odmerka in so se ohranili do zadnje točke opazovanja v 16. tednu. Ko-primarni spremenljivki učinkovitosti v 4. tednu sta pokazali, da so rezultati ob ultrazvočno vodenem dajanju zdravila boljši kot pri metodi anatomskih točk (uSFR p-vrednost 0,019 v primerjavi z 0,099 in GCIS 0,003 v primerjavi z 0,0171).

173 zdravljenih bolnikov je zaključilo glavno obdobje (GO) in bilo vključenih v podaljšano fazo (PF) študije. PF so sestavljali trije cikli zdravljenja s slepimi odmerki, v vsakem ciklu je bolnik prejel enkratni odmerek (skupno 100 ali 75 enot zdravila XEOMIN v istem razmerju odmerkov kot v GO), ki mu je sledilo 16. tedensko obdobje opazovanja. 151 bolnikov je zaključilo PF študije. Rezultati PF so potrdili ugotovitve GO in pokazali korist nadaljevanja zdravljenja z odmerkom 100 enot zdravila XEOMIN.

Kronična sialoreja (otroci/mladostniki)

V dvojno slepem, s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju faze III je bilo zdravljenih skupno 255 otrok in mladostnikov (starih 2-17 let) s telesno maso (TM) najmanj 12 kg, ki so imeli kronično sialorejo v povezavi z nevrološkimi motnjami in/ali motnjami v intelektualnem razvoju. V glavnem obdobju (GO) je bilo 220 bolnikov, starih 6-17 let, zdravljenih z zdravilom XEOMIN v odvisnosti od telesne mase (TM) v odmerku do 75 enot ali s placebom.

Zdravilo so s pomočjo ultrazvočnega vodenja prejeli intraglandularno v parotidno oziroma submandibularno žlezo slinavko v definiranim razmerju odmerkov 3 (parotidna aplikacija):2 (submandibularna aplikacija).

zdravljenje	čas	uSFR (g/min)		GICS (score points)	
		n obs	LS mean (SE)	n obs	LS mean (SE)
placebo	4. teden	72	-0.07 (0.015)	72	0.63 (0.104)
XEOMIN vezano na telesno maso	4. teden	148	-0.14 (0.012)	148	0.91 (0.075)
	8. teden	146	-0.16 (0.012)	146	0.94 (0.068)
	12. teden	147	-0.16 (0.013)	147	0.87 (0.073)
	16. teden	145	-0.15 (0.013)	146	0.77 (0.070)

uSFR: nestimulirana hitrost izločanja sline (Unstimulated Salivary Flow Rate); GICS: lestvica "Global Impression of Change Scale"
n obs: opazovano število (Number observed); LS: povprečna razlika od izhodiščne vrednosti (Mean difference to baseline); SE: standardna napaka (Standard error)

Potrditvena analiza obeh ko-primarnih spremenljivk učinkovitosti (uSFR in GICS v 4. tednu po injiciranju) je pokazala statistično značilno izboljšanje v skupini, ki je prejela zdravilo XEOMIN v primerjavi s placebom. Pri obeh parametrih učinkovitosti so do konca opazovanega obdobja v 16. tednu opazili statistično značilne razlike med posameznima skupinama.

Vseh 35 otrok v starosti 2-5 let so zdravili z zdravilom XEOMIN glede na njihovo telesno maso. Kontrolnega kraka, v katerem bi bili otroci zdravljeni s placebom, niso uporabili, opazili pa so podobno izboljšanje preučevanih spremenljivk učinkovitosti kot v skupini, stari 6-17 let, ki je bila zdravljena z zdravilom XEOMIN.

247 bolnikov je sodelovalo v nadaljevalnem prvem ciklu odprte podaljšane faze (OLEX, Open-label Extension Period). OLEX so sestavljali trije dodatni cikli, v vsakem je posameznemu zdravljenju sladilo 16-tedensko opazovalno obdobje. Vsi bolniki so prejeli zdravilo XEOMIN po enaki predhodno določeni odmerni shemi in v istem razmerju odmerkov kot v GO. Skupno 222 bolnikov je zaključilo OLEX. Rezultati OLEX faze so potrdili ugotovitve GO in pokazali korist za nadaljevanje zdravljenja. Novih ali nepričakovanih pomislekov glede varnosti zdravila niso odkrili.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom XEOMIN:

- za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju distonije,
- za otroke in dojenčke od 0-24 mesecev za zdravljenje mišične spastičnosti in kronične sialoreje.

Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošne značilnosti učinkovine

Klasičnih študij kinetike in porazdelitve pri botulinskem nevrotoksinu tipa A ni možno opraviti, ker se učinkovina uporablja v tako majhnih količinah (v pikogramih na injiciranje) in se hitro in ireverzibilno veže na holinergične živčne končiče.

Nativni botulinski toksin tipa A je kompleks z veliko molekulsko maso, ki poleg nevrotoksina (150 kD) vsebuje druge netoksične beljakovine, kot so hemaglutinini in nehemaglutinini. V nasprotju z običajnimi zdravili s kompleksom botulinskega toksina tipa A vsebuje zdravilo XEOMIN čisti nevrotoksin (150 kD), ker je brez beljakovin, ki tvorijo komplekse, zato ima nizko vsebnost tujih beljakovin. Prisotnost tujih beljakovin se obravnava kot eden od dejavnikov za neuspešno sekundarno zdravljenje.

Botulinski nevrotoksin tipa A je po intramuskularnem injiciranju podvržen retrogradnem aksonskemu transportu. Vendar retrogradnega transsinaptičnega prehoda aktivnega botulinskega nevrotoksina tipa A v osrednje živčevje pri terapevtskih odmerkih niso opazili.

Nevrotoksin tipa A, vezan na receptorje, se endocitira v živčne končiče, preden doseže ciljni protein (SNAP 25), in se potem intracelularno razgradi. Proste molekule botulinskega nevrotoksina tipa A, ki se ne vežejo na receptorje na presinaptičnih holinergičnih živčnih končičih, se fagocitirajo ali pinocitirajo in razkrojijo kot vsi drugi prosto cirkulirajoči proteini.

Porazdelitev učinkovine pri bolnikih

Študij farmakokinetike zdravila XEOMIN pri človeku niso opravili zaradi zgoraj navedenih vzrokov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na podlagi običajnih študij farmakološke varnosti na srčno-žilnem sistemu in na prebavilih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Ugotovitve pri študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih o sistemski toksičnosti zdravila XEOMIN po intramuskularnem injiciranju na živalih so bile večinoma povezane z njegovim farmakodinamskim delovanjem, torej atonijo, parezo in atrofijo mišice, v katero je bilo zdravilo injicirano.

Podobno se je pri podganah teža submandibularnih žlez slinavk, v katere je bilo zdravilo injicirano, zmanjšala pri vseh odmerkih, pri najvišjem odmerku 40 enot/kg po štirih ponovljenih injekcijah zdravila XEOMIN v 8-tedenskih intervalih so opazili acinarno atrofijo žlez slinavk.

Dokazov o lokalni intoleranci niso opazili. Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja z zdravilom XEOMIN niso pokazale niti neželenih učinkov na plodnost samcev ali samic pri kuncih niti neposrednih učinkov na razvoj zarodka in ploda ali na pre- oziroma postnatalni razvoj pri podganah in/ali kuncih. Vendar je uporaba zdravila XEOMIN v dnevni, tedenski ali dvotedenski presledki v študijah toksičnosti za zarodek pri odmerkih, ki so povzročili upad telesne mase matere, povečala število splavov pri kuncih in povzročila rahlo znižanje telesne mase ploda pri podganah. Pri teh študijah ni možno z gotovostjo domnevati, da je neprekinjena sistemska izpostavljenost mladičev med (neznano) občutljivo fazo organogeneze predpogoj za pojav teratogenih učinkov.

V študijah juvenilne toksičnosti po prenehanju dojenja so pri podganah pri najvišjih preiskovanih odmerkih (30 enot/kg/odm) opazili atrofijo zarodnega epitelija testisov in hipospermijo brez vpliva na plodnost samcev. Ob paritvi samic in samcev pri 14 tednih starosti je bila verjetno zaradi šibkosti udov ali značilno manjše telesne mase sposobnost za parjenje zmanjšana pri samcih, ki so bili izpostavljeni visokim odmerkom. V odsotnosti kakršnega koli učinka na povprečno število rumenih telesc je bila pogostnost izgube ploda pred implantacijo povečana pri odmerku 10 enot/kg/odm in več. Če so te ugotovitve povezane z delovanjem zdravila na samce ali samice, ni bilo mogoče natančno določiti.

Ustrezno so bile glede na klinično zdravljenje meje varnosti pri visokih kliničnih odmerkih v splošnem ozke.

Študij genotoksičnosti ali kancerogenosti z zdravilom XEOMIN niso opravili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

humani albumin
saharoza

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

XEOMIN 50 enot prašek za raztopino za injiciranje: 3 leta
XEOMIN 100 enot prašek za raztopino za injiciranje: 4 leta
XEOMIN 200 enot prašek za raztopino za injiciranje: 3 leta

Rekonstituirana raztopina:

Zdravilo, pripravljeno za uporabo, je kemično in fizikalno stabilno 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Iz mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Pripravljene raztopine se običajno ne sme shranjevati dlje kot 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C, razen če je rekonstitucija potekala v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja zdravila po rekonstituciji glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala (steklo tipa 1) z zamaškom iz bromobutilne gume in varovalnim aluminijastim tesnilom.

XEOMIN 50 enot prašek za raztopino za injiciranje: pakiranje po 1, 2, 3 ali 6 vial, vsaka vsebuje 50 enot zdravila

XEOMIN 100 enot prašek za raztopino za injiciranje: pakiranje po 1, 2, 3, 4 ali 6 vial, vsaka vsebuje 100 enot zdravila;

XEOMIN 200 enot prašek za raztopino za injiciranje: pakiranje po 1, 2, 3, 4 ali 6 vial, vsaka vsebuje 200 enot zdravila.

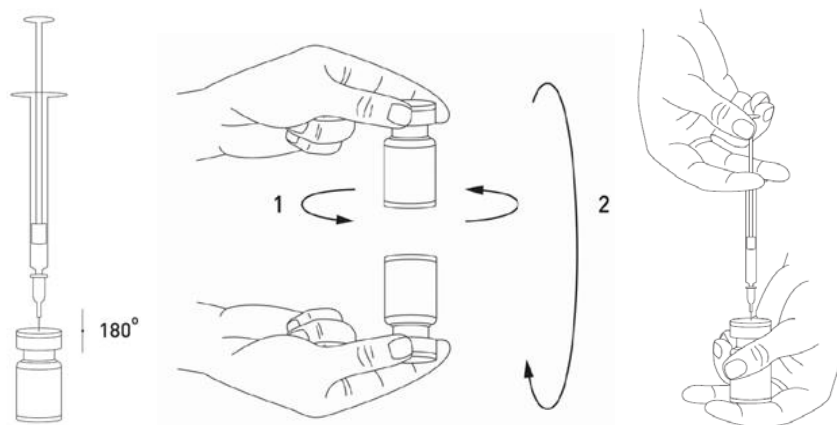
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Rekonstitucija

Pred uporabo je treba zdravilo XEOMIN rekonstituirati z 9 mg/mL (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. Rekonstitucijo in redčenje je treba opraviti v skladu s smernicami dobre klinične prakse, zlasti glede aseptičnosti.

V skladu z dobro prakso je priporočljivo vsebino vial rekonstituirati in pripraviti brizgo na plastificiranih papirnatih brisačah, da se vpije morebitno razlitje. Ustrezno količino raztopine natrijevega klorida (glejte preglednico za redčenje) povlecite v brizgo. Za rekonstitucijo je priporočljiva uporaba kratke igle velikosti 20-27G. Iglo vertikalno vstavite v vialo skozi gumijasti zamašek in vehikel nežno vbrizgajte v vialo, da se izognete tvorbi pene. Če vakuum vehikla ne povleče v vialo, morate vialo zavreči. Brizgo je treba ločiti od viala in zdravilo XEOMIN zmešati z vehiklom z nežnim vrtenjem in obračanjem viala. Raztopine ne smete močno stresati. Če je potrebno lahko igla, ki ste jo uporabili za rekonstitucijo, ostane v viali in potrebno količino raztopine potegnite z novo sterilno brizgo, primerno za injiciranje.



Rekonstituirano zdravilo XEOMIN je bistra, brezbarvna raztopina.

Zdravila XEOMIN ne smete uporabiti, če je rekonstituirana raztopina videti motna ali če vsebuje kosmiče ali delce.

V izogib nenamernemu prevelikemu odmerjanju je treba pozorno izbrati ustrezen volumen vehikla za pripravo posameznega zdravila. Kadar se pri enem postopku injiciranja uporablja več različnih velikosti vial zdravila XEOMIN, je pri rekonstituciji posameznih enot na 0,1 ml potrebno paziti na pravilno količino dodanega vehikla. Potrebne količine vehikla pri zdravilu XEOMIN 50 enot, XEOMIN 100 enot in XEOMIN 200 enot so različne. Vsako brizgo je treba ustrezno označiti.

Možne koncentracije za zdravilo XEOMIN 50, 100 in 200 enot so navedene v naslednji tabeli:

Končni odmerek (v enotah na 0,1 ml)	Količina dodanega vehikla (9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje)		
	viala s 50 enotami	viala s 100 enotami	viala z 200 enotami
20 enot	0,25 ml	0,5 ml	1 ml
10 enot	0,5 ml	1 ml	2 ml
8 enot	0,625 ml	1,25 ml	2,5 ml
5 enot	1 ml	2 ml	4 ml
4 enote	1,25 ml	2,5 ml	5 ml
2,5 enot	2 ml	4 ml	ni smiselno
2 enoti	2,5 ml	5 ml	ni smiselno
1,25 enote	4 ml	ni smiselno	ni smiselno

Vso raztopino za injiciranje, ki je bila shranjena več kot 24 ur, in neuporabljeno raztopino za injiciranje je treba zavreči.

Postopki, ki jih je treba upoštevati za varno odstranjevanje uporabljenih vial, brizg in materiala

Vse neuporabljene vialo ali preostalo raztopino v viali in/ali brizge je treba avtoklavirati. Alternativno lahko preostalo zdravilo XEOMIN inaktivirate z dodajanjem ene od naslednjih raztopin: 70% etanol, 50% izopropanol, 0,1% SDS (anionski detergent), razredčena raztopina natrijevega hidroksida (0,1 N NaOH) ali razredčena raztopina natrijevega hipoklorita (najmanj 0,1% NaOCl).

Po inaktivaciji uporabljenih vial, brizg in materiala ne smete sprazniti, temveč jih je treba zavreči v ustrezne zabojnike v skladu z lokalnimi predpisi.

Priporočila v primeru nezgod pri ravnanju z botulinskim toksinom tipa A

- Morebitno razlito zdravilo morate pobrisati: z absorpcijskim materialom, impregniranim z eno izmed zgoraj navedenih raztopin v primeru praška ali s suhim, absorpcijskim materialom v primeru rekonstituiranega zdravila.
- Kontaminirane površine je treba očistiti z absorpcijskim materialom, impregniranim z eno izmed zgoraj navedenih raztopin, nato pa posušiti.
- Če se viala zlomi, je treba slediti zgornjim navodilom in previdno zbrati kose stekla, pobrisati zdravilo ter se izogibati urezninam.
- Če pride zdravilo v stik s kožo, je treba prizadeto območje sprati z obilico vode.
- Če pride zdravilo v oči, jih je treba temeljito sprati z obilico vode ali raztopino za izpiranje oči.
- Če pride zdravilo v stik z rano, ureznino ali odrgnino, je treba kožo temeljito sprati z obilico vode. Ravnati je treba skladno z ustreznim medicinskim postopkom glede na injicirani odmerek.

Ta navodila za uporabo, ravnanje in odstranjevanje je treba natančno upoštevati.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/14/01679/001-014

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. 6. 2014
Datum zadnjega podaljšanja: 12. 5. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 2. 2022