

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XEOMIN, 100 jednostek LD₅₀, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 100 jednostek* LD₅₀ neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A (150 kD), wolnej od białek kompleksujących**.

*Jedna jednostka odpowiada średniej dawce śmiertelnej (LD₅₀), gdy produkt po rekonstytucji zostanie wstrzyknięty dootrzewnowo myszom w określonych warunkach

** Neurotoksyna botulinowa typu A, oczyszczona z kultur *Clostridium botulinum* (szczep Hall)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Biały proszek

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

XEOMIN jest stosowany do objawowego leczenia kurczu powiek, dystonii szyjnej z przewagą komponenty rotacyjnej (kurczowy kręcz szyi) i poudarowej spastyczności kończyny górnej z objawami zgięcia nadgarstka i zaciśniętej pięści u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Z powodu różnic w oznaczaniu LD₅₀, jednostki produktu XEOMIN są specyficzne tylko dla tego produktu.

Dlatego jednostki dawkowania zalecane dla produktu XEOMIN nie są równoważne z jednostkami dawkowania innych produktów zawierających toksynę botulinową.

Szczegółowe informacje dotyczące badań klinicznych produktu leczniczego XEOMIN w porównaniu z produktem zawierającym konwencjonalny kompleks toksyny botulinowej typu A (900 kD), patrz punkt 5.1.

XEOMIN może być podawany jedynie przez lekarzy z odpowiednimi kwalifikacjami i z dużym doświadczeniem w stosowaniu toksyny botulinowej i przeprowadzaniu wymaganych procedur, np. elektromiografii (EMG).

Po rekonstytucji XEOMIN jest przeznaczony do wstrzykiwań domięśniowych.

Optymalna dawka i liczba miejsc wstrzyknięcia do leczonego mięśnia powinny zostać określone przez lekarza indywidualnie dla każdego pacjenta. Dawkę należy zwiększać stopniowo.

W celu zapoznania się z instrukcjami dotyczącymi sporządzania roztworu/rozcieńczania zawartości fiolek patrz punkt 6.6. Po rekonstytucji roztworu produkt leczniczy XEOMIN powinien zostać zużyty podczas jednej sesji wstrzykiwań i tylko dla jednego pacjenta.

Zmniejszenie lub zwiększenie dawki produktu XEOMIN jest możliwe poprzez podanie jego mniejszej lub większej objętości. Im mniejsza jest wstrzyknięta objętość, tym mniejsze jest

uczucie ucisku i rozproszenie neurotoksyny botulinowej typu A w leczonym mięśniu. Jest to korzystne w przypadku leczenia małych grup mięśniowych, ponieważ zmniejsza działanie produktu na sąsiadujące mięśnie.

Kurcz powiek

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa to 1,25 do 2,5 jednostek (objętość 0,05-0,1 ml) na jedno miejsce wstrzyknięcia. Dawka początkowa nie powinna przekraczać 25 jednostek na jedno oko. W leczeniu kurczu powiek dawka całkowita nie powinna przekraczać 100 jednostek co 12 tygodni.

Rozpoczęcie działania produktu jest obserwowane średnio w ciągu czterech dni po wstrzyknięciu. Działanie produktu utrzymuje się po każdym zastosowaniu zazwyczaj około 3-4 miesiące, może jednak utrzymywać się znacznie dłużej lub krócej. Leczenie można powtarzać w razie potrzeby.

Jeżeli dawka początkowa okaże się niewystarczająca, co zazwyczaj stwierdza się na podstawie utrzymywania się działania produktu nie dłużej niż przez dwa miesiące, można ją zwiększyć maksymalnie dwukrotnie podczas kolejnego podania produktu. Wydaje się jednak, że wstrzykiwanie więcej niż 5,0 jednostek w jedno miejsce nie przynosi dodatkowych korzyści. Z reguły nie uzyskuje się też dodatkowej poprawy powtarzając podawanie produktu częściej niż co trzy miesiące.

Sposób podawania

Po rekonstytucji produkt XEOMIN wstrzykuje się za pomocą odpowiedniej sterylnej igły (np. 27-30 G / 0,30-0,40 mm). Kontrola elektromiograficzna nie jest konieczna. Zalecana objętość do wstrzyknięcia wynosi 0,05 do 0,1 ml.

XEOMIN wstrzykuje się do przyśrodkowej i bocznej części mięśnia okrężnego oka górnej powieki i do bocznej części mięśnia okrężnego oka dolnej powieki. Dodatkowo można wykonać wstrzyknięcia w obrębie brwi, bocznej części mięśnia okrężnego oka i górnej części twarzy, jeśli na skutek skurczu mięśni w tym rejonie dochodzi do zaburzenia widzenia.

Należy unikać wstrzykiwań w pobliżu mięśnia dźwigacza powieki górnej, aby zmniejszyć ryzyko opadania powieki. Przenikanie neurotoksyny botulinowej do mięśnia skośnego dolnego może wywołać podwójne widzenie. Aby zmniejszyć ryzyko tego niepożądanego działania należy unikać wstrzyknięć w przyśrodkową część dolnej powieki.

Kurczowy kręcz szyi

Dawkowanie

Dawka produktu XEOMIN w leczeniu kurczowego kręczu szyi powinna być indywidualnie dobrana dla każdego pacjenta w zależności od ustawienia głowy i szyi, umiejscowienia możliwego bólu, przerostu mięśni, masy ciała i odpowiedzi na leczenie.

Zazwyczaj, w praktyce całkowita podawana dawka nie przekracza 200 jednostek. Dozwolona jest dawka do 300 jednostek. Nie powinno się podawać więcej niż 50 jednostek w jedno miejsce wstrzyknięcia.

Rozpoczęcie działania produktu jest obserwowane średnio w ciągu siedmiu dni po wstrzyknięciu. Działanie produktu utrzymuje się po każdym zastosowaniu zazwyczaj około 3-4 miesiące, może jednak utrzymywać się znacznie dłużej lub krócej. Leczenie można powtórzyć nie wcześniej niż po 10 tygodniach.

Sposób podawania

Używając odpowiedniej sterylnej igły (np. 25-30 G / 0,30-0,50 mm) wykonuje się wstrzyknięcia do powierzchownych mięśni, a do wstrzyknięć do mięśni głębokich używa się igły (np. 22 G / 0,70 mm). Zalecana objętość w miejsce wstrzyknięcia wynosi 0,1 do 0,5 ml.

W leczeniu kurczowego kręczy szyi stosuje się zazwyczaj wstrzyknięcia produktu XEOMIN w mięsień mostkowo-obończykowo-sutkowy, mięsień dźwigacz łopatki, mięsień pochyły, mięsień płatowy głowy i (lub) mięsień czworoboczny. Lista ta nie jest kompletna, ponieważ każdy z mięśni odpowiedzialnych za kontrolę ustawienia głowy może być dotknięty procesem chorobowym i wymagać leczenia. W razie trudności z wyizolowaniem pojedynczych mięśni należy wykonać wstrzyknięcie pod kontrolą badania elektromiograficznego. Masa mięśniowa i stopień przerostu lub zaniku mięśniowego muszą być uwzględnione przy wyborze odpowiedniej dawki produktu.

Wstrzykiwanie produktu XEOMIN w wiele miejsc w obrębie dystonicznych mięśni umożliwia jego bardziej równomierne działanie w różnych obszarach unerwienia i jest korzystne szczególnie w przypadku większych mięśni. Optymalna liczba miejsc wstrzykiwania zależy od wielkości mięśnia, który ma zostać chemicznie odnerwiony.

Nie należy wykonywać obustronnych wstrzyknięć do mięśnia mostkowo-obończykowo-sutkowego, ponieważ wstrzykiwanie obustronne lub podawanie dawek ponad 100 jednostek do tego mięśnia niesie ze sobą zwiększone ryzyko działań niepożądanych, szczególnie zaburzeń połykania.

Poudarowa spastyczność kończyny górnej

Dawkowanie

Dokładną dawkę i liczbę miejsc wstrzyknięcia należy dostosować do danego pacjenta w oparciu o wielkość, liczbę i lokalizację chorobowo zmienionych mięśni, nasilenia spastyczności i obecności miejscowego osłabienia mięśni.

W leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, w trakcie zasadniczego badania klinicznego podano następujące początkowe dawki (w jednostkach):

Postać kliniczna <i>Mięsień</i>	Jednostki
Zgięty nadgarstek	
<i>Mięsień zginacz promieniowy nadgarstka</i>	50
<i>Mięsień zginacz łokciowy nadgarstka</i>	40
Zaciśnięta pięść	
<i>Mięsień zginacz powierzchniowy palców</i>	40
<i>Mięsień zginacz głęboki palców</i>	40
Zgięty łokieć	
<i>Mięsień ramiennie-promieniowy</i>	60
<i>Mięsień dwugłowy</i>	80
<i>Mięsień ramienny</i>	50
Nawrócone przedramię	
<i>Mięsień nawrotny czworoboczny</i>	25
<i>Mięsień nawrotny obły</i>	40
Kciuk w dłoni	
<i>Mięsień zginacz długi kciuka</i>	20
<i>Mięsień przywodziciel kciuka</i>	10
<i>Mięsień zginacz krótki kciuka / Mięsień przeciwstawiacz kciuka</i>	10

W zasadniczym badaniu klinicznym, minimalna i maksymalna dawka wyniosła odpowiednio 170 jednostek i 400 jednostek podczas jednej sesji.

W przypadku leczenia wieloma dawkami produktu, dawkę należy dostosować do potrzeb danego pacjenta. Zalecany zakres dawek na miesiąc został przedstawiony w tabeli poniżej:

Postać kliniczna <i>Mieśień</i>	Jednostki (Zakres)	Liczba miejsc wstrzyknięcia na miesiąc
Zgięty nadgarstek		
<i>Mieśień zginacz promieniowy nadgarstka</i>	25-100	1-2
<i>Mieśień zginacz łokciowy nadgarstka</i>	20-100	1-2
Zaciśnięta pięść		
<i>Mieśień zginacz powierzchniowy palców</i>	40-100	2
<i>Mieśień zginacz głęboki palców</i>	40-100	2
Zgięty łokieć		
<i>Mieśień ramiennie – promieniowy</i>	25-100	1-3
<i>Mieśień dwugłowy</i>	75-200	1-4
<i>Mieśień ramienny</i>	25-100	1-2
Nawrócone przedramię		
<i>Mieśień nawrotny czworoboczny</i>	10-50	1
<i>Mieśień nawrotny obły</i>	25-75	1-2
Kciuk w dłoni		
<i>Mieśień zginacz długi kciuka</i>	10-50	1
<i>Mieśień przywodziciel kciuka</i>	5-30	1
<i>Mieśień zginacz krótki kciuka</i>	5-30	1
<i>Mieśień przeciwstawiacz kciuka</i>		

Całkowita zalecana dawka w czasie jednej sesji leczenia wynosi maksymalnie 400 jednostek.

Pacjenci informowali, że początek działania odczuwali po 4 dniach od podania produktu. Maksymalny wynik – zmniejszenie napięcia mięśni – odczuwali w ciągu 4 tygodni. Zasadniczo skutek leczenia utrzymywał się 12 tygodni. Nie należy wstrzykiwać kolejnej dawki w odstępach krótszych niż 12 tygodni.

Sposób podawania

Po rekonstytucji produkt XEOMIN wstrzykuje się za pomocą odpowiedniej sterylnej igły (np. 26 G / 0,45 mm / 37 mm w przypadku mięśni powierzchniowych i dłuższej igły, np. 22 G / 0,7 mm / 75 mm w przypadku głębszych mięśni).

Lokalizacja chorobowo zmienionych mięśni przy użyciu elektromiografii lub technik stymulacji nerwów może być użyteczna. Wstrzyknięcie produktu XEOMIN w wiele miejsc może umożliwić bardziej jednorodny kontakt produktu z unerwionymi obszarami mięśnia co jest szczególnie korzystne w przypadku wstrzykiwania produktu w większe mięśnie.

Wszystkie wskazania

Jeżeli działanie produktu nie będzie widoczne w ciągu jednego miesiąca od pierwszego wstrzyknięcia, należy podjąć następujące środki:

- kliniczną weryfikację działania neurotoksyny na ostrzyknięty mięsień: np. badanie elektromiograficzne w wyspecjalizowanej jednostce,
- analizę przyczyny klinicznej oporności na leczenie, np. niewystarczające wyizolowanie mięśnia, do którego wstrzyknięto produkt, zbyt mała dawka produktu, zła technika

- ocenę, czy wybór leczenia neurotoksyną botulinową typu A był właściwy w danym przypadku,
- jeżeli w trakcie początkowego leczenia nie pojawiły się działania niepożądane produktu, można przeprowadzić dodatkową serię wstrzyknień pod następującymi warunkami: 1) dobranie dawki produktu na podstawie analizy braku odpowiedzi klinicznej na ostatnie podanie produktu, 2) podanie produktu pod kontrolą badania EMG, 3) zalecany minimalny odstęp pomiędzy pierwszym i powtórным podaniem produktu nie został przekroczony.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego XEOMIN u dzieci w wieku 0-17 lat. XEOMIN nie jest zalecany w tej grupie wiekowej, dopóki dodatkowe dane nie będą dostępne.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną - neurotoksynę botulinową typu A lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Uogólnione zaburzenia czynności mięśniowej (np. myasthenia gravis, zespół Lamberta-Eatona). Obecność stanu zapalnego w miejscu planowanego wstrzyknięcia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania niepożądane związane z rozległością rozprzestrzeniania się toksyny botulinowej z miejsca podania (patrz punkt 4.8), czasami skutkowały śmiercią, co w niektórych przypadkach było powiązane z dysfagią, zapaleniem płuc i (lub) znaczącym osłabieniem.

Pacjenci leczeni dawkami terapeutycznymi mogą doświadczać nadmiernego osłabienia mięśni. Pacjenci z chorobami neurologicznymi, w tym z trudnościami z przełykaniem, są w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia tych działań niepożądanych. Produkt zawierający toksynę botulinową powinien być stosowany u tych pacjentów pod nadzorem specjalisty i tylko wtedy, gdy korzyść z jego stosowania przewyższa ryzyko. Pacjenci z zaburzeniami połykania i zachłyśnięciami w wywiadzie powinni być traktowani ze szczególną ostrożnością.

Pacjenci lub ich opiekunowie powinni być pouczeni o konieczności wezwania pogotowia, w przypadku pojawienia się zaburzeń przełykania, mowy lub oddychania.

Po wstrzyknięciu produktu w inne miejsca niż mięśnie szyi odnotowano także zaburzenia połykania (patrz punkt 4.4 „kurczowy kręcz szyi”).

Reakcja anafilaktyczna po wstrzyknięciu neurotoksyny botulinowej typu A może pojawić się rzadko (patrz punkt 4.8). Adrenalina i inne środki stosowane w leczeniu wstrząsu anafilaktycznego powinny być dostępne.

Przed zastosowaniem produktu XEOMIN lekarz musi zapoznać się z anatomią pacjenta i ze zmianami w jego anatomii powstałymi na skutek wcześniejszych zabiegów chirurgicznych. Szczególną ostrożność należy zachować podczas wstrzykiwania w miejsca znajdujące się w pobliżu wrażliwych struktur, takich jak tętnica szyjna czy szczyty płuc.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu XEOMIN:

- jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek zaburzenia układu krzepnięcia,
- jeśli pacjent przyjmuje leki przeciwzakrzepowe,
- jeśli u pacjenta występuje stwardnienie boczne zanikowe lub inne choroby wywołujące zaburzenie czynności nerwowo-mięśniowej,

- gdy mięśnie, do których ma zostać wstrzyknięty produkt leczniczy, znajdują się w stanie wyraźnego osłabienia lub zaniku.

Nie należy przekraczać zalecanej dawki jednorazowej produktu XEOMIN i skracać odstępów pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami.

Działanie terapeutyczne neurotoksyny botulinowej typu A może się zwiększać lub zmniejszać po kolejnych wstrzyknięciach. Możliwe przyczyny zmian skutków klinicznych to różne techniki sporządzania roztworu, zastosowane odstępy między wstrzyknięciami, ostrzykiwane mięśnie i zmieniająca się w nieznacznym stopniu aktywność neurotoksyny wynikająca z zastosowanej procedury testowania biologicznego lub oporność na leczenie powstała w jego trakcie.

Zbyt częste stosowanie toksyny botulinowej może skutkować powstawaniem przeciwciał, które mogą prowadzić do wytworzenia się oporności na leczenie (patrz punkt 4.2).

Należy uwzględnić, iż u uprzednio leczonych pacjentów może wystąpić oporność na leczenie toksyną botulinową. W przypadku niepowodzenia leczenia po podaniu pierwszej dawki dotychczas nieleczonemu pacjentowi należy uznać go za pierwotnie opornego na leczenie neurotoksyną botulinową.

Nie zbadano do tej pory, czy wtórna oporność z powodu pojawienia się przeciwciał pojawia się rzadziej podczas terapii produktem XEOMIN, czy podczas terapii przy zastosowaniu preparatów zawierających kompleks toksyny botulinowej typu A. W przypadkach braku odpowiedzi na leczenie powinno się rozważyć zastosowanie innych terapii.

Pacjenci uprzednio nieaktywni lub prowadzący siedzący tryb życia powinni być nakłaniani do stopniowego zwiększania swojej aktywności po wstrzyknięciu produktu XEOMIN.

XEOMIN zawiera albuminę pochodzącą z ludzkiej krwi. Standardowe środki stosowane w celu zapobiegania zakażeniom w wyniku stosowania produktów leczniczych wytwarzanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują staranną selekcję dawców, testowanie każdej pobranej próbki krwi lub osocza od dawcy na obecność swoistych znaczników zakażenia i stosowanie skutecznych procedur inaktywacji/usuwania wirusów w procesie produkcyjnym. Pomimo to nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych poprzez stosowanie leków wytworzonych z ludzkiej krwi lub osocza. Dotyczy to również nieznanymi lub odkrywanych wirusów oraz innych czynników chorobotwórczych. Nie są znane przypadki przeniesienia wirusów poprzez albuminę otrzymaną w zatwierdzonych procesach produkcji, wyszczególnionych w Farmakopei Europejskiej.

Kurcz powiek

Z powodu działania przeciwocholinergicznego neurotoksyny botulinowej typu A powinna być ona stosowana ostrożnie u pacjentów obciążonych ryzykiem rozwoju jaskry z zamkniętym kątem przesączania.

Aby zapobiec wywinięciu brzegów powieki, należy unikać wstrzyknięć w dolną powiekę, a wszelkie ubytki nabłonka muszą być intensywnie leczone. Konieczne może być stosowanie ochronnych kropli do oczu, maści, miękkich terapeutycznych soczewek kontaktowych lub przykrycie oka opatrunkiem itp.

Zmniejszona częstotliwość mrugania po wstrzyknięciu produktu XEOMIN do mięśnia okrężnego oka może prowadzić do narażenia rogówki na działanie czynników zewnętrznych, utrzymujących się ubytków nabłonka i owrzodzenia rogówki, szczególnie u pacjentów z chorobami nerwu VII (twarzowego). U pacjentów po wcześniejszych operacjach oka należy przeprowadzić staranne badanie czucia rogówki.

Drobne wybroczyny krwawe powstają łatwo w miękkich tkankach powieki. Delikatny ucisk

w miejscu wstrzyknięcia bezpośrednio po jego wykonaniu może zmniejszyć ryzyko ich powstania.

Kurczowy kręcz szyi

Pacjenci muszą zostać poinformowani, że wstrzyknięcia produktu XEOMIN w leczeniu kurczowego kręczu szyi mogą spowodować od niewielkich do ciężkich zaburzeń połykania z ryzykiem zachłyśnięcia się oraz duszności. Konieczna może okazać się interwencja lekarza (np. założenie sondy do żołądka) (patrz też punkt 4.8). Zaburzenia połykania mogą trwać do dwóch, trzech tygodni po wstrzyknięciu, ale opisano ich utrzymywanie się do pięciu miesięcy w jednym przypadku. Ograniczenie dawki wstrzykniętej do mięśnia mostkowo-obojęzyczkowo-sutkowego do mniej niż 100 jednostek może zmniejszyć częstość występowania zaburzeń połykania. Pacjenci z mniejszą masą mięśniową szyi lub pacjenci wymagający obustronnych wstrzyknięć do mięśnia mostkowo-obojęzyczkowo-sutkowego są w grupie podwyższonego ryzyka. Występowanie zaburzeń połykania jest związane z zasięgiem działania farmakologicznego produktu XEOMIN i wynika z rozprzestrzeniania się neurotoksyny do mięśni przełyku.

Poudarowa spastyczność kończyny górnej

Produkt XEOMIN w leczeniu ogniskowej spastyczności był badany w skojarzeniu ze stosowanym standardowym schematem leczenia. Produkt ten nie zastępuje standardowych metod leczenia.

Istnieje niewielkie prawdopodobieństwo skuteczności produktu XEOMIN w poprawianiu zakresu ruchu w stawie dotkniętym przez ustalony przykurcz.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzano badań dotyczących interakcji.

Teoretycznie działanie neurotoksyny botulinowej typu A może zostać spotęgowane przez antybiotyki aminoglikozydowe lub inne produkty lecznicze, które wpływają na przewodzenie nerwowo-mięśniowe, np. leki zwiotczające mięśnie z grupy tubokuraryn.

Z tego względu skojarzone stosowanie produktu XEOMIN i aminoglikozydów lub spektynomycyny wymaga szczególnej ostrożności. Obwodowo działające leki zwiotczające mięśnie powinny być stosowane ostrożnie, w razie potrzeby należy zmniejszyć ich początkową dawkę lub zastosować substancję o pośrednim czasie działania, jak wekuronium lub atrakurium, zamiast dłużej działających leków.

Leki z grupy 4-aminochinolin mogą osłabić działanie produktu XEOMIN.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania neurotoksyny botulinowej typu A u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Produktu XEOMIN nie wolno stosować w okresie ciąży jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne i jeśli oczekiwana korzyść nie przewyższa możliwego ryzyka.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy neurotoksyna botulinowa typu A jest wydzielana z mlekiem kobiet. Dlatego nie poleca się stosowania produktu XEOMIN u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania neurotoksyny botulinowej typu A.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano niekorzystnego działania na płodność mężczyzn lub kobiet (patrz punkt 5.3)

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn

XEOMIN wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

XEOMIN może powodować zmęczenie, osłabienie mięśni, zawroty głowy i zaburzenia widzenia, które mogą czasowo upośledzać zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn może być ograniczona z powodu charakteru leczonej choroby. Ze względu na utajony początek, niektóre działania terapeutyczne i (lub) niepożądane produktu XEOMIN mogą również wpływać na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Dlatego pacjenci powinni unikać tych czynności, aż do odzyskania pełnej sprawności.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane mogą być wynikiem nieprecyzyjnego wstrzyknięcia neurotoksyny botulinowej typu A, co powoduje przemijające porażenie położonych w pobliżu grup mięśniowych. Duże dawki produktu mogą wywołać porażenie mięśni odległych od miejsca wstrzyknięcia. Działania niepożądane obserwowane są zazwyczaj w pierwszym tygodniu po leczeniu i mają przemijający charakter. Mogą one być ograniczone do okolicy wokół miejsca wstrzyknięcia (np. ból, tkliwość uciskowa i krwawienie w miejscu wstrzyknięcia).

W związku z samym wstrzyknięciem można się spodziewać typowych objawów, takich jak miejscowy ból, odczyn zapalny, parestezja, niedoczulica, tkliwość uciskowa, obrzęk, rumień, miejscowe krwawienie i (lub) siniaczenie.

Ból i/lub niepokój związany z ukłuciem może prowadzić do reakcji związanych z wpływem nerwu błędnego na naczynia, w tym przejściowe objawowe niedociśnienie oraz omdlenie.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Poniżej podano częstość działań niepożądanych dla poszczególnych wskazań na podstawie doświadczenia klinicznego. Kategorie częstości zostały zdefiniowane następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Kurcz powiek

Opisane zostały następujące działania niepożądane podczas stosowania produktu XEOMIN:

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: parestezje, ból głowy

Zaburzenia oka

Często: opadanie powieki, zespół suchego oka

Niezbyt często: zapalenie spojówek

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: uczucie suchości w jamie ustnej

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka skórna

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Niezbyt często: zmniejszenie siły mięśniowej

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Niezbyt często: możliwość wystąpienia urazu

Kurczowy kręcz szyi

Opisane zostały następujące działania niepożądane podczas stosowania produktu XEOMIN:

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: ból głowy, drżenie

Zaburzenia oka

Niezbyt często: ból oka

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: dysfonia

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaburzenia połykania

Niezbyt często: biegunka, uczucie suchości w jamie ustnej, wymioty, zapalenie okrężnicy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka skórna, rumień, świąd, nadmierna potliwość

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Często: zmniejszenie siły mięśniowej, ból pleców

Niezbyt często: ból kostny, ból mięśni

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: osłabienie, stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia, tkliwość uciskowa w miejscu wstrzyknięcia

Leczenie kurczowego kręczy szyi może spowodować zaburzenia połykania o różnym stopniu ciężkości z ryzykiem zachłyśnięcia się, które mogą wymagać interwencji lekarza. Zaburzenia połykania mogą utrzymywać się przez dwa do trzech tygodni po wstrzyknięciu, ale opisano przypadek utrzymywania się zaburzeń połykania przez pięć miesięcy. Występowanie takich zaburzeń wydaje się być zależne od dawki produktu. W badaniach klinicznych nad kompleksem toksyny botulinowej typu A opisano mniejszą częstość występowania dysfagii, gdy zastosowana jednorazowo dawka całkowita nie przekraczała 200 jednostek podczas jednej sesji.

Poudarowa spastyczność kończyny górnej

Opisane zostały następujące reakcje niepożądane podczas stosowania produktu XEOMIN:

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: upośledzenie czucia, ból głowy, niedoczulica

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: krwiał

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: utrudnienie/zaburzenia połykania, nudności, uczucie suchości w jamie

ustnej

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: rumień

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Często: osłabienie mięśni

Niezbyt często: ból w kończynie, obrzęk stawów, ból mięśni

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: ból w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu wstrzyknięcia

Niezbyt często: uczucie gorąca, osłabienie, obrzęk obwodowy

Niektóre z tych działań niepożądanych mogą być związane z chorobą podstawową.

Działania niepożądane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Od czasu wprowadzenia produktu do obrotu odnotowano objawy grypopodobne i reakcje nadwrażliwości, takie jak obrzmienie, obrzęk (również poza miejscem wstrzyknięcia), rumień, świąd, wysypka (lokalna i uogólniona) i duszność.

Informacje ogólne

Poniższe dodatkowe informacje oparte są na publikacjach dotyczących konwencjonalnych produktów zawierających kompleks toksyny botulinowej typu A.

Bardzo rzadko donoszono o działaniach niepożądanych występujących w związku z zasięgiem rozprzestrzeniania się toksyny z miejsca podania (nadmierne osłabienie mięśni, zaburzenia połykania i zapalenie płuc wskutek zachłyśnięcia się ze skutkiem śmiertelnym w niektórych przypadkach) (patrz punkt 4.4).

Po wstrzyknięciu produktu w inne miejsca niż mięśnie szyi odnotowano przypadki zaburzenia połykania.

Inne znane działania niepożądane po zastosowaniu produktu zawierającego konwencjonalny kompleks toksyny botulinowej typu A to: zaburzenia mowy, ból brzucha, nadmierne pocenie się, brak łaknienia, niedosłuch, szum w uszach, radikulopatia.

Znane są rzadkie przypadki działań niepożądanych dotyczących układu krążenia, takich jak arytmia i zawał serca, niektóre ze skutkami śmiertelnymi w następstwie leczenia toksyną botulinową. Nie wyjaśniono, czy przyczyną tych zgonów było stosowanie toksyny botulinowej lub czy były one wywołane przez istniejącą wcześniej chorobę układu krążenia. Ciężkie i (lub) nagłe reakcje nadwrażliwości występują rzadko, w tym wstrząs anafilaktyczny, choroba posurowicza, pokrzywka, obrzęk tkanek miękkich i duszność. Niektóre z tych reakcji odnotowano po zastosowaniu produktu zawierającego konwencjonalny kompleks toksyny botulinowej typu A jak i w połączeniu z innymi czynnikami, które mogą wywołać podobne reakcje.

Opisano przypadek wystąpienia neuropatii obwodowej u mężczyzny, któremu z powodu kurczu szyi i pleców z ciężkimi dolegliwościami bólowymi cztery razy w ciągu 11 tygodni podano konwencjonalny produkt zawierający kompleks toksyny botulinowej typu A.

Jaskra z zamkniętym kątem przesączania występuje bardzo rzadko po zastosowaniu produktu zawierającego konwencjonalny kompleks toksyny botulinowej typu A w przypadku kurczu powiek.

Opisano nowe przypadki zachorowań oraz nawracające napady padaczkowe u pacjentów predysponowanych. Dokładny związek tych przypadków ze wstrzyknięciem toksyny botulinowej nie został ustalony.

U kobiety leczonej z powodu dystonii szyjnej dwa dni po wstrzyknięciu konwencjonalnego produktu zawierającego kompleks toksyny botulinowej typu A wystąpiło porażenie splotu barkowego, które ustąpiło po pięciu miesiącach.

Opisano wystąpienie rumienia wielopostaciowego, pokrzywki, wysypki zbliżonej do występującej w łuszczycy, świądu i reakcji alergicznych w czasie stosowania konwencjonalnych produktów zawierających kompleks toksyny botulinowej typu A, ale ich związek przyczynowy z podawanym lekiem nie został wyjaśniony.

Po wstrzyknięciu konwencjonalnego kompleksu toksyny botulinowej typu A zaobserwowano w badaniu EMG wzmożoną aktywność elektrofizjologiczną niektórych odległych mięśni, której nie towarzyszyło zmniejszenie siły mięśniowej ani inne zaburzenia elektrofizjologiczne.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania:

Zwiększona dawka neurotoksyny botulinowej typu A może wywołać wyraźne porażenie nerwowo-mięśniowe poza miejscem wstrzyknięcia. Objawy przedawkowania nie występują bezpośrednio po wstrzyknięciu i mogą obejmować ogólne osłabienie, opadanie powieki, podwójne widzenie, zaburzenia połykania i mowy lub porażenie mięśni oddechowych wywołujące zapalenie płuc wskutek zachłyśnięcia się.

Postępowanie w przypadkach przedawkowania:

W przypadku objawów przedawkowania pacjent powinien pozostać przez kilka dni pod opieką lekarską. Jeżeli wystąpią objawy intoksykacji, konieczna będzie hospitalizacja i zastosowanie ogólnych środków wspomagających. Jeśli pojawi się porażenie mięśni oddechowych, konieczna będzie intubacja i wspomaganie oddychania do czasu powrotu ich funkcji.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki zmiotczające mięśnie działające obwodowo,
kod ATC: M03AX01

Neurotoksyna botulinowa typu A blokuje przewodzenie cholinergiczne w obrębie połączenia nerwowo-mięśniowego przez hamowanie uwalniania acetylocholiny. Zakończenia nerwowe płytek nerwowo-mięśniowych przestają reagować na bodźce nerwowe, co powoduje brak wydzielania neuroprzekaźnika (odnerwienie chemiczne). Przywrócenie przewodzenia bodźców następuje poprzez tworzenie nowych zakończeń nerwowych i płytek ruchowych.

Mechanizm działania

Mechanizm działania neurotoksyny botulinowej typu A na cholinergiczne zakończenia nerwowe można opisać jako proces składający się z czterech kolejnych etapów:

- **Wiązanie:** Łańcuch ciężki neurotoksyny botulinowej typu A wiąże się w sposób wybiórczy i z wysokim powinowactwem z receptorami występującymi tylko na zakończeniach cholinergicznym.

- Internalizacja: Skurcz błony komórkowej zakończenia nerwowego i wchłonięcie toksyny do zakończenia nerwowego (endocytoza).
- Translokacja: Koniec aminowy łańcucha ciężkiego neurotoksyny tworzy por w błonie pęcherzyka, wiązanie dwusiarczkowe ulega rozszczepieniu i łańcuch lekki neurotoksyny przechodzi przez por do cytozolu.
- Działanie: Po uwolnieniu, lekki łańcuch z wysoką swoistością, rozszczepia docelowe białko (SNAP 25), które odgrywa kluczową rolę w uwalnianiu acetylocholino.

Pełna odbudowa czynności płytki nerwowo-mięśniowej / przewodzenia bodźców następuje zwykle w ciągu 3- 4 miesięcy po wstrzyknięciu, na skutek rozrostu zakończeń nerwowych i ponownego połączenia z płytką ruchową.

Wyniki badań klinicznych

W przeprowadzanych dwóch porównawczych badaniach III fazy z zastosowaniem pojedynczej dawki, jednym z udziałem pacjentów z kurczem powiek (badanie MRZ 60201-0003, n=300) oraz jednym z udziałem pacjentów z kurczowym kręcem szyi (badanie MRZ 60201-0013, n=463), nie wykazano różnic między skutecznością produktu leczniczego XEOMIN a porównawczym produktem, zawierającym konwencjonalny kompleks toksyny botulinowej typu A - onabotulinumtoxinA (900 kD). Wyniki badań dowodzą również, że produkt leczniczy XEOMIN oraz porównawczy produkt zawierający konwencjonalny kompleks toksyny botulinowej typu A, wykazują podobny profil skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z kurczem powiek lub kurczowym kręcem szyi przy zastosowaniu współczynnika konwersji dawki 1:1 (patrz punkt 4.2).

W zasadniczym badaniu (prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, wielośrodowym, numer EudraCT 2005-003951-11) przeprowadzonym z udziałem pacjentów ze spastycznością poudarową kończyny górnej, 148 pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej produkt XEOMIN (N=73) lub placebo (N=75), zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania w leczeniu początkowym, przedstawionymi w punkcie 4.2 ChPL. Skumulowana dawka po sześciokrotnie powtórzonym leczeniu w badaniu klinicznym wyniosła średnio 1333 jednostki (maksymalnie 2395 jednostek) w okresie do 89 tygodni.

Jak stwierdzono dla pierwszorzędowego parametru do oceny skuteczności (odsetek pacjentów reagujących na leczenie dla osób ze zgięciem nadgarstka, według skali Ashwortha w 4 tygodniu, reakcję na leczenie definiowano jako poprawę o co najmniej 1 punkt w 5 punktowej skali Ashwortha), pacjenci leczeni XEOMIN (odsetek pacjentów reagujących na leczenie: 68,5%) mieli 3,97-krotnie większą szansę na uzyskanie reakcji na leczenie niż pacjenci otrzymujący placebo (odsetek pacjentów reagujących na leczenie: 37,3%; 95% przedział ufności: 1,90 do 8,30; $p < 0,001$, populacja ITT).

To badanie ze stałą dawką produktu nie było zaprojektowane do różnicowania między kobietami a mężczyznami, ale w przeprowadzonej post hoc analizie, odsetek osób reagujących na leczenie był wyższy wśród kobiet (89,3%) niż wśród mężczyzn (55,6%), przy czym różnica była statystycznie istotna tylko dla kobiet. Natomiast u pacjentów płci męskiej, odsetek pacjentów reagujących na leczenie po 4 tygodniach, według skali Ashwortha, w grupie otrzymującej XEOMIN był konsekwentnie większy we wszystkich leczonych grupach mięśni, w porównaniu z placebo.

Odsetek osób reagujących na leczenie był podobny wśród mężczyzn i kobiet w okresie przedłużonym zasadniczego badania, prowadzonym metodą otwartej próby (w tym okresie dozwolona była modyfikacja dawki produktu), do którego włączono 145 pacjentów, i w ramach którego stosowano maksymalnie 5 cykli wstrzyknięć, oraz w badaniu, w którym obserwatorzy nie znali przydziału pacjentów do grupy leczniczej (numer EudraCT 2006-003036-30), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo produktu XEOMIN w dwóch różnych rozcieńczeniach, u 192 pacjentów ze spastycznością kończyny górnej o różnej etiologii.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólna charakterystyka substancji czynnej:

Nie jest możliwe przeprowadzenie klasycznych badań kinetyki i dystrybucji neurotoksyny botulinowej typu A, ponieważ substancja czynna podawana jest w bardzo małych ilościach (pikogramy na iniekcję) i wiąże się bardzo szybko i nieodwracalnie z cholinergicznymi zakończeniami nerwowymi.

Naturalna toksyna botulinowa to kompleks o dużej masie cząsteczkowej, zawierający oprócz samej neurotoksyny (150 kD) inne bakteryjne nietoksyczne białka, takie jak hemaglutyniny i niehemaglutyniny. W przeciwieństwie do konwencjonalnych produktów zawierających kompleks toksyny botulinowej typu A, produkt XEOMIN zawiera czystą neurotoksynę (150 kD) wolną od białek kompleksujących i ma zatem niską zawartość obcego białka. Zawartość obcego białka jest brana pod uwagę jako jeden z drugorzędnych czynników niepowodzenia terapii.

Jak wiele innych białek tej wielkości, neurotoksyna botulinowa typu A podlega wstecznemu transportowi aksonalnemu po wstrzyknięciu domięśniowym. Wsteczne przesygnaptyczne przedostawanie się aktywnej neurotoksyny botulinowej typu A do centralnego układu nerwowego nie zostało jednak zaobserwowane.

Związana z receptorem neurotoksyna botulinowa typu A podlega endocytozie do zakończenia nerwowego, gdzie osiąga białko docelowe (SNAP 25) i ewentualnie ulega rozkładowi wewnątrzkomórkowemu. Wolno krążące we krwi cząsteczki neurotoksyny botulinowej typu A, które nie związały się z receptorami przedsynaptycznych cholinergicznymi zakończeń nerwowych, podlegają fagocytozie lub pinocytozie i zostają rozłożone jak inne niezwiązane białka krążące we krwi.

Dystrybucja substancji czynnej u pacjenta:

Badania farmakokinetyki produktu XEOMIN u ludzi nie zostały przeprowadzone z wymienionych powyżej powodów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wskazują, że w oparciu o konwencjonalne badania farmakologii bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego, produkt nie wiąże się z żadnym szczególnym niebezpieczeństwem dla ludzi.

Obserwacje uzyskane w badaniach toksyczności po podaniu wielu dawek produktu XEOMIN, były głównie związane z jego farmakodynamicznym działaniem.

Nie obserwowano żadnych cech miejscowego braku tolerancji. Przeprowadzone na królikach badania toksyczności reprodukcyjnej produktu XEOMIN nie wykazały żadnych działań niepożądanych w zakresie płodności samców ani samic, ani bezpośredniego wpływu na rozwój zarodka i płodu. Natomiast w badaniach dotyczących toksyczności u płodu podawanie produktu XEOMIN, w odstępach tygodniowych do dwutygodniowych w dawkach powodujących objawy toksyczności u samic, zwiększało liczbę poronień u królików. Nie można z pewnością stwierdzić wywołania działania teratogennego poprzez ciągłą ekspozycję układową na samice podczas (nieznanej) wrażliwej fazy organogenezy.

Nie przeprowadzono badań dotyczących mutagenności, działania rakotwórczego lub wpływu na rozwój w okresie przed- i pourodzeniowym z produktem XEOMIN.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Albumina ludzka
Sacharoza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka:

4 lata

Roztwór po rekonstytucji:

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną roztworu przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed ponownym użyciem odpowiada użytkownik a czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C pod warunkiem, że rekonstytucja odbyła się w kontrolowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieotwarta fiolka:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

100 jednostek LD₅₀ neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A w fiolce (szkło typu 1) z korkiem gumowym (guma bromobutyłowa) i zabezpieczonej wieczkiem (aluminiowym).

Wielkości opakowań po 1, 2, 3, 4 lub 6 fiolek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań mogą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór produktu XEOMIN sporządza się przed podaniem za pomocą 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Sporządzenie i rozcieńczanie roztworu należy przeprowadzać zgodnie z zasadami dobrej praktyki lekarskiej, w szczególności odnośnie aseptyki.

Zaleca się sporządzanie roztworu i przygotowanie strzykawki nad ręcznikiem papierowym powleczonym folią na wypadek rozlania roztworu. Do strzykawki nabrać odpowiednią ilość rozpuszczalnika (patrz tabela rozcieńczania). Odsłoniętą część gumowego korka fiolki oczyścić 70% roztworem alkoholu przed wkluciem igły. Rozpuszczalnik powoli wstrzyknąć do fiolki.

Zniszczyć fiolkę, jeżeli nie nastąpi wciągnięcie rozcieńczalnika do fiolki pod wpływem próżni. Rozpuszczony produkt XEOMIN jest klarownym, bezbarwnym roztworem bez cząstek stałych.

Nie stosować produktu XEOMIN, jeśli przygotowany roztwór (sporządzony jak wyżej) ma mętny wygląd lub zawiera kłaczkę lub osad.

Możliwe rozcieńczenia znajdują się w poniższej tabeli:

Dodany rozpuszczalnik (chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań)	Otrzymana dawka w jednostkach na 0,1 ml
0,5 ml	20,0 j.
1,0 ml	10,0 j.
2,0 ml	5,0 j.
4,0 ml	2,5 j.
8,0 ml	1,25 j.

Roztwór do wstrzykiwań przechowywany dłużej niż 24 godziny oraz nie zużyty roztwór do wstrzykiwań powinny zostać wyrzucone.

PROCEDURY BEZPIECZNEGO USUWANIA FIOLEK, STRZYKAWEK ORAZ ZUŻYTYCH MATERIAŁÓW

W celu bezpiecznego usunięcia lek w nieużytych fiolkach należy rozpuścić w niewielkiej ilości wody, a następnie poddać sterylizacji w autoklawie. Zużyte fiolki, strzykawki i rozlany lek itp. powinny zostać wysterylizowane w autoklawie, a wszelkie pozostałości produktu XEOMIN powinny zostać poddane inaktywacji przy użyciu rozcieńzonego wodorotlenku sodu (0,1 N NaOH) lub rozcieńzonego roztworu sodu podchlorynu (0,5% lub 1% NaOCl).

Po inaktywacji wykorzystane fiolki, strzykawki oraz materiały nie powinny być opróżniane, lecz muszą zostać włożone do odpowiednich pojemników i wyrzucone zgodnie z lokalnymi przepisami.

ZALECENIA DOTYCZĄCE PROCEDUR NA WYPADEK NIEPRZEWIDZIANYCH INCYDENTÓW PODCZAS PODAWANIA TOKSYNY BOTULINOWEJ

- Jakikolwiek wyciek produktu musi zostać natychmiast usunięty: w przypadku proszku, za pomocą chłonnego materiału, nasączonego roztworem wodorotlenku sodu lub sodu podchlorynu (środek wybielający) lub w przypadku produktu po rekonstytucji, za pomocą suchego materiału absorbującego.
- Zabrudzoną powierzchnię należy przemyć za pomocą chłonnego materiału, nasączonego roztworem wodorotlenku sodu bądź sodu podchlorynu (środek wybielający) a następnie osuszyć.
- Jeśli fiołka jest rozbita należy postępować według powyższych instrukcji. Ostrożnie zebrać kawałki rozbitego szkła oraz wytrzeć resztki produktu unikając skażeń.
- Jeśli nastąpi kontakt produktu ze skórą, należy przemyć to miejsce roztworem wodorotlenku sodu bądź sodu podchlorynu (środek wybielający) a następnie dużą ilością wody.
- W razie dostania się produktu do oczu, należy dokładnie przemyć oczy w dużej ilości wody lub roztworem do przemywania oczu.
- Jeśli produkt dostanie się do rany, skaleczenia lub pęknięcia na skórze, należy dokładnie przemyć to miejsce w dużej ilości wody a następnie podjąć stosowne kroki medyczne w zależności od wstrzykniętej dawki.

Należy ściśle przestrzegać instrukcji dotyczących przygotowywania i usuwania produktu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstrasse 100
60318 Frankfurt/Main
Niemcy

P.O. Box 11 13 53
60048 Frankfurt/Main
Niemcy

Tel.: +49-69/1503-1
Fax: +49-69/1503-200

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
14529

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

26.03.2008.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

sierpień 2012