SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

XEOMIN 50 jedinica prašak za otopinu za injekciju
XEOMIN 100 jedinica prašak za otopinu za injekciju
XEOMIN 200 jedinica prašak za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

XEOMIN 50 jedinica prašak za otopinu za injekciju
Jedna bočica sadrži 50 jedinica Clostridium botulinum neurotoksina tipa A (150 kD), ne sadrži proteinske komplekse*.
XEOMIN 100 jedinica prašak za otopinu za injekciju
Jedna bočica sadrži 100 jedinica Clostridium botulinum neurotoksina tipa A (150 kD), ne sadrži proteinske komplekse*.
XEOMIN 200 jedinica prašak za otopinu za injekciju
Jedna bočica sadrži 200 jedinica Clostridium botulinum neurotoksina tipa A (150 kD), ne sadrži proteinske komplekse*.
* Botulinski neurotoksin tip A, pročišćen iz kultura Clostridium botulinum (soj Hall)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju
Bijeli prašak

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

XEOMIN je indiciran u odraslih za simptomatsko liječenje:
- blefarospazma i hemifacijalnog spazma,
- prevladavajuće rotacijskog oblika cervikalne distonije (spazmodični tortikolis),
- spasticiteta gornjeg uda
- kronične sijaloreje kao posljedice neuroloških poremećaja.

XEOMIN je indiciran u djece i adolescenata u dobi od 2 do 17 godina za simptomatsko liječenje
- spasticiteta povezanog s *pes equinus* u pokretnih i nepokretnih bolesnika s cerebralnom paralizom.

XEOMIN je indiciran u djece i adolescenata u dobi od 2 do 17 godina tjelesne težine ≥ 12 kg za simptomatsko liječenje
- kronične sijaloreje kao posljedice neuroloških/neurorazvojnih poremećaja.

4.2 Doziranje i način primjene

Zbog razlika u jedinicama u ispitivanju potencije, jedinične doze za XEOMIN nisu međusobno zamjenjive s jediničnim dozama ostalih pripravaka botulinskog toksina tipa A.

Za detaljne informacije glede kliničkih ispitivanja s lijekom XEOMIN u usporedbi s konvencionalnim kompleksom botulinskog toksina tipa A (900 kD) vidjeti dio 5.1.

HALMED
24 - 09 - 2026
ODOBRENO

XEOMIN smiju primjenjivati samo liječnici s odgovarajućim kvalifikacijama i potrebnim iskustvom u primjeni botulinskog toksina tipa A.

Optimalno doziranje, učestalost i broj mjesta injiciranja treba odrediti liječnik individualno za svakog bolesnika. Potrebno je izvesti titraciju doze.

Ne smiju se prekoračiti preporučene pojedinačne doze lijeka XEOMIN.

Doziranje

Blefarospazam i hemifacijalni spazam
Početna preporučena doza je 1,25 do 2,5 jedinica po mjestu injiciranja. Početna doza ne smije premašiti 25 jedinica po oku. Ukupno doziranje ne smije premašiti 50 jedinica po oku po ciklusu liječenja. Ponovljeno liječenje općenito ne smije biti češće od svakih 12 tjedana. Periodi između ciklusa liječenja moraju se odrediti prema stvarnoj kliničkoj potrebi pojedinog bolesnika.

Medijan vremena, kad je nastupio prvi učinak, opažen je unutar četiri dana nakon injekcije. Učinak ciklusa liječenja s lijekom XEOMIN općenito traje približno 3-5 mjeseci, ali on može trajati značajno dulje ili kraće.

Kod ponovljenih ciklusa liječenja, doza se može povećati do dva puta, ako se odgovor na početno liječenje smatra nedovoljnim. Međutim, nije zabilježena dodatna korist, koja se može polučiti injiciranjem više od 5,0 jedinica po mjestu.

Bolesnike s hemifacijalnim spazmom potrebno je liječiti na isti način kao i za jednostrani blefarospazam.

Spazmodični tortikolis
U zbrinjavanju spazmodičnog tortikolisa doziranje lijeka XEOMIN mora biti prilagođeno pojedinom bolesniku i temeljeno na poziciji bolesnikove glave i vrata, lokaciji moguće boli, mišićnoj hipertrofiji, tjelesnoj težini bolesnika i odgovoru na injekciju.

Ne smije se injicirati više od 200 jedinica u prvom ciklusu liječenja, s podešavanjem kod narednih ciklusa, ovisno o odgovoru. Ukupna doza od 300 jedinica ne smije se prekoračiti po bilo kojem ciklusu liječenja. Ne smije se dati više od 50 jedinica po bilo kojem mjestu injiciranja.

Medijan prvog nastupanja učinka opažen je unutar sedam dana nakon injekcije. Učinak svakog ciklusa liječenja lijekom XEOMIN općenito traje približno 3-4 mjeseca, ali on može trajati značajno dulje ili kraće. Ne preporučuju se periodi između ciklusa liječenja koji su manji od 10 tjedana. Period između ciklusa liječenja mora se odrediti prema stvarnoj kliničkoj potrebi pojedinog bolesnika.

Spasticitet gornjeg uda (odrasli)
Točno doziranje i broj mjesta injiciranja treba prilagoditi pojedinom bolesniku na temelju veličine, broja i lokacije uključenih mišića, težini spasticiteta i prisutnosti lokalne mišićne slabosti.

Preporučene doze za liječenje po mišićima:

Klinička slika *Mišić*	**Jedinice (raspon)**	**Broj mjesta injiciranja po mišiću**
Flektirani ručni zglob		
Flexor carpi radialis	25-100	1-2
Flexor carpi ulnaris	20-100	1-2
Zgrčena šaka		
Flexor digitorum superficialis	25-100	2
Flexor digitorum profundus	25-100	2

HALMED
24 - 09 - 2026
ODOBRENO

Klinička slika *Mišić*	Jedinice (raspon)	Broj mjesta injiciranja po mišiću
Flektirani lakat		
Brachioradialis	25-100	1-3
Biceps	50-200	1-4
Brachialis	25-100	1-2
Pronirana podlaktica		
Pronator quadratus	10-50	1
Pronator teres	25-75	1-2
Palac u dlanu		
Flexor pollicis longus	10-50	1
Adductor pollicis	5-30	1
Flexor pollicis brevis/ Opponens pollicis	5-30	1
Unutrašnja rotacija/ekstenzija/adukcija ramena		
Deltoideus, pars clavicularis	20-150	1-3
Latissimus dorsi	25-150	1-4
Pectoralis major	20-200	1-6
Subscapularis	15-100	1-4
Teres major	20-100	1-2

Maksimalna ukupna doza za liječenje spasticiteta gornjeg uda u odraslih ne smije prijeći 500 jedinica po ciklusu liječenja i ne smije se primijeniti više od 250 jedinica u mišiće ramena.
Bolesnici su prijavili početak djelovanja 4 dana nakon liječenja. Maksimalni učinak u vidu poboljšanja mišićnog tonusa opažen je unutar 4 tjedana. Općenito je učinak ciklusa liječenja trajao 12 tjedana, međutim, može trajati značajno duže ili kraće.
Ponovljeni ciklusi liječenja općenito ne smiju biti češći od svakih 12 tjedana. Intervale liječenja mora se odrediti prema aktualnoj kliničkoj potrebi pojedinog bolesnika.

Spasticitet povezan s pes equinus kao posljedica cerebralne paralize (djeca, adolescenti)
Općenito se preporučuje rekonstituirana otopina lijeka XEOMIN u koncentraciji od 5 jedinica / 0,1 ml. Razrjeđenje ne smije premašiti 1,25 jedinica / 0,1 ml.

Točnu dozu, učestalost i broj mjesta ubrizgavanja treba prilagoditi pojedinom bolesniku ovisno o veličini, broju i smještaju zahvaćenih mišića, težini spasticiteta te prisutnosti lokalne mišićne slabosti.

Doze za pojedine mišiće određuju se unutar raspona prilagođenih tjelesnoj težini i uvijek ih je potrebno izračunati. Izračunata doza ne smije premašiti preporučenu maksimalnu dozu.

Kod djece i adolescenata tjelesne mase manje od 25 kg ne smije se prekoračiti maksimalna doza od 25 jedinica i maksimalni volumen od 0,5 ml po mjestu injiciranja.

Kod djece i adolescenata tjelesne mase 25 kg ili više ne smije se prekoračiti maksimalna doza od 50 jedinica i maksimalni volumen od 1 ml po mjestu injiciranja.

Ovisno o potrebi za ponovnom primjenom, učinak obično traje 14 tjedana, no kod pojedinih bolesnika može trajati dulje ili kraće.

Ponovljeni postupak liječenja općenito se ne bi trebao provoditi češće od svakih 12 tjedana. Razmake između postupaka liječenja treba odrediti na temelju stvarne kliničke potrebe pojedinog bolesnika.

HALMED
24 - 09 - 2026
ODOBRENO

Preporučena početna doza iznosi 2 jedinice po kilogramu tjelesne težine, uz najviše 50 jedinica za jednostrano liječenje *pes equinus*.
Za obostrano liječenje treba primijeniti početne ukupne doze od 4 jedinice po kilogramu tjelesne težine, do maksimalne doze od 100 jedinica.

Preporučeni rasponi doza za početno liječenje pes equinus:

Klinička slika *Mišić*	**Jedinice po kg tjelesne težine**	**Maksimalna doza (jedinice)**	**Broj mjesta injiciranja po mišiću**
Ukupna doza za obostrano liječenje	**4**	**100**	
***Pes equinus* jednostrano**	**2**	**50**	
Gastrocnemius (medialis i lateralis)	0,75-1,5	37,5	2-6
Soleus	0,5-1	25	1-4
Tibialis posterior	0,5-0,75	18,75	1-3
Flexor digitorum longus/flexor hallucis longus	0,25-0,75	18,75	1-3

Kod ponovljenih postupaka liječenja doze se mogu povećati ako to zahtijevaju individualne potrebe bolesnika. Tijekom ponovljenih postupaka liječenja treba primijeniti doze od 2 do 8 jedinica po kilogramu tjelesne težine, do maksimalne doze od 400 jedinica, za jednostrano liječenje *pes equinus.*
Za obostrano liječenje treba primijeniti ukupne doze od 4 do 16 jedinica po kilogramu tjelesne težine, do maksimalne doze od 400 jedinica.

Preporučeni rasponi doza za ponovljeno liječenje pes equinus:

Klinička slika *Mišić*	**Jedinice po kg tjelesne težine**	**Maksimalna doza (jedinice)**	**Broj mjesta injiciranja po mišiću**
Ukupna doza za obostrano liječenje	**4-16**	**400**	
Pes equinus jednostrano	**2-8**	**400**	
Gastrocnemius (medialis i lateralis)	0,75-6	150	2-6
Soleus	0,5-4	100	1-4
Tibialis posterior	0,5-3	75	1-3
Flexor digitorum longus/flexor hallucis longus	0,25-3	75	1-3

Kronična sijaloreja (odrasli)
Primjenjuje se rekonstituirana otopina u koncentraciji od 5 jedinica/0,1 ml.

XEOMIN se injicira u parotidne i submandibularne žlijezde s obje strane (ukupno četiri injekcije po zahvatu). Doza se dijeli u omjeru 3:2 između parotidnih i submandibularnih žlijezda kako slijedi:

Žlijezde	Jedinice	Volumen
Parotidne žlijezde	30 po strani	0,6 ml po injekciji
Submandibularme žlijezde	20 po strani	0,4 ml po injekciji

Mjesto injiciranja treba biti blizu središta žlijezde.

Preporučena doza po ciklusu liječenja je 100 jedinica. Najviša doza ne smije se prekoračiti.
Period između ciklusa liječenja mora se odrediti prema stvarnoj kliničkoj potrebi pojedinog bolesnika.
Ne preporuča se ponavljati liječenje češće od svakih 16 tjedana.

HALMED
24 - 09 - 2026
ODOBRENO

Kronična sijaloreja *(djeca/adolescenti)*
Primjenjuje se rekonstituirana otopina u koncentraciji od 2,5 jedinica/0,1 ml.

XEOMIN se injicira u parotidne i submandibularne žlijeze s obje strane (ukupno četiri injekcije po zahvatu). Doza prilagođena tjelesnoj težini se dijeli u omjeru 3:2 između parotidnih i submandibularnih žlijezda kako je navedeno u tablici u nastavku. Ne mogu se dati preporuke za doziranje u djece tjelesne težine manje od 12 kg.

Tjelesna težina	**Parotidna žlijezda, svaka strana**		**Submandibularna žlijezda, svaka strana**		**Ukupna doza, svaka žlijezda, obje strane**
	Doza po žlijezdi	**Volumen po injekciji**	**Doza po žlijezdi**	**Volumen po injekciji**	
[kg]	[Jedinice]	[ml]	[Jedinice]	[ml]	[Jedinice]
≥ 12 i < 15	6	0.24	4	0.16	20
≥ 15 i < 19	9	0.36	6	0.24	30
≥ 19 i < 23	12	0.48	8	0.32	40
≥ 23 i < 27	15	0.60	10	0.40	50
≥ 27 i < 30	18	0.72	12	0.48	60
≥ 30	22.5	0.90	15	0.60	75

Mjesto injiciranja treba biti blizu središta žlijezde.

Intervali liječenja trebaju se odrediti na temelju trenutne kliničke potrebe pojedinca. Liječenje se ne bi trebalo ponoviti unutar intervala kraćeg od 16 tjedana.

Sve indikacije
Ako se ne pojavi učinak liječenja unutar jednog mjeseca nakon početnog injiciranja, potrebno je poduzeti sljedeće mjere:

- klinička verifikacija učinka neurotoksina na injicirani mišić: npr. elektromiografsko ispitivanje u specijaliziranoj ustanovi
- analiza razloga za izostanak odgovora, npr. loša izolacija mišića namijenjenog za injiciranje, preniska doza, loša tehnika injiciranja, fiksna kontraktura, preslabi antagonist, mogući razvoj protutijela
- razmatranje liječenja botulinskim neurotoksinom tipa A kao prikladne terapije
- ako se nisu pojavile nuspojave tijekom početnog liječenja, može se provesti dodatno liječenje pod sljedećim uvjetima: 1) prilagodba doze u odnosu na analizu zadnje neuspješne terapije, 2) lokalizacija uključenih mišića pomoću tehnika kao što je elektromiografsko navođenje, 3) poštivanje preporučenog minimalnog intervala između početnog i ponovljenog ciklusa liječenja

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka XEOMIN u pedijatrijskoj populaciji, za indikacije koje nisu navedene u dijelu 4.1., nisu ustanovljene. Ne mogu se dati preporuke za doziranje za liječenje izuzev spasticiteta povezanog s pes equinus kao posljedica cerebralne paralize u djece i adolescenata u dobi od 2 do 17 godina kao i kronične sijaloreje u djece i adolescenata u dobi od 2 do 17 godina, tjelesne težine ≥ 12 kg. Trenutno dostupni pedijatrijski klinički podaci s lijekom XEOMIN opisani su u dijelu 5.1.

Način primjene

Sve indikacije
Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6. Nakon rekonstitucije, XEOMIN treba koristiti samo za jedan ciklus injiciranja i samo za jednog bolesnika.

XEOMIN se primjenjuje intramuskularno i intraglandularno (u žlijezde slinovnice).

HALMED
24 - 09 - 2026
ODOBRENO

Blefarospazam i hemifacijalni spazam
Nakon rekonstitucije, otopina lijeka XEOMIN se injicira intramuskularno odgovarajućom sterilnom iglom (npr. 27-30 G / 0,30-0,40 mm promjer/12,5 mm dužina). Elektromiografsko navođenje nije nužno. Preporučen injicirani volumen približno iznosi 0,05 do 0,1 ml.

XEOMIN se injicira u medijalni i lateralni orbicularis oculi mišić gornjeg očnog kapka i lateralni orbicularis oculi mišić donjeg očnog kapka. Ujedno mogu biti injicirana dodatna mjesta u području obrva, lateralnom orbicularis oculi mišiću i gornjem području lica, ako spazmi u tom području interferiraju s vidom.

U slučaju jednostranog blefarospazma injiciranje treba ograničiti na pogođeno oko.

Bolesnike s hemifacijalnim spazmom potrebno je liječiti na isti način kao i za jednostrani blefarospazam.

Kliničke studije s lijekom XEOMIN nisu obuhvatile injiciranje u donji dio lica. Prema podacima iz literature o injiciranju botulinskog toksina u ovo područje u bolesnika s hemifacijalnim spazmom, ne smije se injicirati u mišiće donjeg dijela lica zbog povećanog rizika izazivanja lokalizirane slabosti mišića.

Spazmodični tortikolis
Prikladna sterilna igla (npr. 25-30 G / 0,30-0,50 mm promjer/37 mm dužina) koristi se za injiciranje u površinske mišiće, a npr. igla od 22 G / 0,70 mm promjera/75 mm dužine može se koristiti za injiciranje u dublju muskulaturu. Preporučen injicirani volumen približno iznosi 0,1 do 0,5 ml po mjestu injiciranja.

U zbrinjavanju spazmodičnog tortikolisa, XEOMIN se injicira u sternokleidomastoidni mišić, levator scapulae, scalenus, splenius capitis i/ili trapezius. Ova lista nije konačna budući da svaki od mišića odgovornih za kontroliranje pozicije glave, može biti uključen i stoga može zahtijevati liječenje. Ako se pojave poteškoće pri izoliranju pojedinačnih mišića, injiciranja treba izvesti korištenjem tehnika kao što su elektromiografsko navođenje ili ultrazvuk. Mišićna masa i stupanj hipertrofije ili atrofije su faktori koje treba uzeti u obzir kada se bira prikladna doza.

Višestruka mjesta injiciranja dozvoljavaju da XEOMIN ravnomjernije pokrije inervirana područja distoničnog mišića i naročito su korisna pri većim mišićima. Optimalni broj mjesta injiciranja ovisi o veličini mišića, koji će se kemijski denervirati.

Sternokleidomastoidni mišić ne smije se bilateralno injicirati zbog povećanog rizika od nuspojava (naročito disfagije) kada se bilateralna injiciranja ili doze koje premašuju 100 U primjenjuju u mišić.

Spasticitet gornjeg uda (odrasli)
Rekonstituirani XEOMIN injicira se primjenom prikladne sterilne igle (npr. 26 G / 0,45 mm promjer/ 37 mm dužine za površinske mišiće i duža igla, npr. 22 G / 0,7 mm promjer / 75 mm dužine za dublju muskulaturu).

Preporučuje se lokalizacija uključenih mišića pomoću tehnika kao što su elektromiografsko navođenje, stimulacija živaca ili ultrazvuk u slučaju bilo kakvih teškoća u izoliranju pojedinih mišića.Višestruka mjesta injiciranja mogu omogućiti da XEOMIN ima ravnomjerniji kontakt s područjima inervacije mišića i naročito su korisna kada se injiciraju veći mišići.

Spasticitet povezan s pes equinus kao posljedica cerebralne paralize (djeca/adolescenti)
Rekonstituirani XEOMIN primjenjuje se injekcijom uz uporabu prikladne sterilne igle (npr. 30 G / promjer 0,30 mm / duljina 25 mm za površinske mišiće te dulje igle, npr. 27 G / promjer 0,40 mm / duljina 37 mm, za dublje mišiće).
Preporučuje se lokalizacija zahvaćenih mišića primjenom tehnika kao što su vođenje elektromiografijom, stimulacija živaca ili ultrazvuk.

Kronična sijaloreja (odrasli/djeca/adolescenti)

HALMED
24 - 09 - 2026
ODOBRENO

Nakon rekonstitucije, otopina lijeka XEOMIN injicira se intraglandularno primjenom prikladne sterilne igle (npr. 27-30 G/0,30-0,40 mm promjer/12,5 mm dužine). U odraslih, anatomska lokalizacija uključenih žlijezda slinovnica moguća je pomoću anatomskih pokazatelja ili pomoću navođenja ultrazvukom gdje prednost ima navođenje ultrazvukom jer bi to moglo polučiti bolji ishod liječenja (vidjeti dio 5.1).
U liječenju djece i adolescenata potrebno je koristiti navođenje ultrazvukom. Nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika i sukladno lokalnoj praksi, djeci i adolescentima može biti ponuđena lokalna anestezija (kao npr. krema s lokalnim anestetičkim djelovanjem), sedacija ili anestezija u kombinaciji sa sedacijom prije injiciranja.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Generalizirani poremećaji mišićne aktivnosti (npr. miastenija gravis, Lambert-Eatonov sindrom).
- Infekcija ili upala na predloženom mjestu injiciranja.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost
Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Općenito
Prije davanja lijeka XEOMIN liječnik se mora upoznati s anatomijom bolesnika i svim promjenama anatomijevezano uz prethodne operativne zahvate.

Nužno je primijeniti mjere predostrožnosti kako bi se spriječilo injiciranje lijeka XEOMIN u krvnu žilu.

XEOMIN se mora koristiti s oprezom:
- ako postoje poremećaji krvarenja bilo kojeg tipa
- u bolesnika koji primaju antikoagulantnu terapiju ili druge tvari koje mogu imati antikoagulantni učinak.

Klinički učinci botulinskog neurotoksina tipa A mogu se povećati ili smanjiti putem ponavljanih injiciranja. Mogući razlozi za promjene u kliničkim učincima su različite tehnike rekonstitucije, izabrani intervali injiciranja, mjesta injiciranja i marginalno varirajuća aktivnost toksina uslijed primijenjenog biološkog ispitivanja ili sekundarni izostanak odgovora.

Lokalno i udaljeno širenje učinka toksina
Nuspojave se mogu pojaviti zbog primjene botulinskog neurotoksina tipa A u pogrešno mjesto injiciranja s privremenom paralizom okolnih mišićnih grupa. Velike doze mogu uzrokovati paralizu u mišićima udaljenim od mjesta injiciranja.

Prijavljene su nuspojave vezane uz širenje botulinskog toksina tipa A udaljeno od mjesta primjene (vidjeti dio 4.8). Neke od njih mogu biti opasne po život i prijavljeni su smrtni slučajevi od kojih su neki bili povezani s disfagijom, pneumonijom i/ili značajnom slabošću.

Bolesnici liječeni terapijskim dozama mogu doživjeti pretjeranu mišićnu slabost. Zabilježeni su slučajevi jatrogenog botulizma nakon ubrizgavanja lijekova s botulinskim toksinom. Bolesnike ili njegovatelje treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se pojave bilo koji znakovi ili simptomi koji odgovaraju širenju učinka botulinskog toksina ili se pojave poremećaji gutanja, govora ili disanja (vidjeti dio 4.9).

Također je prijavljena disfagija nakon injiciranja u druga mjesta osim cervikalne muskulature.

Bolesnici s neuromuskularnim poremećajima

HALMED
24 - 09 - 2026
ODOBRENO

Bolesnici s neuromuskularnim poremećajima, mogu imati povećani rizik od pretjerane mišićne slabosti, posebice ako su liječeni intramuskularno. U ovih bolesnika proizvod botulinskog toksina tipa A mora se koristiti samo pod nadzorom liječnika specijaliste i samo ako se smatra da korist liječenja premašuje rizik.

Općenito, bolesnike s aspiracijom ili disfagijom u anamnezi treba liječiti s oprezom. Treba primijeniti krajnji oprez kada se ti bolesnici liječe zbog cervikalne distonije.

XEOMIN se mora koristiti s oprezom:
- u bolesnika koji pate od amiotrofične lateralne skleroze
- u bolesnika s drugim poremećajima koji rezultiraju perifernom neuromuskularnom disfunkcijom
- kod ciljanih mišića koji pokazuju izraženu slabost ili atrofiju.

Reakcije preosjetljivosti
Prijavljene su reakcije preosjetljivosti povezane s botulinskim neurotoksinom tipa A. Ukoliko se pojavi ozbiljna (npr. anafilaktička reakcija) i/ili trenutna reakcija preosjetljivosti nužno je primijeniti odgovarajuću medicinsku terapiju.

Stvaranje protutijela
Prečesto doziranje botulinskog toksina može povećati rizik stvaranja protutijela, što može dovesti do otpornosti na liječenje (vidjeti dio 4.2).
Potencijalno stvaranje protutijela može se minimizirati injiciranjem najnižih učinkovitih doza u što dužim razmacima između injiciranja, kako je klinički indicirano.

Pedijatrijska populacija
Za liječenje spasticiteta povezanog s *pes equinus* uzrokovanog cerebralnom paralizom, XEOMIN se smije primjenjivati samo u djece i adolescenata u dobi od 2 godine ili starijih.
Kod drugih lijekova koji sadrže botulinski toksin tipa A vrlo rijetko su prijavljeni spontani slučajevi o mogućem širenju toksina udaljeno od mjesta primjene u pedijatrijskih bolesnika s pratećim bolestima, pretežno s cerebralnom paralizom. Općenito je doza korištena u tim slučajevima premašivala dozu koja je preporučena za navedene lijekove.
Prijavljeni su rijetki spontani slučajevi smrti ponekad povezani s aspiracijskom pneumonijom u djece s teškom cerebralnom paralizom nakon liječenja lijekovima koji sadrže botulinski toksin, uključujući slučajeve nakon primjene u neodobrenoj indikaciji (npr. primjena u područje vrata). Rizik je osobito velik u pedijatrijskih bolesnika slabog zdravstvenog stanja, uključujući i nepokretne bolesnike ili u bolesnika sa značajnom neurološkom oslabljenosti, disfagijom ili u bolesnika koji u nedavnoj povijesti bolesti imaju aspiracijsku pneumoniju ili bolest pluća.

Posebna upozorenja kod indikacija

Blefarospazam i hemifacijalni spazam
Nužno je izbjegavati injiciranje blizu mišića levator palpebrae superioris, kako bi se smanjila pojavnost ptoze. Diplopija se može razviti kao rezultat difuzije botulinskog neurotoksina tipa A u mišić inferior oblique. Izbjegavanje medijalnog injiciranja u donji kapak može smanjiti rizik od ove nuspojave.

Zbog antikolinergičnog učinka botulinskog neurotoksina tipa A, XEOMIN treba koristiti s oprezom u bolesnika s rizikom od razvoja glaukoma uskog kuta.

Kako bi se spriječio ektropij, treba izbjegavati injiciranja u području donjeg očnog kapka i neophodno je intenzivno liječenje bilo kojeg epitelnog defekta. To može zahtijevati primjenu zaštitnih kapi, masti, terapeutskih mekih kontaktnih leća ili zatvaranje oka okluzijama ili sličnim mjerama.

Smanjeno treptanje oka nakon injiciranja lijeka XEOMIN u orbikularni mišić može dovesti do izloženosti rožnice, perzistentnog oštećenja epitela i ulceracije rožnice, naročito u bolesnika s poremećajima kranijalnog živca (facijalni živac). U bolesnika s prethodnom operacijom oka treba pažljivo ispitati osjetljivost rožnice.

HALMED
24 - 09 - 2026
ODOBRENO

Ekhimoza se lako javlja u mekim tkivima očnog kapka. Neposredan nježan pritisak na mjesto injiciranja može ograničiti taj rizik.

Spazmodični tortikolis
XEOMIN se mora pažljivo injicirati kada su mjesta injiciranja blizu osjetljivih struktura kao što su karotidna arterija, apeksi pluća i jednjak.

Prethodno nepokretne ili sjedeće bolesnike treba podsjetiti da postepeno obnove aktivnosti nakon injiciranja lijeka XEOMIN.

Bolesnike treba informirati da injekcije lijeka XEOMIN za zbrinjavanje spazmodičnog tortikolisa mogu uzrokovati blagu do tešku disfagiju s rizikom od aspiracije i dispneje. Medicinska intervencija može biti neophodna (npr. u obliku gastrične cijevi za hranjenje) (vidjeti ujedno dio 4.8). Ograničenje doze injicirane u sternokleidomastoidni mišić na manje od 100 jedinica može smanjiti pojavnost disfagije. Bolesnici s manjom masom mišića vrata ili bolesnici kojima su potrebne bilateralne injekcije u sternokleidomastoidne mišiće imaju veći rizik. Pojavnost disfagije može se pripisati širenju farmakološkog učinka lijeka XEOMIN kao rezultat širenja neurotoksina u ezofagealnu muskulaturu.

Spasticitet gornjeg uda (odrasli) i spasticitet povezan s pes equinus kao posljedica cerebralne paralize (djeca, adolescenti)
XEOMIN se mora pažljivo injicirati kada su mjesta injiciranja blizu osjetljivih struktura kao što su karotidna arterija, apeksi pluća i jednjak.

Prethodno nepokretne ili sjedeće bolesnike treba podsjetiti da postepeno obnove aktivnosti nakon injiciranja lijeka XEOMIN.

XEOMIN kao liječenje za fokalni ili višestruki spasticitet ispitivan je u vezi s uobičajenim standardnim režimom njege i nije namijenjen kao zamjena za ove modalitete liječenja. Nije vjerojatno da će XEOMIN biti učinkovit u poboljšanju raspona pokreta u zglobu koji je pogođen fiksnom mišićnom kontrakturom.

Prijavljen je novi početak rekurentnih napada tipičan za bolesnike koji su predisponirani za takve događaje. Točna poveznica između tih događaja i injekcije botulinskog toksina nije ustanovljena.

Kronična sijaloreja (odrasli/djeca/adolescenti)
U slučajevima sijaloreje izazvane lijekovima (npr. aripiprazolom, klozapinom, piridostigminom), a prije primjene lijeka XEOMIN u svrhu liječenja sijaloreje treba razmotriti mogućnost zamjene, redukcije ili čak prekida primjene tih lijekova.
Djelotvornost i sigurnost primjene lijeka XEOMIN u bolesnika sa sijalorejom koja je izazvana lijekovima nisu istražene.

Ukoliko dođe do pojave “suhih usta” kod primjene lijeka XEOMIN treba razmotriti smanjenje doze.

Preporuča se pregled stomatologa prije početka liječenja. Potrebno je obavijestiti stomatologa o liječenju sijaloreje lijekom XEOMIN kako bi mogao odlučiti o poduzimanju odgovarajućih mjera profilakse karijesa.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Učinak botulinskog neurotoksina teoretski može biti pojačan aminoglikozidnim antibioticima ili drugim lijekovima koji interferiraju s neuromuskularnim prijenosom, npr. mišićni relaksansi tipa tubokurarina).

HALMED
24 - 09 - 2026
ODOBRENO

Stoga konkomitantna upotreba lijeka XEOMIN s aminoglikozidima ili spektinomicinom zahtijeva posebnu pažnju. Relaksanse perifernih mišića treba koristiti s oprezom, smanjiti početnu dozu relaksansa ako je potrebno ili koristiti tvar srednje dugog djelovanja poput vekuronija ili atrakurija radije nego tvari s duljim trajanjem učinka.

Dodatno, zračenje glave i vrata koje uključuje i žlijezde slinovnice i/ili paralelna primjena antikolinergika (npr. atropina, glikopironija, skopolamina) kod liječenja kronične sijaloreje može pojačati djelovanje toksina. Liječenje sijaloreje lijekom XEOMIN tijekom radioterapije se ne preporučuje.

4-aminokinolini mogu smanjiti učinak lijeka XEOMIN.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Ne postoje adekvatni podaci o korištenju botulinskog neurotoksina tipa A u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalan rizik za ljude nije poznat. Stoga se XEOMIN ne preporučuje koristiti tijekom trudnoće ukoliko nije jasno neophodan i ukoliko potencijalna dobrobit ne opravdava rizik.

Dojenje
Nije poznato izlučuje li se botulinski neurotoksin tip A u majčino mlijeko. Stoga se XEOMIN tijekom dojenja ne preporučuje primijenjivati.

Plodnost
Nema kliničkih podataka o primjeni botulinskog neurotoksina tipa A. Nije otkriven štetan učinak na plodnost mužjaka ili ženki kunića (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

XEOMIN ima manji ili umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike je nužno savjetovati da ukoliko osjete asteniju, mišićnu slabost, omaglicu, poremećaj vida ili spuštanje očnih kapaka moraju izbjeći upravljanje vozilom ili bilo koju drugu potencijalno opasnu aktivnost.

4.8 Nuspojave

Obično su nuspojave zapažene unutar prvog tjedna nakon liječenja i privremene su prirode. Nuspojave mogu biti povezane s djelatnom tvari, s postupkom injiciranja, ili oboje.

Nuspojave neovisne o indikaciji

Nuspojave povezane s primjenom
Lokalizirana bol, upala, parestezija, hipoestezija, osjetljivost, oticanje, edem, eritem, svrbež, lokalizirana infekcija, hematom, krvarenje i/ili nastanak modrice mogu biti povezani s injiciranjem.
Bol i/ili anksioznost povezani s primjenom igle mogu rezultirati vazovagalnim odgovorima uključujući prolaznu simptomatsku hipotenziju, mučninu, tinitus i sinkopu.

Nuspojave povezane s djelatnom tvari, botulinskim toksinom tipa A
Lokalizirana slabost mišića je očekivani farmakološki učinak botulinskog toksina tipa A.

Širenje toksina
Vrlo rijetko su prijavljene nuspojave vezane uz širenje toksina udaljeno od mjesta primjene koje uzrokuju simptome koji su u skladu s učincima botulinskog toksina tipa A (pretjerana mišićna slabost, disfagija, aspiracijski pneumonitis s fatalnim ishodom u nekim slučajevima) (vidjeti dio 4.4).

Reakcije preosjetljivosti

HALMED
24 - 09 - 2026
ODOBRENO

Rijetko su prijavljene ozbiljne i/ili trenutne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju, serumsku bolest, urtikariju, edem mekog tkiva i dispneju. Neke od ovih reakcija prijavljene su nakon primjene konvencionalnog kompleksa botulinskog toksina tipa A samog ili u kombinaciji s drugim tvarima koje uzrokuju slične reakcije.

Nuspojave na osnovu kliničkog iskustva
Prijavljene su sljedeće nuspojave s lijekom XEOMIN. Kategorije učestalosti su definirane kao: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 do < 1/10); manje često (≥ 1/1 000 do < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz raspoloživih podataka)

Blefarospazam

Klasifikacija organskih sustava	**Nuspojava**	**Učestalost**
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, facijalna pareza	manje često
Poremećaji oka	ptoza kapaka	vrlo često
	suhe oči, zamućenje vida, oštećenje vida	često
	diplopija, pojačano suzenje	manje često
Poremećaji probavnog sustava	suha usta	često
	disfagija	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	manje često
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	mišićna slabost	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol na mjestu injiciranja	često
	umor	manje često

Hemifacijalni spazam
Kod hemifacijalnog spazma očekuju se slične nuspojave kao kod blefarospazma.

Spazmodični tortikolis

Klasifikacija organskih sustava	**Nuspojava**	**Učestalost**
Infekcije i infestacije	infekcija gornjeg dišnog sustava	često
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, presinkopa, omaglica	često
	poremećaj govora	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	disfonija, dispneja	manje često
Poremećaji probavnog sustava	disfagija	vrlo često
	suha usta, mučnina	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pojačano znojenje	često
	osip	manje često
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	bol u vratu, mišićna slabost, mijalgija, spazam mišića, mišićno-koštana ukočenost	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol na mjestu injiciranja, astenija	često

Zbrinjavanje spazmodičkog tortikolisa može uzrokovati disfagiju različitog stupnja težine s potencijalnom aspiracijom koja može zahtijevati medicinsku intervenciju. Disfagija može trajati dva do tri tjedna nakon injiciranja, no u jednom slučaju je prijavljeno trajanje pet mjeseci.

Spasticitet gornjeg uda (odrasli)

Klasifikacija organskih sustava	**Nuspojava**	**Učestalost**
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, hipoestezija	manje često
Poremećaji probavnog sustava	suha usta	često
	disfagija, mučnina	manje često
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	mišićna slabost, bol u ekstremitetima, mijalgija	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu	astenija	manje često

HALMED
24 - 09 - 2026
ODOBRENO

primjene	bol na mjestu injiciranja	nepoznato

Spasticitet povezan s pes equinus (djeca/adolescenti)
Sljedeće nuspojave prikazane u tablici temelje se na objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja provedenih na djeci i adolescentima sa spasticitetom donjih udova:

Klasifikacija organskih sustava	**Nuspojava**	**Učestalost**
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	manje često
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	mišićna slabost, miofascijalni bolni sindrom, bol u ekstremitetima	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol na mjestu injiciranja, eritem na mjestu injiciranja, bolest nalik gripi	manje često
Ozlijede, trovanja i komplikacije zahvata	pad	manje često

Kronična sijaloreja (odrasli)

Klasifikacija organskih sustava	**Nuspojava**	**Učestalost**
Poremećaji živčanog sustava	parestezija	često
	poremećaj govora	manje često
Poremećaji probavnog sustava	suha usta, disfagija	često
	promijenjena (gušća) slina, disgeuzija	manje često

Prijavljeni su slučajevi perzistirajućih suhih usta (>110 dana) ozbiljnog intenziteta što bi moglo prouzročiti daljnje komplikacije kao što su gingivitis, disfagija i karijes.

Kronična sijaloreja (djeca/adolescenti)

Klasifikacija organskih sustava	**Nuspojava**	**Učestalost**
Poremećaji probavnog sustava	disfagija	manje često
	promijenjena (gušća) slina, suha usta, bol u ustima, dentalni karijes	nepoznato

Iskustva nakon stavljanja lijeka u promet
Prijavljene su sljedeće nuspojave s učestalošću nepoznato s lijekom XEOMIN nakon stavljanja lijeka u promet, a neovisno o indikacijama:

Klasifikacija organskih sustava	**Nuspojava**
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti poput oticanja, edema (također i udaljeno od mjesta injiciranja), eritema, pruritusa, osipa (lokalni i opći) i nedostatka zraka
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	atrofija mišića
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bolest nalik gripi

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Molimo vidjeti podatke o rizicima povezanim s lokalnim i udaljenim širenjem učinka toksina u dijelu 4.4.

Simptomi predoziranja:

HALMED
24 - 09 - 2026
ODOBRENO

Povećane doze botulinskog neurotoksina tipa A mogu rezultirati izraženom neuromuskularnom paralizom udaljeno od mjesta injiciranja, s različitim simptomima. Simptomi mogu uključivati opću slabost, ptozu, diplopiju, poteškoće pri disanju i govoru, paralizu respiratornih mišića ili poteškoće pri gutanju što može rezultirati aspiracijskom pneumonijom.

Mjere u slučaju predoziranja:
Bolesnika se u slučaju predoziranja ili širenja toksina mora medicinski pratiti na simptome pretjerane mišićne slabosti ili mišićne paralize. Možda će biti potrebno simptomatsko liječenje. U slučaju paralize respiratornih mišića bit će neophodna respiracijska potpora.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali mišićni relaksansi, pripravci koji djeluju periferno,
ATK oznaka**:** M03AX01

Botulinski neurotoksin tip A blokira kolinergičnu trasmisiju na neuromuskularnoj vezi inhibiranjem otpuštanja acetilkolina. Živčani završeci neuromuskularne veze više ne odgovaraju na živčane impulse, a sekrecija neurotransmitera na završnim motornim pločama je spriječena (kemijska denervacija). Oporavak transmisije impulsa ponovo se uspostavlja formiranjem novih živčanih završetaka i ponovnim uspostavljanjem veza sa završnim motornim pločama.

Mehanizam djelovanja
Mehanizam djelovanja, kojim botulinski neurotoksin tip A ispoljava svoje učinke na kolinergične živčane završetke, može se opisati sekvencijskim četverofaznim procesom koji uključuje sljedeće korake:

- Vezanje: Teški lanac botulinskog neurotoksina tipa A veže se iznimno visokom selektivnošću i afinitetom na receptore, koji se nalaze samo na kolinergičnim završecima.
- Internalizacija: Konstrikcija membrane živčanih završetaka i apsorpcija toksina u živčani završetak (endocitoza).
- Translokacija: Aminoterminalni segment teškog lanca neurotoksina formira pore u vezikularnoj membrani, disulfidna veza se cijepa i laki lanac neurotoksina prolazi kroz pore u citosol.
- Učinak: Nakon oslobađanja, laki lanac vrlo specifično cijepa ciljni protein (SNAP 25), koji je esencijalan za oslobađanje acetilkolina.

Potpuni oporavak funkcije/transmisije impulsa završne ploče nakon intramuskularne injekcije obično se javlja unutar 3-4 mjeseca kako se živčani završeci oporave i ponovno spoje na završnu motornu ploču.

Rezultati kliničkih ispitivanja
Terapijska ekvivalentnost lijeka XEOMIN u usporedbi s komparatorom Botox koji sadrži kompleks botulinskog toksina tipa A onabotulinumtoksinA (900 kD) dokazana je u dva komparativna ispitivanja s jednom dozom faze III kliničkih ispitivanja, jednog u bolesnika s blefarospazmom (ispitivanje MRZ 60201-0003, n=300), a drugog u bolesnika s cervikalnom distonijom (ispitivanje MRZ 60201-0013, n=463). Rezultati ispitivanja ujedno sugeriraju da XEOMIN i ovaj komparator imaju slični profil djelotvornosti i sigurnosti u bolesnika s blefarospazmom ili cervikalnom distonijom kada se koriste u dozama u konverzijskom omjeru 1:1 (vidjeti dio 4.2).

Blefarospazam
XEOMIN je ispitan u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, multicentričnom ispitivanju faze III na ukupno 109 bolesnika s blefarospazmom. Bolesnicima je dijagnosticiran benigni esencijalni blefarospazam, boda težine ≥ 2 procijenjenog prema Jankovic skali (JRS) i stabilnog zadovoljavajućeg odgovora na prethodno liječenje s usporednim lijekom (onabotulinumtoksinomA). Bolesnici su randomizirani (2:1) kako bi primili pojedinačnu dozu lijeka XEOMIN (n=75) ili placebo (n=34) u dozi koja je bila podjednaka (+/- 10%) kao u prethodna 2 injiciranja Botoxa, prije pristupanja

HALMED
24 - 09 - 2026
ODOBRENO

ispitivanju. Najviša dozvoljena doza u ovom ispitivanju bila je 50 jedinica po oku; srednja doza lijeka XEOMIN bila je 32 jedinice po oku.
Primarni cilj procjene učinkovitosti bio je promjena JRS boda težine s početnog do 6-tog tjedna nakon injiciranja u ITT populaciji (populaciji predviđenoj za terapiju), s zamjenom vrijednosti koje nedostaju zadnjom dobivenom vrijednosti u bolesnika (zadnji podatak se prenosi dalje). U ITT populaciji, razlika u promjeni JRS boda težine od početnog do 6-tog tjedna između skupine koja je primala XEOMIN i placebo skupine iznosila je -1,0 (95% CI -1,4; -0,5) bodova i bila je statistički signifikantna ($p<0,001$).
Bolesnici su mogli nastaviti s Produljenim Periodom ukoliko je bila potrebna nova injekcija. Bolesnici su primili do pet injekcija lijeka XEOMIN s najkraćim razdobljem između injiciranja od najmanje 6 tjedana (ukupno trajanje ispitivanja 48-69 tjedana s najvišom dozom od 50 jedinica po oku). Tijekom cijele studije medijan razdoblja između injiciranja u ispitanika liječenih s NT 201 kretao se između 10,14 (prvo razdoblje) i 12,00 tjedana (drugo do peto razdoblje).

Drugo dvostruko-slijepo, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje faze III djelotvornosti lijeka XEOMIN s otvorenim produženim ispitivanjem uključilo je 61 bolesnika s kliničkom dijagnozom benignog esencijalnog blefarospazma boda težine ≥ 2 procijenjenog prema Jankovic skali (JRS), a koji nisu prethodno liječeni bilo kojim lijekom koji sadrži botulinski toksin za liječenje blefarospazma kroz najmanje 12 mjeseci prije primjene lijeka XEOMIN. Tijekom osnovnog razdoblja (6-20 tjedana) bolesnici su randomizirani kako bi primili jednokratnu dozu lijeka XEOMIN u dozi od 12,5 jedinica po oku (n=22), 25 jedinica po oku (n=19) ili placebo (n=20). Bolesnici su mogli nastaviti s produženim ispitivanjem ukoliko je bila potrebna još jedna injekcija lijeka XEOMIN.
Tijekom osnovnog razdoblja medijan razdoblja između injiciranja bio je 6 tjedana u skupini koja je primala placebo, 11 tjedana u skupini koja je primala 12,5 jedinica po oku i 20 tjedana u skupini koja je primala 25 jedinica po oku. Srednja razlika ANCOVA LS u odnosu na placebo (95% CI) procijenjena prema promjeni JRS boda težine od početka ispitivanja do 6. tjedna bila je -1,2 (-1,9; -0,6) u skupini koja je primala 25 jedinica lijeka XEOMIN po oku i procijenjena je kao statistički značajna, dok je za skupinu koja je primala 12,5 jedinica lijeka XEOMIN razlika prema placebu bila -0,5 (-1,1; 0,2) što se ne smatra statistički značajnim.
Tijekom produženog ispitivanja bolesnici su primili jednu injekciju lijeka XEOMIN (n=39) u prosječnoj dozi koja je približna dozi od 25 jedinica (raspon: 15-30 jedinica) po oku, a medijan razdoblja između injiciranja bio je 19,9 tjedana.

Spazmodični tortikolis
XEOMIN je ispitan u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, multicentričnom kliničkom ispitivanju faze III na ukupno 233 bolesnika s cervikalnom distonijom. Bolesnicima je dijagnosticirana pretežno rotacijska cervikalna distonija s rezultatom od ≥ 20 prema Toronto Western skali za spazmodični tortikolis (TWSTR skala). Bolesnici su randomizirani (1:1:1) kako bi primili pojedinačnu dozu lijeka XEOMIN od 240 jedinica (n=81), lijeka XEOMIN od 120 jedinica (n=78) ili placebo (n=74). Mjesta injiciranja i njihov broj odredio je ispitivač.
Primarni pokazatelj učinkovitosti bila je LS srednja promjena rezultata dobivenih prema TWSTR skali od početnog do rezultata u 4-tom tjednu po injiciranju u ITT populaciji (populaciji predviđenoj za terapiju), sa zamjenom vrijednosti koje nedostaju početnim rezultatom u bolesnika (puni statistički model). Razlika u rezultatu dobivenom prema TWSTR skali od početnog do rezultata u 4-tom tjednu bila je signifikantno veća za skupine koje su primale NT 201 u odnosu na placebo skupinu ($p<0,001$ prema svim statističkim modelima). Dobivene razlike također su bile klinički značajne, npr. -9.0 bodova kod 240 jedinica u odnosu na placebo i -7,5 bodova kod 120 jedinica u odnosu na placebo u punom statističkom modelu.
Bolesnici su mogli nastaviti s Produljenim Periodom ukoliko je bila potrebna nova injekcija. Bolesnici su primili do pet injekcija lijeka XEOMIN od 120 jedinica ili 240 jedinica s najkraćim razdobljem između injiciranja od najmanje 6 tjedana (ukupno trajanje ispitivanja 48-69 tjedana). Temeljem zahtjeva bolesnika za ponovnim liječenjem, medijan trajanja odgovora nakon liječenja lijekom XEOMIN u ovom ispitivanju (što obuhvaća dvostruko slijepo ispitivanje i produljeno otvoreno ispitivanje) bio je 12 tjedana (interkvartilni raspon: 9 do 15 tjedana). U najvećem broju injekcijskih ciklusa (96,3%) razdoblje između injiciranja je bilo između 6 do 22 tjedna, a u pojedinačnim slučajevima do 28 tjedana.

Spasticitet gornjeg uda (odrasli)

HALMED
24 - 09 - 2026
ODOBRENO

U ključnom kliničkom ispitivanju (dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, multicentričnom) provedenom u bolesnika sa spasticitetom gornjeg uda nakon moždanog udara, 148 bolesnika je randomizirano kako bi primili XEOMIN (n=73) ili placebo (n=75). Kumulativna doza nakon do 6 ponovljenih tretmana u kliničkom ispitivanju iznosila je u prosjeku 1333 jedinica (maksimalno 2395 jedinica) tijekom perioda do 89 tjedana.

Kao što je određeno za primarni parametar djelotvornosti (brzina odgovora za fleksore ručnog zgloba prema Ashworth skali u 4. tjednu, pri čemu je odgovor definiran kao poboljšanje za najmanje 1 bod u rezultatima Ashworth skale od 5 bodova), bolesnici liječeni lijekom XEOMIN (stopa odgovora: 68,5 %) imali su 3,97 puta više šanse da odgovore na liječenje (responders) u odnosu na bolesnike liječene placebom (stopa odgovora: 37,3 %; 95 % CI: 1,90 do 8,30; p < 0,001, ITT populacija).

Ovo ispitivanje s fiksnom dozom nije bilo dizajnirano da diferencira rezultate između ženskih i muških bolesnika, ali ipak u post-hoc analizi stope odgovora su bile više u ženskih (89,3 %) u usporedbi s muškim (55,6 %) bolesnicima, razlika je bila statistički značajna samo za žene. Međutim, u muških su bolesnika stope odgovora prema Ashworth skali nakon 4 tjedna u bolesnika liječenih lijekom XEOMIN bile konzistentno više u svim liječenim mišićnim grupama u usporedbi s placebom. Temeljem zahtjeva bolesnika za ponovljenim liječenjem, medijan trajanja djelovanja u ključnom ispitivanju slijedio je otvoreni produljeni period od 14 tjedana (interkvartilni raspon 13 do 17 tjedana) s vremenom ponovljenog liječenja između 12 i 28 tjedana u većini terapijskih ciklusa (95,9%).

Stope odgovora bile su slične u muškaraca u usporedbi sa ženama u otvorenom produljenom periodu ključnog ispitivanja (prilagodljivo doziranje je bilo moguće u ovom periodu ispitivanja) u kojoj je 145 bolesnika bilo uključeno, a izvedeno je do 5 ciklusa injiciranja, kao i u ispitivanju koje je bilo slijepo za ispitivača (EudraCT broj 2006-003036-30) u kojoj se djelotvornost i sigurnost lijeka XEOMIN ispitivala u dva različita razrjeđenja u 192 bolesnika sa spasticitetom gornjeg uda različite etiologije.

Drugo dvostruko-slijepo, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje u fazi III uključilo je 317 bolesnika sa spasticitetom gornjeg uda koji nisu prethodno liječeni, najmanje 3 mjeseca nakon moždanog udara. Tijekom osnovnog razdoblja (OR) primijenjena je fiksna doza lijeka XEOMIN (400 jedinica) u mišić prema unaprijed definiranom primarnom ciljnom modelu koji je odabran između modela flektiranog lakta, flektiranog ručnog zgloba i zgrčene šake, te u druge pogođene grupe mišića (n=210). Konfirmatorna faktorska analiza primarnih i ko-primarnih varijabli djelotvornosti 4 tjedna nakon injiciranja pokazala je statistički značajno poboljšanje stope odgovora po Aschworthovoj skali ili promjena od početne vrijednosti po Aschworthovoj skali i općeg dojma poboljšanja u ispitivanju. 296 liječenih bolesnika završilo je OR ispitivanja i sudjelovalo u prvom nastavku otvorenog ispitivanja (OLEX, engl. *Open-label Extension*). Tijekom nastavka ispitivanja bolesnici su primili do tri injekcije. Svaki OLEX ciklus sastojao se od jednog tretmana (400 jedinica ukupne doze lijeka XEOMIN fleksibilno podijeljene po svim zahvaćenim mišićima), nakon čega slijedi 12 tjedana razdoblja promatranja. Ispitivanje je trajalo 48 tjedana.

Liječenje mišića ramena istraženo je u otvorenom ispitivanju faze III koje je uključilo 155 bolesnika kod kojih je klinički bilo potrebno liječenje spasticiteta gornjeg i donjeg uda. Protokol ispitivanja je dozvoljavao primjenu doza do 600 jedinica lijeka XEOMIN u gornji ud. Ovo ispitivanje je pokazalo pozitivan odnos između povećanih doza lijeka XEOMIN i poboljšanja stanja kod bolesnika prema Aschworthovoj skali i drugim varijablama djelotvornosti, a bez ugrožavanja sigurnosti bolesnika ili podnošljivosti lijeka XEOMIN.

Spasticitet povezan s pes equinus kao posljedica cerebralne paralize (djeca/adolescenti)
U dvostrukom slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju s usporedbom unutar iste osobe, 131 dijete i adolescent (u dobi od 2 do 17 godina) sa spasticitetom povezanom s deformitetom stopala u položaju plantarne fleksije *pes equinus* uzrokovanom cerebralnom paralizom liječeno je lijekom XEOMIN. Tijekom glavnog razdoblja ispitivanja, jedan ciklus injekcija lijeka XEOMIN primijenjen je jednostrano u dozi od 8 jedinica/kg tjelesne mase, uz maksimalnu dozu od 400 jedinica, dok je odgovarajući volumen placeba primijenjen u drugi donji ud. U razdoblju otvorenog nastavka liječenja, bolesnici su nastavili s jednim ciklusom bilateralnih injekcija lijeka XEOMIN u dozi od 8 jedinica/kg tjelesne mase, uz maksimalnu dozu od 200 jedinica po nozi (ukupna doza 16 jedinica/kg, maks. 400 U).

HALMED
24 - 09 - 2026
ODOBRENO

Statistički značajna razlika između lijeka XEOMIN i placeba uočena je u promjeni mišićnog tonusa – mjereno izvedenom ocjenom na modificiranoj Ashworthovoj ljestvici (MAS) za plantarne fleksore u odnosu na početnu vrijednost – tijekom kontrolnih posjeta u 4. i 6. tjednu (-0,36; 95 % CI [-0,60; -0,12]; p = 0,002). Poboljšanja mišićnog tonusa bila su popraćena promjenama u stopama odgovora prema izvedenoj MAS ljestvici, ljestvici općeg dojma o promjeni spasticiteta plantarnih fleksora te ljestvici postizanja ciljeva.
Nisu zabilježeni neočekivani sigurnosni problemi pri liječenju spasticiteta tipa *pes equinus* lijekom XEOMIN tijekom dva ciklusa injekcija (svaki u trajanju od 14 ± 2 tjedna).

Spasticitet uzrokovan cerebralnom paralizom u djece i adolescenata: pes equinus (odobreno) te savijeno koljeno i aducirano bedro (nije odobreno)
U dvostruko-slijepom kliničkom ispitivanju odgovora na doze s paralelnim skupinama faze III bilo je uključeno 311 djece i adolescenata (u dobi od 2-17 godina) s jednostranim ili dvostranim spasticitetom donjeg uda uzrokovanog cerebralnom paralizom. XEOMIN je primijenjen u svrhu liječenja spasticiteta donjeg uda u 3 terapijske skupine (4 jedinice/kg tjelesne mase s najvećom dozom od 100 jedinica, 12 jedinica/kg tjelesne mase s najvećom dozom od 300 jedinica ili 16 jedinica/kg tjelesne mase s najvećom dozom od 400 jedinica) za liječenje 2 odabrana klinička uzorka (pes equinus, svinuto koljeno, aducirano bedro).
U ovom ispitivanju skupina s niskom dozom je imala ulogu kontrolne skupine. Nije se pokazala statistički značajna razlika kod usporedbe visoke i niske doze ni kod primarnog niti ko-primarnog ishoda djelotvornosti. LS-srednja promjena (SE, 95% CI) rezultata dobivenih prema Aschworth skali za plantarne fleksore od početnog do rezultata u 4-tom tjednu bila je -0,70 (0,061, 95% CI: -0,82; -0,58) za visoku dozu i -0,66 (0,084, 95% CI: -0,82; -0,50) za nisku dozu s p-vrijednosti od 0,650. Poboljšanje u tonusu mišića se nije moglo primijetiti ni preko poboljšanja mišićne funkcije niti općim dojmom ispitivača o promjeni. Ne može se odrediti doziranje lijeka XEOMIN u liječenju spasticiteta donjeg uda u djece i adolescenata iz rezultata ovog ispitivanja. Nisu zabilježeni neočekivani štetni događaji u dvostruko-slijepom ispitivanju i u otvorenom dugoročnom ispitivanju s lijekom XEOMIN kroz četiri terapijska ciklusa.

Spasticitet gornjeg uda uzrokovan cerebralnom paralizom u djece i adolescenata (nije odobreno)
Dvostruko-slijepo kliničko ispitivanje odgovora na doze s paralelnim skupinama faze III je uključilo 350 djece i adolescenata (u dobi od 2-17 godina) sa spasticitetom gornjeg uda ili u kombinaciji sa spasticitetom donjeg uda uzrokovanog cerebralnom paralizom koja su liječena lijekom XEOMIN. U svrhu liječenja spasticiteta gornjeg uda (svinut lakat, svinut ručni zglob, stisnuta šaka, uvrnuta podlaktica, palac-u-dlanu) ili kombinacije spasticiteta gornjeg i donjeg uda pes equinus, svinuto koljeno, aducirano bedro) XEOMIN je primijenjen u 3 terapijske skupine u tijeku osnovnog razdoblja s jednim terapijskim ciklusom: 2 do 5 jedinica/kg tjelesne mase s najvećom dozom od 50 do 125 jedinica, 6 do 15 jedinica/kg tjelesne mase s najvećom dozom od 150 do 375 jedinica i 8 do 20 jedinica/kg tjelesne mase s najvećom dozom od 200 do 500 jedinica. Bolesnici su nastavili primati lijek u najvišoj dozi u otvorenom produženom razdoblju ispitivanja kroz tri terapijska ciklusa.
Pokazala se značajna statistička razlika između visoke i niske doze u rezultatima dobivenim prema Aschworth skali za fleksore lakta i ručnog zgloba od početnog do rezultata u 4-tom tjednu po injiciranju (-0,22 (0,091 [95% CI -0.4;-0.04] p= 0,017). Poboljšanje u tonusu mišića se nije moglo primijetiti ni preko poboljšanja mišićne funkcije niti općim dojmom ispitivača o promjeni. Stoga se ne može odrediti doziranje lijeka XEOMIN u liječenju spasticiteta gornjeg uda u djece i adolescenata iz rezultata ovog ispitivanja.

Nisu zabilježeni neočekivani štetni događaji u liječenju spasticiteta gornjeg i donjeg uda lijekom XEOMIN kroz četiri terapijska ciklusa (14 ± 2 tjedana svaki).

Kronična sijaloreja (odrasli)
Ključno dvostruko slijepo, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje faze III je uključilo 184 bolesnika koji su patili najmanje tri mjeseca od sijaloreje koja je bila posljedica Parkinsonove bolesti, atipičnog parkinsonizma, moždanog udara ili traumatske ozlijede mozga. Tijekom osnovnog razdoblja (OR) intraglandularno je primijenjena fiksna doza lijeka XEOMIN (100 odnosno 75 jedinica) ili placebo u parotidne odnosno submandibularne žlijezde slinovnice prema definiranom omjeru (3:2).

HALMED
24 - 09 - 2026
ODOBRENO

		nSPS (g/min)		ODPS (vrijednost bodova)	
Liječenje	**Razdoblje**	**Broj opažaja**	**RPV srednje (SG)**	**Broj opažaja**	**RPV srednje (SG)**
Placebo	tjedan 4	36	-0,04 (0,033)	36	0,67 (0,186)
100 jedinica	tjedan 4	73	-0,13 (0,026)	74	1,25 (0,144)
100 jedinica	tjedan 8	73	-0,13 (0,026)	74	1,30 (0,148)
100 jedinica	tjedan 12	73	-0,12 (0,026)	74	1,21 (0,152)
100 jedinica	tjedan 16	73	-0,11 (0,027)	74	0,93 (0,152)
nSPS: Nestimulirana stopa protoka sline; ODPS: Opći dojam promjene skale *RPV: Srednja razlika od početne vrijednosti; SG: standardna greška*					

U 4. tjednu opažen je barem jedan bod poboljšanja na ODPS (ko-primarna mjera ishoda) kod 73% bolesnika liječenih sa 100 jedinica lijeka XEOMIN u usporedbi s 44% bolesnika iz placebo skupine. Konfirmatorna analiza obje ko-primarne varijablie djelotvornosti (nSPS i ODPS 4 tjedna nakon injiciranja) pokazala je statistički značajno poboljšanje u skupini koja je primala 100 jedinica lijeka XEOMIN u usporedbi s placebom. Poboljšanja u parametrima djelotvornosti 8 i 12 tjedana nakon injiciranja su vidljiva i održavaju se do zadnje točke opažanja u OR u 16. tjednu. Ko-primarne varijable djelotvornosti u 4. tjednu su pokazale bolje rezultate kod primjene navođene ultrazvukom u usporebi s metodom anatomskih pokazatelja (nSPS p-vrijednost 0,019 naprama 0,099 i ODPS 0,003 naprama 0,171).
173 bolesnika završilo je OR i sudjelovalo u produženom razdoblju (PR). PR se sastojalo iz 3 ciklusa slijepe doze, svaki ciklus se sastojao od jednog tretmana (100 odnosno 75 jedinica ukupne doze lijeka XEOMIN s istim omjerom kao u OR) nakon čega slijedi 16 tjedana razdoblja promatranja. 151 bolesnik završio je PR. Rezultati PR su potvrdili nalaze iz OR i pokazali kontinuiranu korist liječenja sa 100 jedinica lijeka XEOMIN.

Kronična sijaloreja *(djeca/adolescenti)*
U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju faze III, liječeno je ukupno 225 djece i adolescenata (u dobi 2 – 17 godina) tjelesne težine najmanje 12 kg oboljelo od kronične sijaloreje povezane sa neurološkim poremećajima i/ili intelektualnim invaliditetom. Tijekom osnovnog razdoblja (OR), 220 bolesnika u dobi od 6 – 17 godina primalo je lijek XEOMIN u skladu s razredom tjelesne težine i do 75 jedinica ili placebo. Terapija je primijenjena intraglandularno uz navođenje ultrazvukom u parotidne, odnosno submandibularne žlijezde slinovnice prema definiranom omjeru doziranja 3:2.

		nSPS (g/min)		ODPS (vrijednost bodova)	
Liječenje	**Razdoblje**	**Broj opažaja**	**RPV srednje (SG)**	**Broj opažaja**	**RPV srednje (SG)**
Placebo	tjedan 4	72	-0.07 (0.015)	72	0.63 (0.104)
XEOMIN u skladu s razredom tjelesne težine	tjedan 4	148	-0.14 (0.012)	148	0.91 (0.075)
	tjedan 8	146	-0.16 (0.012)	146	0.94 (0.068)
	tjedan 12	147	-0.16 (0.013)	147	0.87 (0.073)
	tjedan 16	145	-0.15 (0.013)	146	0.77 (0.070)
nSPS: Nestimulirana stopa protoka sline; ODPS: Opći dojam promjene skale; *RPV: Srednja razlika od početne vrijednost; SG: Standardna greška*					

Konfirmatorna analiza ko-primarnih varijabli djelotvornosti (nSPS i ODPS 4 tjedna nakon injiciranja) pokazala je statistički značajno i klinički bitno poboljšanje u grupi koja je primala XEOMIN u usporedbi s grupom koja je primala placebo. Kod oba parametra djelotvornosti, primijećena je statistički značajna razlika između grupa do kraja osnovnog razdoblja ispitivanja (OR) u 16-tom tjednu.

HALMED
24 - 09 - 2026
ODOBRENO

Kod svih 35-ero djece u dobi 2 – 5 godina liječenih lijekom XEOMIN sukladno razredu tjelesne težine, nije korištena placebo kontrolna skupina kojom bi se pokazalo poboljšanje u ispitivanoj varijabli djelotvornosti nalik onom u ispitivanoj u grupi u dobi 6 – 17 godina liječenoj lijekom XEOMIN. 247 bolesnika sudjelovalo je u prvom nastavku otvorenog ispitivanja (OLEX, engl. *Open-label Extension*). OLEX se sastojao od tri dodatna ciklusa, svaki s pojedinačnom terapijom, nakon čega je uslijedilo 16-otjedno razdoblje promatranja. Svi su bolesnici primili lijek XEOMIN sukladno istoj prethodno utvrđenoj shemi doziranja i isti omjer doziranja kao i u osnovnom razdoblju (OR). Ukupno je 222 bolesnika završilo OLEX. Rezultati OLEX-a potvrdili su zaključke iz OP-a koji su pokazali prednosti kontinuiranog liječenja. Nisu utvrđena neočekivana sigurnosna pitanja.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka XEOMIN:

- u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju distonije.
- u dojenčadi i male djece u dobi od 0 – 24 mjeseca u liječenju mišićnog spasticiteta i kronične sijaloreje.

Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Opće karakteristike djelatne tvari

Klasična ispitivanja kinetike i distribucije ne mogu biti provedena s botulinskim neurotoksinom tipa A, jer se djelatna tvar primjenjuje u malim količinama (pikogrami po injekciji) te se brzo i ireverzibilno veže na kolinergične živčane završetke.

Nativni botulinski toksin tipa A je kompleks visoke molekularne mase, koji uz neurotoksin (150 kD) sadrži druge netoksične proteine, poput hemaglutinina i nehemaglutinina. Suprotno konvencionalnim pripravcima, koji sadrže kompleks botulinskog toksina tipa A, XEOMIN sadrži čisti (150 kD) neurotoksin jer ne sadrži proteinske komplekse i stoga ima nizak sadržaj stranih proteina. Primijenjeni sadržaj stranih proteina smatra se jednim od faktora za sekundarni neuspjeh terapije.

Pokazano je da botulinski neurotoksin tip A prolazi retrogradni aksonalni trasport nakon intramuskularnog injiciranja. Međutim, retrogradni transsinaptički prolaz aktivnog botulinskog neurotoksina tipa A u središnji živčani sustav nije bio pronađen kod terapijski relevantnih doza.

Botulinski neurotoksin tip A vezan na receptor ulazi endocitozom u živčani završetak prije no što stigne do svog cilja (SNAP 25) i tada se intracelularno razgradi. Slobodno cirkulirajuće molekule botulinskog neurotoksina tipa A, koje se nisu vezale na receptore presinaptičkih kolinergičnih živčanih završetaka, su fagocitirane ili pinocitirane te razgrađene kao i svaki drugi slobodno cirkulirajući protein.

Distribucija djelatne tvari u bolesnika

Farmakokinetička ispitivanja s lijekom XEOMIN u ljudi nisu bila provedena zbog prethodno navedenih razloga.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja kardiovaskularne i intestinalne sigurnosne farmakologije.

Saznanja iz ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza na sustavnu toksičnost lijeka XEOMIN u životinja nakon intramuskularne injekcije uglavnom su se odnosila na njegovo farmakodinamičko djelovanje, odnosno na atoniju, parezu i atrofiju injiciranih mišića.

Slično, težina injicirane submandibularne žlijezde slinovnice se smanjila kod svih razina doze, a acinarna atrofija žlijezde slinovnice je opažena kod najviše doze od 40 jedinica/kg nakon četiri ponovljene injekcije lijeka XEOMIN u razmacima od 8 tjedana u štakora.

HALMED
24 - 09 - 2026
ODOBRENO

Nisu zabilježeni dokazi o lokalnoj intoleranciji. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti s lijekom XEOMIN nisu pokazala ni štetne učinke na plodnost mužjaka ili ženki u kunića niti izravne učinke na embrionalno-fetalni razvoj ili pre- ili post-natalni razvoj u štakora i/ili kunića. Međutim, primjena lijeka XEOMIN u dnevnim, tjednim ili dvotjednim intervalima u ispitivanjima embriotoksičnosti u razinama doza koje pokazuju maternalnu redukciju u tjelesnoj težini, povećala je broj abortusa u kunića i neznatno snizila težinu fetusa u štakora. Kontinuirana sistemska izloženost ženki tijekom (nepoznate) osjetljive faze organogeneze kao preduvjet za indukciju teratogenih učinaka ne može se nužno pretpostaviti u ovim ispitivanjima.

U ispitivanju toksičnosti u mladih štakora nakon odbića zabilježena je kod najviše ispitivane doze (30 jedinica/kg) atrofija germinalnog epitela testisa i hipospermija, no bez utjecaja na plodnost mužjaka. Kad su se mužjaci i ženke parili u dobi od 14 tjedana, performansa mužjaka koji su primali visoku dozu je smanjena, vjerojatno zbog slabosti udova i primjetno niže tjelesne mase. Gubitak u preimplantacijskoj fazi je povećan kod doze od 10 jedinica/kg i više, no bez djelovanja na prosječni broj žutih tijela. Ne može se konačno razjasniti da li je ovaj nalaz rezultat utjecaja s muške ili ženske strane.

Sukladno tome, sigurnosne granice kliničkog liječenja su općenito niske kada su u pitanju visoke kliničke doze.

Ispitivanja genotoksičnosti ili kancerogenosti nisu bila provedena s lijekom XEOMIN.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

humani albumin
saharoza

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

XEOMIN 50 jedinica prašak za otopinu za injekciju: 3 godine
XEOMIN 100 jedinica prašak za otopinu za injekciju: 4 godine
XEOMIN 200 jedinica prašak za otopinu za injekciju: 3 godine

Rekonstituirana otopina:
Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u upotrebi dokazana je za 24 sata pri 2 °C do 8 °C.

S mikrobiološkog stajališta lijek se mora odmah primijeniti. Ako se lijek ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene su odgovornost korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata pri 2 °C do 8 °C, osim ako se rekonstitucija provela u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Uvjete čuvanja nakon pripremanja lijeka za primjenu, vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica (staklo tip I) s čepom (bromobutilna guma) i sa sigurnosnim zatvaračem (aluminij).

HALMED
24 - 09 - 2026
ODOBRENO

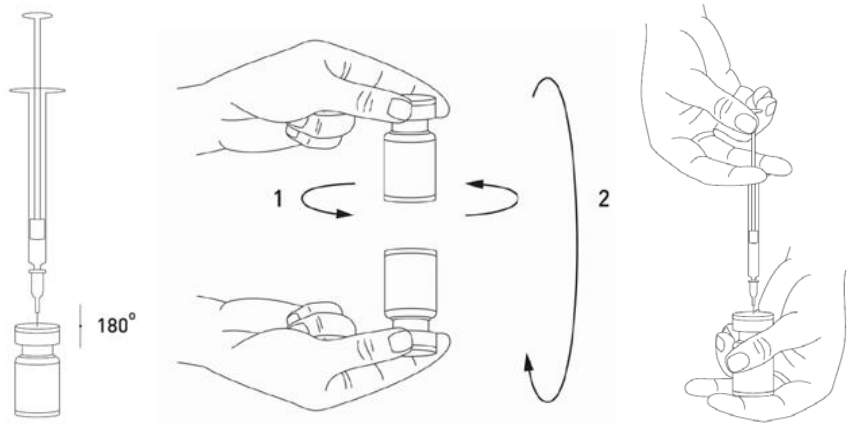
XEOMIN 50 jedinica prašak za otopinu za injekciju: veličine pakiranja 1, 2, 3 ili 6 bočica, svaka sadrži 50 jedinica.
XEOMIN 100 jedinica prašak za otopinu za injekciju: veličine pakiranja 1, 2, 3, 4 ili 6 bočica, svaka sadrži 100 jedinica.
XEOMIN 200 jedinica prašak za otopinu za injekciju: veličine pakiranja 1, 2, 3, 4 ili 6 bočica, svaka sadrži 200 jedinica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rekonstitucija
XEOMIN se rekonstituira prije primjene otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju. Rekonstituciju i razrjeđivanje treba izvesti u skladu sa smjernicama dobre kliničke prakse, naročito u pogledu asepse.

Dobra je praksa rekonstituirati otopinu u bočici i pripremiti štrcaljku iznad plastificiranog upijajućeg papira kako bi se uhvatila prolivena tekućina. U štrcaljku se uvuče odgovarajuća količina otopine natrijevog klorida (vidjeti tablicu o razrjeđenjima). Za rekonstituciju se preporuča kratka konična igla 20-27 G.Nakon vertikalnog umetanja igle kroz gumeni čep, otapalo se mora polako injicirati u bočicu kako bi se izbjeglo stvaranje pjene. Ako vakuum ne uvuče otapalo u bočicu, potrebno je baciti bočicu. Izvadite iglu iz bočice i promiješajte XEOMIN s otapalom laganim okretanjem i preokretanjem/preklapanjem bočice. Nemojte snažno tresti bočicu. Ukoliko je potrebno igla koja se koristila za rekonstituciju može ostati u bočici i potrebna količina otopine se može povući u novu, sterilnu štrcaljku, pogodnu za injiciranje.



Rekonstituirani XEOMIN je bistra, bezbojna otopina bez vidljivih čestica.

XEOMIN se ne smije primijeniti ako rekonstituirana otopina izgleda mutno ili sadrži flokule ili vidljive čestice.

Mora se paziti da se upotrijebi točan volumen otapala za odabranu jačinu lijeka a kako bi se izbjeglo slučajno predoziranje. Ukoliko se koriste razlčite veličine bočica za jedan postupak injiciranja mora se paziti na korištenje točne količine otapala za rekonstituciju određenog broja jedinica u 0,1 ml. Potrebna količina otapala se razlikuje za XEOMIN 50 jedinica, XEOMIN 100 jedinica i XEOMIN 200 jedinica. Shodno tome, svaka štrcaljka mora biti označena.

Moguće koncentracije za XEOMIN 50, 100 i 200 jedinica navedene su u sljedećoj tablici:

Rezultirajuća doza (u jedinicama po 0,1 ml)	**Dodano otapalo** (natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) otopina za injekciju)		
	Bočica s 50 jedinica	**Bočica sa 100 jedinica**	**Bočica s 200 jedinica**

HALMED
24 - 09 - 2026
ODOBRENO

20 jedinica	0,25 ml	0,5 ml	1 ml
10 jedinica	0,5 ml	1 ml	2 ml
8 jedinica	0,625 ml	1,25 ml	2,5 ml
5 jedinica	1 ml	2 ml	4 ml
4 jedinice	1,25 ml	2,5 ml	5 ml
2,5 jedinica	2 ml	4 ml	Nije primjenjivo
2 jedinice	2,5 ml	5 ml	Nije primjenjivo
1,25 jedinica	4 ml	nije primjenjivo	Nije primjenjivo

Svaka otopina za injiciranje koja je bila pohranjena dulje od 24 sata kao i svaka neiskorištena otopina za injiciranje mora biti bačena.

Postupak kojeg se potrebno pridržavati za sigurno uklanjanje bočica, štrcaljki i ostalog upotrijebljenog materijala
Sve neupotrijebljene bočice ili preostalu otopinu u bočici i/ili štrcaljkama mora se autoklavirati. Drugi način je da se preostali XEOMIN inaktivira dodatkom jedne od slijedećih otopina: 70%-tni etanol, 50%-tni izopropanol, 0,1%-tni anionski detergent, razrijeđena otopina natrijevog hidroksida (0,1 N NaOH) ili razrijeđena otopina natrijevog hipoklorita (najmanje 0,1% NaOCl).

Nakon inaktivacije, upotrijebljene bočice, štrcaljke i ostali materijal ne smije se isprazniti i mora se baciti u za to odgovarajuće spremnike te zbrinuti u skladu s lokalnim zahtjevima.

Preporuke u slučaju nezgode pri rukovanju botulinskim toksinom tipa A
- Sav proliveni lijek mora se obrisati: bilo apsorbirajućim materijalom natopljenim bilo kojom od gore navedenih otopina u slučaju praška ili suhim apsorbirajućim materijalom u slučaju rekonstituiranog lijeka.
- Kontaminirane površine treba očistiti apsorbirajućim materijalom natopljenim bilo kojom od gore navedenih otopina i potom osušiti.
- Ako se bočica razbije, treba postupiti prema gore navedenim uputama pažljivo skupljajući komadiće slomljenog stakla i brišući lijek te izbjegavajući nastanak posjekotina na koži.
- Ako lijek dođe u kontakt s kožom, treba pogođeno područje temeljito isprati vodom.
- Ako lijek dospije u oči, treba temeljito isprati s puno vode ili oftalmološkom otopinom za ispiranje očiju.
- Ako lijek dođe u kontakt s ranom, porezanom ili oštećenom kožom, treba temeljito isprati s puno vode. Treba poduzeti odgovarajuće medicinske korake sukladno injiciranoj dozi.

Potrebno je strogo se pridržavati ovih uputa o rukovanju i zbrinjavanju.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt am Main
Njemačka

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

XEOMIN 50 jedinica prašak za otopinu za injekciju: HR-H-708914098
XEOMIN 100 jedinica prašak za otopinu za injekciju: HR-H-480570177
XEOMIN 200 jedinica prašak za otopinu za injekciju: HR-H-601583942

HALMED
24 - 09 - 2026
ODOBRENO

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

XEOMIN 50jedinica prašak za otopinu za injekciju: 31.01.2014./29.08.2016.
XEOMIN 100 jedinica prašak za otopinu za injekciju: 31.01.2014./29.08.2016.
XEOMIN 200 jedinica prašak za otopinu za injekciju: 05.05.2016./05.05.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

09/2026

HALMED
24 - 09 - 2026
ODOBRENO