

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

XEOMIN 50 unități pulbere pentru soluție injectabilă  
XEOMIN 100 unități pulbere pentru soluție injectabilă  
XEOMIN 200 unități pulbere pentru soluție injectabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

*XEOMIN 50 unități pulbere pentru soluție injectabilă*

Un flacon conține 50 unități de neurotoxină *Clostridium botulinum* tip A (150 kD), fără complex de proteine\*

*XEOMIN 100 unități pulbere pentru soluție injectabilă*

Un flacon conține 100 unități\* de neurotoxină *Clostridium botulinum* tip A (150 kD), fără complex de proteine\*

*XEOMIN 200 unități pulbere pentru soluție injectabilă*

Un flacon conține 200 unități de neurotoxină *Clostridium botulinum* tip A (150 kD), fără complex de proteine\*.

\* Neurotoxină botulinică tip A, purificată din culturi de *Clostridium botulinum* (tulpină Hall)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă  
Pulbere de culoare albă

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

XEOMIN este indicat pentru tratamentul simptomatic la adulți al

- blefarospasmului și spasmului hemifacial,
- distoniei cervicale în formă predominant rotativă (torticolis spasmodic),
- spasticității membrului superior,
- sialoreei cronice din tulburările neurologice.

XEOMIN este indicat pentru tratamentul simptomatic la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani și cu o greutate  $\geq 12$  kg în

- sialoreea cronică cauzată de tulburările neurologice / tulburărilor de neurodezvoltare.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

**Din cauza diferențelor dintre unități în evaluarea potenței, dozele de XEOMIN exprimate în unități nu sunt interschimbabile cu cele pentru alte medicamente ce conțin toxină botulinică de tip A.**

Pentru informații detaliate privind studiile clinice cu XEOMIN, în comparație cu complexul convențional de toxină botulinică tip A (900 kD), vezi pct. 5.1.

XEOMIN poate fi administrat doar de către medici cu specializări adecvate și experiență necesară în ceea ce privește utilizarea toxinei botulinice de tip A.

Doza optimă, frecvența și numărul de locuri de injectare trebuie stabilite de către medic în mod individual, pentru fiecare pacient în parte. Trebuie realizată o ajustare treptată a dozei.

*Dozele unice de XEOMIN recomandate nu trebuie depășite.*

## Doze

### *Blefarospasm și spasm hemifacial*

Doza inițială recomandată este de 1,25 unități până la 2,5 unități, pentru fiecare loc de injectare. Doza inițială nu trebuie să depășească 25 unități, pentru fiecare ochi. Doza totală nu trebuie să depășească 50 unități pentru fiecare ochi per sesiune de tratament. Tratamentul repetat nu trebuie să fie în general mai frecvent de un interval de 12 săptămâni. Intervalele de tratament trebuie determinate individual în funcție de starea clinică a pacientului.

Timpul median până la prima instalare a efectului este situat în decurs de patru zile după administrarea injecției. În general, efectul tratamentului cu XEOMIN durează aproximativ 3-5 luni; cu toate acestea, poate dura mult mai mult sau mai puțin.

La sesiuni repetate de tratament, doza poate fi crescută până la de două ori, dacă răspunsul la tratamentul inițial este considerat insuficient. Cu toate acestea, se pare că nu se poate obține niciun beneficiu suplimentar din injectarea a mai mult de 5,0 unități în fiecare loc.

Pacienții cu spasm hemifacial trebuie tratați ca în cazul blefarospasmului unilateral.

### *Torticolis spasmodic*

În abordarea terapeutică a torticolisului spasmodic, doza de XEOMIN trebuie adaptată la fiecare pacient în parte, în funcție de poziția capului și gâtului pacientului, de locul eventualei dureri, de hipertrofia musculară, de greutatea corporală a pacientului și de răspunsul la injecție.

La prima sesiune de tratament nu trebuie să se injecteze mai mult de 200 unități. În cursul sesiunilor ulterioare, doza se poate ajusta, în funcție de răspunsul la tratament. Nu trebuie depășită doza totală de 300 unități per sesiune de tratament. Nu trebuie să se administreze mai mult de 50 unități per un singur loc de injectare.

Timpul median până la prima instalare a efectului este situat în decurs de șapte zile de la administrarea injecției. În general, efectul fiecărui tratament cu XEOMIN durează aproximativ 3-4 luni; cu toate acestea, poate dura mult mai mult sau mai puțin. Nu se recomandă intervale de tratament mai mici de 10 săptămâni. Intervalele de tratament trebuie determinate în funcție de starea clinică a fiecărui pacient.

### *Spasticitatea membrului superior*

Doza exactă și numărul de locuri de injectare trebuie adaptate la fiecare pacient în parte, în funcție de mărimea, numărul și localizarea mușchilor implicați, de severitatea spasticității și de prezența slăbiciunii musculare locale.

Dozele recomandate per mușchi:

**Tipar clinic**  
*Mușchi*

**Unități**  
**(interval)**

**Număr de locuri de**  
**injectare pe mușchi**

**Articulația mâinii în poziție de flexie**

<i>Flexor carpi radialis (mușchiul flexor radial al carpului)</i>	25-100	1-2
<i>Flexor carpi ulnaris (mușchiul flexor ulnar al carpului)</i>	20-100	1-2
<b>Pumn încheștat</b>		
<i>Flexor digitorum superficialis (mușchiul flexor superficial al degetelor)</i>	25-100	2
<i>Flexor digitorum profundus (mușchiul flexor profund al degetelor)</i>	25-100	2
<b>Cot flexat</b>		
<i>Brachioradialis (mușchiul brahioradial)</i>	25-100	1-3
<i>Biceps</i>	50-200	1-4
<i>Brachialis (mușchiul brahial)</i>	25-100	1-2
<b>Antebraț în decubit</b>		
<i>Pronator quadratus (mușchiul pronator pătrat)</i>	10-50	1
<i>Pronator teres (mușchiul pronator rotund)</i>	25-75	1-2
<b>Police în palmă</b>		
<i>Flexor pollicis longus (mușchiul flexor lung al policelui)</i>	10-50	1
<i>Adductor pollicis (mușchiul adductor al policelui)</i>	5-30	1
<i>Flexor pollicis brevis (mușchiul flexor scurt al policelui)/</i>	5-30	1
<i>Opponens pollicis (mușchiul opozant al policelui)</i>		
<b>Umăr în rotație internă/externă/addus</b>		
<i>Deltoideus, pars clavicularis (mușchiul deltoid anterior)</i>	20-150	1-3
<i>Latissimus dorsi (mușchiul marele dorsal)</i>	25-150	1-4
<i>Pectoralis major (mușchiul marele pectoral)</i>	20-200	1-6
<i>Subscapularis (mușchiul subscapular)</i>	15-100	1-4
<i>Teres major (mușchiul rotundul mare)</i>	20-100	1-2

Doza totală maximă pentru tratamentul spasticității membrului superior nu trebuie să depășească 500 unități per sesiune de tratament și nu trebuie administrate mai mult de 250 unități în mușchii umărului. Pacienții au raportat instalarea acțiunii la 4 zile după tratament. Efectul maxim ca îmbunătățire a tonusului muscular a fost perceput în interval de 4 săptămâni. În general, efectul tratamentului a durat 12 săptămâni, însă poate dura semnificativ mai mult sau mai puțin. În general, tratamentul repetat nu trebuie să fie mai frecvent de o dată la interval de 12 săptămâni. Intervalele de tratament trebuie determinate în funcție de starea clinică a fiecărui pacient.

#### *Sialoreea cronică (adulți)*

Trebuie utilizată o soluție reconstituită, cu o concentrație de 5 unități/0,1 ml.

Se injectează XEOMIN bilateral în glandele parotide și submandibulare (patru injecții în total per tratament). Doza este împărțită în raport de 3:2 între glandele parotide și submandibulare, după cum urmează:

Glande	Unități	Volum
Glande parotide	30 de fiecare parte	0,6 ml per injecție
Glande submandibulare	20 de fiecare parte	0,4 ml per injecție

Locul injecției trebuie să fie aproape de centrul glandei.

Doza recomandată pentru fiecare ședință de tratament este de 100 unități. Doza maximă nu trebuie depășită.

Intervalele între ședințele de tratament trebuie determinate pe baza nevoii clinice reale a fiecărui pacient.

Nu este recomandată repetarea tratamentului mai des decât o dată la 16 săptămâni.

Sialoreea cronică (copii/adolescenți)

Trebuie utilizată o soluție reconstituită la o concentrație de 2,5 unități/0,1 ml.

XEOMIN este injectat în glandele parotide și submandibulare de pe ambele părți (per tratament, patru injecții în total). Doza ajustată în funcție de greutatea corporală este împărțită cu un raport de 3:2 între glandele parotide și submandibulare, după cum se indică în tabelul de mai jos. Nu se pot face recomandări de dozare pentru copiii cu greutatea mai mică de 12 kg.

Greutate corporală	Glanda parotidă, fiecare parte		Glanda submandibulară, fiecare parte		Doza totală, ambele glande, ambele părți
	Doză per glandă	Volumul per injecție	Doză per glandă	Volumul per injecție	
[kg]	[Unități]	[ml]	[Unități]	[ml]	[Unități]
≥ 12 and < 15	6	0,24	4	0,16	20
≥ 15 and < 19	9	0,36	6	0,24	30
≥ 19 and < 23	12	0,48	8	0,32	40
≥ 23 and < 27	15	0,60	10	0,40	50
≥ 27 and < 30	18	0,72	12	0,48	60
≥ 30	22.5	0,90	15	0,60	75

Locul injectării trebuie să fie aproape de centrul glandei.

Intervalele de tratament trebuie stabilite pe baza necesității clinice reale a fiecărui pacient. Tratamentul repetat nu trebuie să fie mai frecvent decât la fiecare 16 săptămâni.

#### *Toate indicațiile*

Dacă nu apare niciun efect al tratamentului în interval de o lună după injecția inițială, trebuie luate următoarele măsuri:

- Verificarea clinică a efectului neurotoxinei asupra mușchiului injectat: de exemplu, o investigație electromiografică într-o unitate specializată
- Analiza motivelor lipsei unui răspuns, de exemplu, izolarea necorespunzătoare a mușchilor care urmează a fi injectați, o doză prea mică, o tehnică de injectare deficitară, contractură fixă, un antagonist prea slab, posibila dezvoltare a anticorpilor
- Reevaluarea tratamentului cu neurotoxină botulinică de tip A ca terapie adecvată
- Dacă nu au apărut reacții adverse în timpul tratamentului inițial, poate fi efectuat un ciclu de tratament suplimentar în următoarele condiții: 1) ajustarea dozei în funcție de analiza eșecului terapeutic cel mai recent, 2) localizarea mușchilor implicați prin tehnici cum este ghidarea electromiografică, 3) este respectat intervalul minim recomandat între tratamentul inițial și tratamentul repetat.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea XEOMIN în alte indicații decât cele descrise pentru populația pediatrică la punctul 4.1 nu au fost stabilite. Nu se pot face recomandări privind dozajul pentru alte indicații terapeutice decât sialoreea cronică la copiii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani și cu o greutate ≥ 12 kg.

Datele clinice pediatrice disponibile la acest moment cu XEOMIN sunt descrise în secțiunea 5.1.

#### Mod de administrare

### *Toate indicațiile*

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6. După reconstituire, XEOMIN trebuie utilizat pentru o singură ședință de injecție și pentru un singur pacient.

XEOMIN este destinat administrării intramusculare și intraglandulare (în glanda salivară).

### *Blefarospasm și spasm hemifacial*

După reconstituire, soluția de XEOMIN este injectată intramuscular utilizându-se un ac steril adecvat (de exemplu, ac cu calibrul 27-30 / 0,30-0,40 mm diametru / 12,5 mm lungime). Nu este necesară ghidarea electromiografică. Se recomandă un volum injectabil de aproximativ 0,05-0,1 ml.

XEOMIN este injectat în mușchiul orbicular medial și lateral al pleoapei superioare și în mușchiul orbicular lateral al pleoapei inferioare. De asemenea, injecția se poate administra în zonele adiacente din zona sprâncenei, în mușchiul orbicular lateral și în zona facială superioară, în cazul în care spasmele din această regiune interferă cu vederea.

În cazurile de blefarospasm unilateral, injecțiile trebuie limitate la ochiul afectat.

Pacienții cu spasm hemifacial trebuie tratați ca și în cazul blefarospasmului unilateral.

Din studiile clinice efectuate cu XEOMIN nu există experiență privind administrarea de injecții în zona facială inferioară.

Mușchii din zona facială inferioară nu trebuie injectați din cauza riscului accentuat de slăbiciune locală, după cum s-au raportat cazuri din literatură, la injectarea cu toxină botulinică în această zonă la pacienții cu spasm hemifacial.

### *Torticolis spasmodic*

Pentru injecțiile administrate în mușchii superficiali se utilizează un ac steril adecvat (de exemplu, ac cu calibrul 25-30 / 0,30-0,50 mm diametru / 37 mm lungime), iar pentru injecțiile administrate în musculatura mai profundă se poate utiliza, de exemplu, un ac cu calibrul 22 / 0,70 mm diametru / 75 mm lungime. Se recomandă un volum injectabil de aproximativ 0,1-0,5 ml pentru fiecare loc de injecție.

În abordarea terapeutică a torticolisului spasmodic, XEOMIN se injectează în mușchiul sternocleidomastoidian, mușchiul ridicător al scapulei, mușchiul scalen, mușchiul splenius al capului și/sau mușchiul trapez. Această listă nu este exhaustivă, deoarece oricare dintre mușchii responsabili pentru controlarea poziției capului poate fi implicat și, de aceea, poate necesita tratament. În cazul apariției unor dificultăți în izolarea mușchilor singulari, injecțiile trebuie efectuate utilizând tehnici cum sunt ghidarea electromiografică sau ultrasunetele. Masa musculară și gradul de hipertrofie sau de atrofie reprezintă factori care trebuie luați în considerare la selectarea dozei corespunzătoare.

Mai multe locuri de injecție permit o acoperire mai uniformă cu XEOMIN a zonelor inervate din mușchiul distonic și sunt utile mai ales la mușchii mai mari. Numărul optim de locuri de injecție depinde de dimensiunea mușchiului care urmează să fie denervat pe cale chimică.

Injecția nu trebuie administrată bilateral în mușchiul sternocleidomastoidian, deoarece există un risc crescut de reacții adverse (mai ales disfagie) în cazul administrării de injecții bilaterale sau de doze mai mari de 100 unități în acest mușchi.

### *Spasticitatea membrului superior*

Soluția reconstituită XEOMIN se injectează cu ajutorul unui ac steril adecvat (de exemplu, ac cu calibrul 26 / 0,45 mm în diametru / 37 mm lungime, pentru mușchii superficiali și un ac mai lung, de exemplu, ac cu calibrul 22 / 0,7 mm în diametru / 75 mm lungime, pentru musculatura mai profundă).

Dacă există dificultăți în izolarea individuală a mușchilor, se recomandă utilizarea de tehnici, cum sunt: ghidarea electromiografică și ultrasunetele, pentru localizarea mușchilor implicați. Mai multe locuri de

injecție pot permite un contact mai uniform al XEOMIN cu zonele inervate ale mușchiului și sunt utile mai ales atunci când sunt injectați mușchii mai mari.

#### *Sialoreea cronică (adulți/copii/adolescenți)*

După reconstituire, soluția de XEOMIN este injectată intraglandular, folosind un ac steril adecvat (de exemplu, calibru 27-30 / diametru 0,30-0,40 mm / lungime 12,5 mm). La adulți, pentru localizarea glandelor salivare pot fi folosite atât reperele anatomice, cât și ghidarea ecografică, dar este preferabilă metoda cu ghidare ecografică, deoarece ar putea avea un efect terapeutic superior (a se vedea secțiunea 5.1).

Pentru tratamentul copiilor și adolescenților ar trebui să se utilizeze ghidaj cu ultrasunete. Anestezia locală (cum ar fi: cremă cu anestezic local), sedarea sau anestezia în combinație cu sedarea pot fi oferite copiilor și adolescenților înainte de injecție după o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc și în conformitate cu practica locală.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Tulburări generalizate la nivelul activității musculare (de exemplu: miastenia gravis, sindrom Lambert-Eaton).
- Infecții sau inflamații la locul de injecție propus.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate:

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului produsului administrat trebuie înregistrate în mod clar.

#### Generalități:

Înainte de administrarea XEOMIN, medicul trebuie să se familiarizeze cu anatomia pacientului și cu orice deviație anatomică determinată de procedurile chirurgicale anterioare.

Trebuie avut grijă ca XEOMIN să nu fie injectat într-un vas de sânge.

XEOMIN trebuie utilizat cu prudență:

- dacă există tulburări de sângerare de orice tip
- la pacienți care urmează tratament anticoagulant sau cu alte substanțe care pot avea efect anticoagulant.

Efectele clinice ale neurotoxinei botulinice de tip A se pot amplifica sau diminua ca urmare a administrării repetate a injecțiilor. Motivele posibile ale modificărilor efectelor clinice sunt tehnicile diferite de reconstituire, intervalele alese pentru administrarea injecției, locurile de injecție și limitele de variație ale activității toxinei determinate de procedura de testare biologică implicată sau de lipsa secundară a răspunsului.

#### Răspândirea efectului toxinei botulinice la nivel local și la distanță

Pot să apară reacții adverse ca urmare a administrării inadecvate a injecțiilor cu neurotoxină botulinică de tip A, care pot paraliza temporar grupele musculare apropiate. Dozele mari pot cauza paralizie în mușchii localizați la distanță de locul injecției.

Au fost raportate reacții adverse care pot fi asociate cu răspândirea toxinei botulinice de tip A la distanță de locul administrării injecției (vezi pct. 4.8). Unele dintre acestea pot pune viața în pericol și au fost raportate cazuri de deces care, în unele cazuri, a fost asociat cu disfație, pneumonie și/sau debilitate semnificativă.

Pacienții tratați cu doze terapeutice se pot confrunta cu slăbiciune musculară excesivă.

Pacienții sau persoanele care îi îngrijesc trebuie avertizați să ceară ajutor medical de urgență dacă apar tulburări de deglutiție, de vorbire sau respiratorii.

De asemenea, disfagia a fost raportată ca urmare a injecției administrate în alte locuri decât musculatura cervicală.

#### Tulburări neuromusculare preexistente

Pacienții cu tulburări neuromusculare pot prezenta un risc de dezvoltare a slăbiciunii musculare excesive, în special atunci când tratamentul este administrat intramuscular. Medicamentul care conține toxină botulinică de tip A trebuie utilizat la acești pacienți numai sub supravegherea unui specialist și numai dacă se consideră că beneficiile tratamentului depășesc riscurile.

În general, pacienții cu istoric de aspirație sau disfagie trebuie tratați cu prudență. Se recomandă prudență maximă în cazul în care acești pacienți sunt tratați pentru distonie cervicală.

XEOMIN trebuie utilizat cu prudență:

- la pacienții cu scleroză laterală amiotrofică
- la pacienții cu alte boli care determină disfuncție neuromusculară periferică
- în mușchii țintă care prezintă slăbiciune sau atrofie pronunțată.

#### Reacții de hipersensibilitate

La administrarea medicamentelor care conțin neurotoxină botulinică de tip A au fost raportate reacții de hipersensibilitate. Dacă apar reacții grave (de exemplu: reacții anafilactice) și/sau reacții imediate de hipersensibilitate, trebuie instituit tratament medical adecvat.

#### Formare de anticorpi

Administrarea prea frecventă de doze de toxină botulinică poate crește riscul formării de anticorpi, fapt care poate determina eșecul tratamentului (vezi pct. 4.2).

Formarea potențială de anticorpi poate fi redusă prin injectarea celei mai mici doze eficiente, la intervalele de timp cele mai mari, conform indicațiilor terapeutice.

#### Copii și adolescenți

La copiii și adolescenții cu comorbidități, predominant cu paralizie cerebrală, au fost raportate foarte rar reacții spontane privind posibila răspândire la distanță a toxinei în cazul altor preparate cu toxină botulinică de tip A. În general, doza utilizată în aceste cazuri a fost mai mare decât cea recomandată pentru aceste produse.

S-au raportat spontan cazuri rare de deces asociate uneori cu pneumonie de aspirație la copiii cu paralizie cerebrală severă după tratamentul cu produse cu toxină botulinică, inclusiv în urma utilizării în afara indicației terapeutice aprobate (de exemplu: zona gâtului). Riscul este considerat deosebit de ridicat la copii și adolescenți cu o stare de sănătate subiacentă slabă sau la pacienții care au o debilitate neurologică semnificativă, disfagie sau la pacienții care au un istoric recent de pneumonie de aspirație sau de boală pulmonară.

#### Indicații-atenționări speciale

##### *Blefarospasm și spasm hemifacial*

În vederea reducerii apariției ptozei, injecțiile lângă mușchiul ridicător al pleoapei superioare trebuie evitate. Diplopia poate să apară ca urmare a difuziei neurotoxinei botulinice de tip A în mușchiul oblic inferior. Evitarea injecției în zona medială a pleoapei poate reduce această reacție adversă.

Din cauza efectului anticolinergic al neurotoxinei botulinice de tip A, XEOMIN trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu risc de apariție a glaucomului cu unghi îngust.

Pentru a preveni apariția ectropionului, trebuie evitată administrarea injecțiilor în zona pleoapei inferioare, fiind necesar un tratament susținut al oricărui defect epitelial. Acesta poate implica utilizarea de picături pentru protecție, unguente, lentile de contact moi cu rol de bandaj sau închidere a ochiului cu ajutorul unui plasture sau prin alte mijloace similare.

Reducerea frecvenței clipirii după administrarea injecției cu XEOMIN în mușchiul orbicular poate determina expunere corneană, defecte epiteliale persistente și ulcerăție corneană, mai ales la pacienții cu

tulburări la nivelul nervilor cranieni (nervul facial). Trebuie efectuată o testare atentă a sensibilității corneene la pacienții cu intervenții chirurgicale anterioare la nivelul ochilor.

Pot apărea cu ușurință echimoze la nivelul țesuturilor moi ale pleoapei. O presiune ușoară aplicată imediat la locul de injectare poate limita acest risc.

#### *Torticolis spasmodic*

XEOMIN trebuie injectat cu prudență în vecinătatea structurilor sensibile, cum ar fi: artera carotidă, vârfurile pulmonare și esofagul.

Pacienților care erau imobilizați sau sedentari înainte de tratament, trebuie să li se amintească să-și reia în mod treptat activitățile după injectarea de XEOMIN.

Pacienții trebuie informați în privința faptului că injecțiile cu XEOMIN administrate pentru tratamentul torticolisului spasmodic pot determina disfagie ușoară până la severă, cu risc de aspirație și dispnee. Poate fi necesară intervenția medicală (de exemplu: sub forma unui tub gastric de alimentare) (vezi și pct. 4.8). Limitarea dozei injectate în mușchiul sternocleidomastoidian la mai puțin de 100 unități poate reduce riscul de apariție a disfagiei. Pacienții cu o masă musculară mai redusă la nivelul gâtului sau cei care necesită administrarea bilaterală de injecții în mușchii sternocleidomastoidieni prezintă un risc mai mare. Apariția disfagiei poate fi atribuită efectului farmacologic al XEOMIN, ca urmare a răspândirii neurotoxinei în musculatura esofagiană.

#### *Spasticitatea membrului superior*

XEOMIN trebuie injectat cu prudență în vecinătatea structurilor sensibile, cum ar fi: artera carotidă, vârfurile pulmonare și esofagul.

Pacienților care erau imobilizați sau sedentari înainte de tratament, trebuie să li se amintească să-și reia în mod treptat activitățile după injectarea de XEOMIN.

XEOMIN ca tratament pentru spasticitatea focală a fost studiat în asociere cu schemele terapeutice standard uzuale și nu are rolul de a înlocui aceste modalități de tratament. Este puțin probabil ca XEOMIN să fie eficace în îmbunătățirea gamei de mișcări la nivelul unei articulații afectate de o contractură musculară fixă.

A fost raportată apariția de convulsii noi sau recurente, de obicei la pacienții predispuși către astfel de evenimente. Relația exactă între aceste evenimente și injecția cu toxină botulinică nu a fost stabilită.

#### *Sialoreea cronică (adulți/copii/adolescenți)*

În cazurile de sialoree indusă de medicamente (de exemplu: aripiprazol, clozapină, piridostigmină) trebuie luată în considerare în primul rând posibilitatea înlocuirii, reducerii sau chiar întreruperii medicației responsabile, înainte de a administra XEOMIN pentru tratamentul sialoreei.

Eficacitatea și siguranța tratamentului cu XEOMIN la pacienții cu sialoree indusă de medicamente nu au fost investigate.

Dacă în timpul administrării de XEOMIN apare senzația de “gură uscată”, trebuie luată în considerare reducerea dozei.

Se recomandă o consultație stomatologică la începutul tratamentului. Dentistul trebuie informat despre tratamentul cu XEOMIN pentru sialoree, pentru a putea decide dacă este necesară profilaxia cariilor și a lua măsurile adecvate.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.



Teoretic, efectul neurotoxinei botulinice poate fi potențat prin administrarea de antibiotice aminoglicozidice sau alte medicamente care interferă cu transmisia neuromusculară, de exemplu, miorelaxante de tipul tubocurarinei.

De aceea, utilizarea concomitentă de XEOMIN și aminoglicozide sau spectinomycină necesită atenție specială. Miorelaxantele periferice trebuie utilizate cu prudență, reducând, dacă este necesar, doza inițială de relaxant sau utilizând o substanță cu durată de acțiune intermediară, cum este vecuronium sau atracurium, în locul substanțelor cu efecte de durată mai lungă.

În plus, în cazul utilizării pentru tratamentul sialoreei cronice, iradierea capului și gâtului, incluzând glandele salivare și/sau administrarea concomitentă a anticolinergicilor (de exemplu: atropină, glicopirionium, scopolamină) pot accentua efectul toxinei. Nu este recomandat tratamentul sialoreei cu XEOMIN în timpul radioterapiei.

4-aminochinolonele pot reduce efectul XEOMIN.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea neurotoxinei botulinice de tip A la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut. De aceea, XEOMIN nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar și dacă posibilele beneficii justifică riscul.

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă neurotoxina botulinică de tip A este excretată în laptele matern. De aceea, XEOMIN nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

##### Fertilitatea

Nu există date clinice privind utilizarea neurotoxinei botulinice de tip A. La iepuri, nu s-au detectat efecte adverse asupra fertilității la masculi sau femele (vezi pct. 5.3).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

XEOMIN are o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați că în cazul în care apar astenie, slăbiciune musculară, amețeli, tulburări de vedere sau ptoză palpebrală, trebuie să evite conducerea de vehicule sau angajarea în alte activități riscante.

#### **4.8 Reacții adverse**

De regulă, reacțiile adverse se observă în prima săptămână după administrarea tratamentului și sunt temporare. Reacțiile adverse pot fi legate de substanța activă, procedura de injectare sau de ambele.

##### Reacții adverse independente de indicația terapeutică

##### *Reacții adverse determinate de modul de administrare*

Durerea localizată, inflamația, parestezia, hipoestezia, sensibilitatea, tumefacția, edemul, eritemul, mâncărimile, infecția localizată, hematumul, sângerarea și/sau echimozele pot fi asociate cu modul de administrare.

Durerea și/sau anxietatea asociate cu acul pot determina reacții vaso-vagale, incluzând hipotensiune arterială simptomatică tranzitorie, greață, tinitus și sincopă.

##### *Reacții adverse ale clasei terapeutice din care face parte toxina botulinică de tip A*

Slăbiciunea musculară localizată este unul dintre efectele farmacologice preconizate ale toxinei botulinice de tip A.

### *Răspândirea toxinei*

Reacțiile adverse legate de răspândirea toxinei la distanță de locul de administrare au fost raportate foarte rar și pot produce simptome compatibile cu efectele toxinei botulinice de tip A (slăbiciune musculară excesivă, disfație și pneumonie de aspirație cu efect letal, în unele cazuri) (vezi pct. 4.4).

### *Reacții de hipersensibilitate*

Reacții de hipersensibilitate grave și/sau imediate, inclusiv anafilaxie, boala serului, urticarie, edeme ale țesuturilor moi și dispnee, au fost raportate rar. Unele dintre aceste reacții au fost raportate ca urmare a utilizării convenționale a complexului de toxină botulinică de tip A, în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente cunoscute că determină reacții adverse similare.

### Reacții adverse raportate din experiența clinică

Au fost raportate următoarele reacții adverse în cazul utilizării XEOMIN. Categoriile de frecvență se definesc astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ); foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

### *Blefarospasm*

<b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacții adverse</b>	<b>Frecvență</b>
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, pareză facială	Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Ptoză palpebrală	Foarte frecvente
	Xeroftalmie, vedere încețoșată, tulburări de vedere	Frecvente
	Diplopie, creștere a secreției lacrimale	Mai puțin frecvente
Tulburări gastrointestinale	Xerostomie	Frecvente
	Disfație	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie	Mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Slăbiciune musculară	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere la locul de injectare	Frecvente
	Oboseală	Mai puțin frecvente

### *Spasm hemifacial*

Reacții adverse similare ca pentru blefarospasm, pot fi așteptate în cazul spasmul hemifacial.

### *Torticolis spasmodic*

<b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacții adverse</b>	<b>Frecvență</b>
Infecții și infestări	Infecții ale tractului respirator superior	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, presincoapă, amețeli	Frecvente
	Tulburări de vorbire	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Disfonie, dispnee	Mai puțin frecvente
Tulburări gastrointestinale	Disfație	Foarte

		frecvente
	Xerostomie, greață	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Hiperhidroză	Frecvente
	Erupție cutanată tranzitorie	Mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Dureri cervicale, slăbiciune musculară, dureri musculo-scheletice, mialgie, spasme musculare, rigiditate musculo-scheletică	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Dureri la locul de injectare, astenie	Frecvente

Tratamentul pentru torticolis spasmodic poate provoca disfagie cu diferite grade de severitate, cu potențial de aspirație care poate necesita intervenție medicală. Disfagia poate persista timp de 2-3 săptămâni, dar a fost raportat și un caz în care a durat 5 luni.

#### *Spasticitate a membrului superior*

<b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacții adverse</b>	<b>Frecvență</b>
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, hipoestezie	Mai puțin frecvente
Tulburări gastrointestinale	Xerostomie	Frecvente
	Disfagie, greață	Mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Slăbiciune musculară, durere la nivelul extremităților, mialgie	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	Mai puțin frecvente
	Durere la locul de injectare	Cu frecvență necunoscută

#### *Sialoree cronică (adultți)*

<b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacții adverse</b>	<b>Frecvență</b>
Tulburări ale sistemului nervos	Parestezii	Frecvente
	Tulburări de vorbire	Mai puțin frecvente
Tulburări gastrointestinale	Xerostomie, disfagie	Frecvente
	Modificare a consistenței salivei (îngroșare), disgeuzie	Mai puțin frecvente

Au fost raportate cazuri de xerostomie persistentă (> 110 zile) de intensitate severă, posibil asociată cu alte complicații, ca gingivită, disfagie și carii.

#### *Sialoree cronică (copii/adolescenți)*

<b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacții adverse</b>	<b>Frecvență</b>
Tulburări gastrointestinale	Disfagie	Mai puțin frecvente
	Modificare a consistenței salivei (îngroșare), xerostomie, dureri la nivelul cavității bucale, carii dentare	Cu frecvență necunoscută

#### Experiența ulterioară punerii pe piață

Au fost raportate următoarele reacții adverse cu frecvență necunoscută în cazul utilizării XEOMIN în perioada ulterioară comercializării, independent de indicații:

<b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacții adverse</b>
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții de hipersensibilitate, cum sunt tumefacție, edem (și la distanță de locul de injectare), eritem, prurit, erupții cutanate tranzitorii (locale și generalizate) și dispnee
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Atrofie musculară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Simptome asemănătoare gripei

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Va rugăm să consultați secțiunea 4.4 pentru informații despre riscurile asociate cu răspândirea locală și la distanță a efectului toxinei.

#### Simptome de supradozaj

Dozele mari de neurotoxină botulinică de tip A pot determina o paralizie neuromusculară pronunțată la distanță de locul de injectare, cu simptome diferite. Simptomele pot include slăbiciune generalizată, ptoză, diplopie, dificultăți la respirație, tulburări de vorbire, paralizie a mușchilor respiratori sau dificultăți la deglutiție, care pot determina apariția pneumoniei de aspirație.

#### Măsuri în caz de supradozaj

În eventualitatea unui supradozaj, pacientul trebuie monitorizat din punct de vedere medical pentru apariția simptomelor de slăbiciune musculară exagerată sau paralizie musculară. Poate fi necesară aplicarea tratamentului simptomatic. Dacă intervine paralizia mușchilor respiratori, poate fi necesar suport respirator.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: alte miorelaxante, agenți cu acțiune periferică, codul ATC: M03AX01

Neurotoxina botulinică de tip A blochează transmisia colinergică la nivelul sinapsei neuromusculare, inhibând eliberarea de acetilcolină. Terminațiile nervoase ale sinapsei neuromusculare nu mai răspund la impulsurile nervoase, iar secreția neurotransmițătorului la nivelul plăcii motorii este împiedicată (denervare chimică). Recuperarea transmisiei impulsului se restabilește prin formarea unor noi terminații nervoase și reconectarea cu placa motorie.

#### Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune prin care neurotoxina botulinică de tip A își exercită efectele asupra terminațiilor nervoase colinergice poate fi descris printr-un proces secvențial în patru etape, care sunt:

- Legare: lanțul greu al neurotoxinei botulinice de tip A se leagă cu o selectivitate și afinitate extrem de mari de receptorii prezenți numai la nivelul terminațiilor colinergice.
- Internalizare: constricția membranei terminației nervoase și absorbția toxinei în terminația nervoasă (endocitoză).
- Translocație: segmentul amino-terminal al lanțului greu al neurotoxinei formează un por în membrana veziculară, legătura disulfurică se rupe, iar lanțul ușor al neurotoxinei trece prin por în citosol.
- Efect: după eliberarea lanțului ușor, acesta segmentează foarte specific proteina țintă (SNAP 25), care este esențială pentru eliberarea de acetilcolină.

Recuperarea completă a funcției plăcii motorii/transmiterii impulsurilor după administrarea injecției intramuscular are loc în mod normal în interval de 3-4 luni, pe măsură ce terminațiile nervoase încep să crească și se reconectează la placa motorie.

### Rezultatele studiilor clinice

Echivalența terapeutică a XEOMIN în comparație cu medicamentul comparator Botox, conținând complexul toxină botulinică de tip A (onabotulinumtoxin A, 900 kD), a fost demonstrată în două studii comparative de fază III, cu utilizare de doze unice, unul efectuat la pacienți cu blefarospasm (studiul MRZ 60201-0003, n=300) și unul efectuat la pacienți cu distonie cervicală (studiul MRZ 60201-0013, n=463). Rezultatele studiilor sugerează, de asemenea, că XEOMIN și acest medicament comparator au un profil de eficacitate și siguranță similar la pacienții cu blefarospasm sau distonie cervicală atunci când se utilizează un raport de conversie a dozelor de 1:1 (vezi pct. 4.2).

### *Blefarospasm*

XEOMIN a fost investigat într-un studiu multicentric de fază III randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la un număr total de 109 pacienți cu blefarospasm. Pacienții au avut diagnosticul clinic de blefarospasm esențial benign, cu un subscor de severitate pe Scala de Evaluare Jankovic (SEJ) la momentul inițial  $\geq 2$  și un răspuns terapeutic satisfăcător la administrarea anterioară a medicamentului comparator (onabotulinumtoxin A).

Pacienții au fost randomizați (2:1) pentru a li se administra o singură doză de XEOMIN (n=75) sau placebo (n=34), doza de XEOMIN fiind similară (+/- 10%) cu cea utilizată în cele mai recente 2 sesiuni de tratament cu Botox de dinaintea intrării în studiu. Cea mai mare doză permisă în cadrul acestui studiu a fost de 50 unități per ochi; doza medie de XEOMIN a fost de 32 unități pentru un ochi. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost modificarea subscorului de severitate pe Scala de Evaluare Jankovic (SEJ) de la momentul inițial până la săptămâna a 6-a după administrarea injecției la populația aflată în intenție de tratament, cu valorile lipsă înlocuite de cea mai recentă valoare a pacientului (înregistrată la ultima examinare). La populația aflată în intenție de tratament (IdT), diferența între grupul la care s-a administrat XEOMIN și cel la care s-a administrat placebo, privind modificarea subscorului de severitate pe Scala de Evaluare Jankovic (SEJ) de la momentul inițial până la săptămâna a 6-a, a fost de -1,0 puncte (ÎI 95% - 1,4; - 0,5) și statistic semnificativă ( $p < 0,001$ ).

Pacienții au putut continua studiul în Perioada de Extensie, dacă a fost necesară o nouă injecție.

Pacienților le-au fost administrate până la 5 injecții cu XEOMIN, cu un interval minim între 2 injecții de cel puțin 6 săptămâni (durata totală a studiului a fost de 48-69 săptămâni, iar doza maximă a fost de 50 unități per ochi). De-a lungul întregului studiu, media intervalului dintre injecții la subiecții tratați cu NT 201 a fost între 10,14 (primul interval) și 12,00 săptămâni (intervalele 2-5).

Un alt studiu dublu-orb, controlat cu placebo, în faza III, cu o perioadă de extindere a studiului deschis, a investigat eficacitatea XEOMIN la un număr total de 61 de pacienți, cu un diagnostic clinic de blefarospasm esențial benign și un subscor inițial de severitate pe Scala de Evaluare Jankovic (SEJ)  $\geq 2$ , care nu au urmat anterior tratament cu toxină botulinică, adică, nu li s-a administrat niciun tratament cu toxină botulinică pentru tratamentul blefarospasmului cu cel puțin 12 luni înainte de administrarea de XEOMIN. În perioada principală (6-20 de săptămâni), pacienții au fost randomizați pentru a li se administra o singură dată XEOMIN în doze de 12,5 unități per ochi (n = 22), 25 unități per ochi (n = 19) sau respectiv placebo (n = 20). Pacienții care au necesitat o nouă injecție au putut continua studiul cu Perioada de Extensie și li s-a administrat încă o injecție de XEOMIN. În perioada principală, durata mediană a intervalului de tratament a fost de 6 săptămâni în grupul cu administrare

de placebo, 11 săptămâni în grupul tratat cu doza de 12,5 unități per ochi și 20 săptămâni în grupul tratat cu doza de 25 de unități per ochi. Diferența medie ANCOVA LS față de placebo (ÎI 95%) în schimbarea subscorului de severitate SEJ, de la valoarea inițială, la săptămâna 6, a fost -1,2 (-1,9, -0,6) în grupul la care s-au administrat doze de 25 unități XEOMIN per ochi și a fost semnificativă statistic, în timp ce, diferența respectivă față de placebo, în grupul la care s-a administrat XEOMIN 12,5 unități, a fost de -0,5 (-1,1, 0,2), care nu a fost semnificativă statistic. În Perioada de Extensie a studiului, pacienților li s-a administrat o injecție de XEOMIN (n = 39) la o doză medie apropiată de 25 unități (interval: 15-30 de unități) per ochi, iar durata medie a intervalului de tratament a fost de 19,9 săptămâni.

#### *Torticolis spasmodic*

XEOMIN a fost investigat într-un studiu multicentric de fază III randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la un număr total de 233 pacienți cu distonie cervicală. Pacienții au avut diagnosticul clinic de distonie cervicală în formă predominant rotativă, cu un scor total pe Scala Toronto Western de Evaluare a Torticolisului Spasmodic (STWETS) la momentul inițial  $\geq 20$ . Pacienții au fost randomizați (1:1:1) pentru a li se administra o doză unică de XEOMIN 240 unități (n=81), o doză unică de XEOMIN 120 unități (n=78) sau placebo (n=74). Numărul și locurile injecțiilor au fost stabilite de către investigatori. Variabila principală a eficacității a fost schimbarea mediei LS de la momentul inițial la săptămâna a 4-a după injecție în scorul total STWETS la populația aflată în intenție de tratament (IdT), cu valorile lipsă înlocuite de valorile pacientului la momentul inițial (model statistic complet). Modificarea scorului total STWETS de la momentul inițial la săptămâna a 4-a după injecție a fost semnificativ mai mare la grupul NT 201, comparativ cu modificarea din grupul la care s-a administrat placebo ( $p < 0,001$  în toate modelele statistice). Aceste diferențe au fost semnificative și din punct de vedere clinic: de exemplu - 9,0 puncte la administrarea a 240 unități, comparativ cu placebo și -7,5 puncte la administrarea a 120 unități, comparativ cu placebo, în cadrul modelului statistic complet.

Pacienții au putut continua studiul în Perioada de Extensie, dacă a fost necesară o nouă injecție. Pacienților le-au fost administrate până la cinci injecții cu XEOMIN 120 unități sau 240 unități, cu un interval minim între două injecții de cel puțin șase săptămâni (durata totală a studiului a fost de 48-69 săptămâni). Pe baza solicitării pacientului pentru retratament, durata medie de răspuns pentru tratamentul cu Xeomin în acest studiu (atât în dublu-orb, cât și în perioada de extensie deschisă) a fost de 12 săptămâni (interval intercuartil: 9 - 15 săptămâni). În majoritatea ciclurilor de injectare (96,3%) timpul pentru retratament a fost între 6 și 22 săptămâni și în cazuri individuale până la 28 săptămâni.

#### *Spasticitate a membrului superior (aduți)*

În studiul pivot (studiu dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric) desfășurat la pacienți cu spasticitate a membrului superior post-accident vascular cerebral, 148 de pacienți au fost repartizați randomizat pentru a li se administra XEOMIN (n=73) sau placebo (n=75). Doza cumulată ca urmare a până la 6 tratamente repetate în cadrul unui studiu clinic a fost în medie de 1333 de unități (maxim 2395 de unități), pe o perioadă de până la 89 de săptămâni.

După cum s-a stabilit pentru criteriul principal de evaluare a eficacității (ratele de răspuns pentru scorul pe scala Ashworth privind mușchii flexori de la nivelul articulației mâinii în săptămâna 4, răspuns definit ca îmbunătățire de cel puțin 1 punct a scorului pe scala Ashworth de 5 puncte), pacienții tratați cu XEOMIN (rată de răspuns: 68,5 %) au avut o șansă de 3,97 ori mai mare de a răspunde la tratament decât pacienții la care s-a administrat placebo (rată de răspuns: 37,3 %; interval de încredere 95 %: 1,90-8,30;  $p < 0,001$ , populație în intenție de tratament (IdT)).

Acest studiu cu doză fixă nu a fost conceput să stabilească diferențele între pacienții de sex feminin și cei de sex masculin însă, într-o analiză post-hoc, ratele de răspuns au fost mai mari la femei (89,3 %) decât la pacienții bărbați (55,6 %), diferența fiind statistic semnificativă doar pentru femei. Cu toate acestea, în ceea ce privește pacienții de sex masculin, ratele de răspuns pe scala Ashworth după 4 săptămâni la pacienții tratați cu XEOMIN au fost sistematic mai mari pentru toate grupele de mușchi tratate, în comparație cu pacienții la care s-a administrat placebo. Pe baza cererii de retratament a pacientului, durata medie a efectului în acest studiu pivot, urmată de perioada de extensie deschisă, a fost de 14 săptămâni (intervalul dintre quartile: 13 până la 17 săptămâni) și în majoritatea ciclurilor de injecție (95,9%) timpul până la retratare a fost între 12 și 28 săptămâni.

Numărul de pacienți responsivi a fost similar la bărbați și femei, atât în cadrul perioadei de extensie cu medicație cunoscută a studiului pivot (în această perioadă de studiu a fost posibilă utilizarea de doze diferite), în care au fost înrolați 145 de pacienți și au fost efectuate până la 5 cicluri de administrare a injecțiilor, cât și în studiul orb pentru observator (număr EudraCT 2006-003036-30), în care eficacitatea și siguranța XEOMIN utilizat în două diluții diferite, la 192 de pacienți, au fost evaluate la pacienți cu spasticitate a membrului superior de etiologie diversă.

Într-un alt studiu clinic de fază III, dublu-orb, controlat cu placebo au fost înrolați un număr total de 317 pacienți cu spasticitate a membrului superior, care nu au utilizat anterior tratament și care erau la cel puțin trei luni de la producerea accidentului vascular cerebral. În timpul perioadei principale (PP) de desfășurare a studiului a fost administrată intramuscular o doză totală fixă de XEOMIN (400 unități) în tiparul clinic primar țintă ales dintre tiparele cot flectat, pumn flectat sau pumn încleștat și în alte grupe de mușchi afectate (n=210). Analiza variabilelor eficacității primare și co-primare la 4 săptămâni post injecție a dovedit îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic a ratei de răspuns pentru scorul Ashworth sau modificări față de nivelul inițial ale scorurilor Ashworth și Investigator's Global Impression of Change.

296 de pacienți au finalizat perioada principală a studiului și au participat la primul ciclu al extensiei de tip deschis a studiului (OLEX). În timpul perioadei de extensie, pacienților li s-au administrat trei injecții. Fiecare ciclu OLEX a constat într-o singură sesiune de tratament (cu o doză totală de 400 unități XEOMIN, distribuită în mod flexibil între toți mușchii afectați), urmat de o perioadă de observație de 12 săptămâni. Durata totală a studiului a fost de 48 de săptămâni.

Tratamentul mușchilor umărului a fost investigat într-un studiu clinic de fază III, deschis, care a inclus 155 de pacienți care necesitau tratament pentru spasticitate combinată a membrului superior și inferior. Protocolul studiului a permis administrarea în membrul superior de doze de până la 600 unități XEOMIN. Acest studiu a dovedit o legătură pozitivă între dozele mari de XEOMIN și îmbunătățirea stării clinice a pacientului, exprimată prin scala Ashworth și alte variabile ale eficacității, fără compromiterea siguranței pacientului sau a tolerabilității XEOMIN.

#### *Spasticitatea membrelor inferioare și superioare determinate de paralizia cerebrală (copii / adolescenți)*

##### *Evaluarea membrelor inferioare*

Într-un studiu clinic de fază III, dublu-orb, paralel, de tip doză-răspuns, au fost înscriși 311 copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani) cu spasticitate uni- sau bilaterală a membrelor inferioare determinate de paralizia cerebrală. Pentru tratamentul spasticității membrelor inferioare, XEOMIN a fost administrat în trei grupe de tratament (4 unități / kg corp cu maximum 100 unități, 12 unități / kg corp cu maximum 300 unități sau respectiv 16 unități / kg corp cu maximum 400 unități), pentru tratamentul celor două modele clinice selectate privind membrele inferioare (picior ecvin, genuchi flexat, coapsă în abducție).

În acest studiu, grupul la care s-au administrat doze mici a fost conceput ca grup de control. Nu a fost demonstrată nicio diferență semnificativă statistic la compararea dozei mari față de doza mică, nici în ceea ce privește obiectivul primar și nici în cel co-primar din punct de vedere al eficacității.

Modificarea medie a LS (SE, ÎI 95%) de la valoarea inițială în scala Ashworth a flexorilor plantari la 4 săptămâni după injecție a fost de -0,70 (0,061, ÎI 95%: -0,82; -0,58) pentru doza mare și de -0,66 (0,084, ÎI 95%: -0,82; -0,50) pentru doza mică, cu o valoare *p* de 0,650. Îmbunătățiri în tonusul muscular nu s-au reflectat într-un efect asupra funcției sau a Impresiei globale a investigatorului privind schimbarea. Nu poate fi determinată o schemă terapeutică adecvată privind administrarea XEOMIN pentru tratamentul spasticității membrelor inferioare la copii și adolescenți.

Nu s-au raportat reacții adverse neașteptate în studiul dublu-orb și deschis pe termen lung cu XEOMIN de-a lungul a patru cicluri de injecție.

##### *Evaluarea membrelor superioare*

Într-un al doilea studiu clinic de fază III, dublu-orb, paralel, de tip doză-răspuns, au fost tratați cu XEOMIN un număr total de 350 de copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani) cu spasticitate la nivelul membrelor superioare sau cu spasticitate combinată la nivelul membrelor superioare și inferioare determinată de paralizia cerebrală. Pentru tratamentul membrelor superioare

(cot flexat, articulația mâinii în flexie, pumn încheștat, antebraț în pronație, degetul mare în palmă) sau spasticitatea combinată a membrilor superioare și inferioare (picior ecvin, genunchi flexat, coapsă în abducție), XEOMIN a fost administrat în trei grupe de tratament în perioada principală, cu un ciclu de injecție: 2-5 unități / kg corp cu maximum 50 până la 125 unități, 6 - 15 unități / kg corp cu maximum 150 până la 375 unități și 8-20 unități / kg corp cu maxim 200 - 500 unități. În perioada extinsă a studiului deschis, pacienții au continuat tratamentul cu doza cea mai mare, cu trei cicluri de injecție. O diferență statistic semnificativă între doza mică și doza mare s-a constatat în schimbarea de la valoarea inițială în scala Ashworth pentru flexorii cotului sau flexorii de la încheietura mâinii la 4 săptămâni după injecție (-0,22 [II 95%: -0,4; -0,04] cu o valoare *p* de 0,017). Îmbunătățiri în tonusul muscular nu s-au reflectat într-un efect asupra funcției sau a Impresiei globale a investigatorului privind schimbarea. Nu poate fi determinată din acest studiu o schemă terapeutică adecvată privind administrarea XEOMIN pentru tratamentul spasticității membrilor superioare la copii și adolescenți.

Nu au fost raportate probleme neașteptate de siguranță în tratamentul spasticității membrilor superioare și inferioare cu XEOMIN până la patru cicluri de injecție ( $14 \pm 2$  săptămâni fiecare).

#### *Sialoree cronică (adultți)*

La studiul clinic pivot de fază III, dublu-orb, controlat cu placebo, au participat un număr total de 184 de pacienți diagnosticați de cel puțin trei luni cu sialoree indusă de boala Parkinson, parkinsonism atipic, accident vascular cerebral sau leziune cerebrală traumatică. În timpul Perioadei Principale (PP) a fost administrată intraglandular o doză fixă totală de XEOMIN (100 sau 75 unități) sau de placebo, cu un raport definit al dozei de 3:2 între glandele salivare parotide și, respectiv, submandibulare.

Tratament	Moment	uSFR (g/min)		GICS (puncte de scor)	
		n obs	Media LS (SE)	n obs	Media LS (SE)
Placebo	Săptămâna 4	36	-0.04 (0.033)	36	0.67 (0.186)
100 unități	Săptămâna 4	73	-0.13 (0.026)	74	1.25 (0.144)
100 unități	Săptămâna 8	73	-0.13 (0.026)	74	1.30 (0.148)
100 unități	Săptămâna 12	73	-0.12 (0.026)	74	1.21 (0.152)
100 unități	Săptămâna 16	73	-0.11 (0.027)	74	0.93 (0.152)

*uSFR: Rata fluxului salivar nestimulat; GICS: Scala Globală a Impresiei Schimbării  
n obs: Numărul observat; LS: Diferența medie față de momentul inițial; SE: Eroare standard*

În săptămâna a 4-a, a fost observat cel puțin 1 punct de îmbunătățire pe GICS (criteriul final co-principal) la 73% dintre pacienții tratați cu XEOMIN 100 unități, față de 44% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. Analiza de confirmare a ambelor criterii variabile co-principale de evaluare a eficacității (uSFR și GICS în săptămâna 4 de la injecție) a demonstrat îmbunătățiri semnificative statistic în grupul tratat cu 100 unități, față de placebo. Îmbunătățirile parametrilor eficacității în săptămânile 8 și 12 după injecție au putut fi demonstrate și s-au menținut până la ultimul punct de observație al PP din săptămâna 16. Variabilele co-principale de eficacitate din săptămâna 4 au demonstrat rezultate superioare pentru administrarea ghidată cu ultrasunete, în comparație cu metoda pe baza reperului anatomic (valoarea *p*-uSFR 0,019 comparativ cu 0,099 și GICS 0,003 comparativ cu 0,171). 173 de pacienți tratați au încheiat PP și au intrat în Perioada de Extindere (PE). PE a constat din trei cicluri cu doză în orb, fiecare cu câte o singură ședință de tratament (doză totală de 100 sau 75 unități de XEOMIN, cu același raport al dozelor ca în PP) urmate de o perioadă de observație de 16 săptămâni. 151 de pacienți au încheiat PE. Rezultatele din PE le-au confirmat pe cele din PP, arătând în continuare beneficii ale tratamentului cu XEOMIN 100 unități.

#### *Sialoreea cronică (copii/adolescenți)*

Într-un studiu clinic de fază III dublu-orb, controlat cu placebo, un total de 255 copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2-17 ani) cu o greutate corporală (GC) de cel puțin 12 kg care suferă de sialoree cronică asociată cu tulburări neurologice și / sau handicap intelectual au fost tratate. În perioada principală (PP), 220 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6-17 ani au primit tratament XEOMIN în conformitate cu clasa GC și până la 75 U, sau placebo. Tratamentul a fost administrat intraglandular ghidat cu ultrasunete, cu un raport de doză definit de 3: 2 în glandele salivare parotide și, respectiv, submandibulare.



Tratament	Moment	uSFR (g/min)		GICS (puncte de scor)	
		n obs	Media LS (SE)	n obs	Media LS (SE)
Placebo	Săptămâna 4	72	-0.07 (0.015)	72	0.63 (0.104)
XEOMIN în conformitate cu clasa GC	Săptămâna 4	148	-0.14 (0.012)	148	0.91 (0.075)
	Săptămâna 8	146	-0.16 (0.012)	146	0.94 (0.068)
	Săptămâna 12	147	-0.16 (0.013)	147	0.87 (0.073)
	Săptămâna 16	145	-0.15 (0.013)	146	0.77 (0.070)

*uSFR: uSFR: Rata fluxului salivar nestimulat; GICS: Scala Globală a Impresiei Schimbării ; GC: Greutate Corporală; n obs: Numărul observat; LS: Diferența medie față de momentul inițial; SE: Eroare standard*

Analiza confirmativă a variabilelor co-primare de eficacitate (uSFR și GICS în săptămâna 4 post-injecție) a demonstrat îmbunătățiri semnificative statistic și relevante clinic ale grupului XEOMIN comparativ cu placebo. Pentru ambii parametri de eficacitate, s-au observat diferențe semnificative statistic între grupurile de tratament până la sfârșitul PP în săptămâna 16.

Toți cei 35 de copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani au fost tratați cu XEOMIN în conformitate cu clasa lor de GC, nu a fost utilizat niciun braț placebo ca metodă de control, arătând o îmbunătățire în variabilele de eficacitate investigate similare cu cele observate în grupul de tratament XEOMIN 6-17 ani. 247 de pacienți au participat la primul ciclu ulterior al extensiei de tip deschis a studiului (OLEX). OLEX a constatat din trei cicluri suplimentare, fiecare cu o singură sesiune de tratament urmată de o perioadă de observare de 16 săptămâni. Toți pacienții au primit XEOMIN în conformitate cu aceeași schemă de dozare predeterminată și cu același raport de doză utilizat în PP. Un total de 222 de pacienți au finalizat OLEX. Rezultatele obținute de OLEX au confirmat descoperirile PP care au continuat beneficiile tratamentului. Nu au fost identificate probleme de siguranță noi sau neașteptate.

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de a depune rezultatele studiilor cu XEOMIN efectuate:

- la toate grupele de copii și adolescenți pentru tratamentul distoniei
- la sugari și copii mici cu vârsta între 0-24 luni pentru tratamentul spasticității musculare și sialoreei cronice.

Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Caracteristici generale ale substanței active

Nu au putut fi realizate studii clasice de cinetică și distribuție cu neurotoxină botulinică de tip A, deoarece substanța activă se administrează în cantități foarte mici (picograme per injecție) și se leagă rapid și ireversibil de terminațiile nervoase colinergice.

Toxina botulinică nativă de tip A este un complex cu masă moleculară mare care, în plus față de neurotoxină (150 kD), conține alte proteine non-toxice, cum sunt hemaglutininele și non-hemaglutininele. Spre deosebire de preparatele convenționale care conțin complexul de toxină botulinică de tip A, XEOMIN conține neurotoxină pură (150 kD), deoarece nu conține complexe de proteine și, astfel, are un conținut mic de proteine heterologe. Conținutul administrat de proteine heterologe este considerat drept unul dintre factorii de eșec ai terapiei secundare.

S-a demonstrat că neurotoxina botulinică de tip A este supusă unui proces de transport axonal retrograd, după injectarea intramusculară. Cu toate acestea, nu s-a constatat un pasaj trans-sinaptic retrograd al neurotoxinei botulinice de tip A active la nivelul sistemului nervos central la administrarea de doze semnificative din punct de vedere terapeutic.

Neurotoxina botulinică de tip A legată de receptor este supusă endocitozei la nivelul terminației nervoase, înainte de a-și atinge ținta (SNAP 25) și, în cele din urmă, este degradată intracelular.

Moleculele de neurotoxină botulinică de tip A care circulă liber și care nu s-au legat de receptorii terminațiilor nervoase colinergice presinaptice sunt supuse fagocitozei sau pinocitozei și degradate la fel ca orice altă proteină care circulă liber.

#### Distribuția substanței active la pacienți

Nu au fost efectuate studii de farmacocinetică cu XEOMIN la om, din motivele sus-menționate.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu evidențiază niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței cardiovasculare și intestinale.

Constatările din studiile de toxicitate cu doze repetate privind toxicitatea sistemică a XEOMIN după injecția intramusculară la animale au fost legate în principal de acțiunea sa farmacodinamică, de exemplu: atonia, pareza și atrofia mușchiului în care s-a administrat injecția.

Similar, greutatea glandei salivare submandibulare injectate s-a redus la toate valorile de doză, iar la șobolani a fost observată atrofia acinilor glandei salivare la cea mai mare doză de 40 unități/kg, după 4 injecții repetate cu XEOMIN, la intervale de 8 săptămâni.

Nu au fost observate semne de intoleranță locală. Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere cu XEOMIN nu au arătat nici prezența unor reacții adverse asupra fertilității masculine sau feminine la iepure și nici efecte directe asupra dezvoltării embrio-fetale sau pre- și postnatale la șobolan și/sau iepure. Cu toate acestea, administrarea XEOMIN în studii de embriotoxicitate, în doze care determină reducerea greutății corporale la mame, la intervale zilnice, săptămânale sau bisăptămânale a crescut numărul de avorturi la iepure și a determinat scăderea ușoară a masei corporale fetale la șobolan. Nu se poate presupune neapărat că expunerea sistemică continuă a femelelor pe perioada fazei sensibile (necunoscute) a organogenezei este o premiză a inducerii unor efecte teratogene.

Într-un studiu de toxicitate juvenilă post-înțarcare la șobolani, s-a observat atrofierea epiteliului germinal testicular și hipospermia, la cea mai mare doză testată (30 unități/ kg/ adm), fără niciun impact asupra fertilității masculine. Când masculii și femelele au fost împerecheate la vârsta de 14 săptămâni, performanța de împerechere a fost redusă la masculii la care s-a administrat doză mare, posibil din cauza slăbiciunii membrilor sau a greutății corporale semnificativ mai mică. În absența vreunui efect asupra numărului mediu de *corpus luteum*, pierderea preimplantului a crescut la doze de 10 unități/ kg și mai mari, per administrare. Nu a putut fi clarificat în mod concludent dacă această constatare a fost un efect mediat de caracterul mascul sau femel.

În consecință, marginile de siguranță referitoare la tratamentul clinic au fost în general scăzute în ceea ce privește dozele clinice.

Nu au fost efectuate studii de genotoxicitate sau carcinogenitate cu XEOMIN.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Albumină serică umană  
Sucroză (zahăr)

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

XEOMIN 50 unități pulbere pentru soluție injectabilă: 3 ani  
XEOMIN 100 unități pulbere pentru soluție injectabilă: 4 ani  
XEOMIN 200 unități pulbere pentru soluție injectabilă: 3 ani

#### Soluția reconstituită:

Stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată pentru o perioadă de 24 ore, la temperaturi între 2 °C și 8 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. În cazul în care nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la 2 °C-8 °C, cu excepția cazului în care reconstituirea a avut loc în condiții aseptice, controlate și validate.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit, vezi pct. 6.3.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon (sticlă de tip I) prevăzut cu dop (din cauciuc bromobutolic) și sigiliu de siguranță (din aluminiu).

XEOMIN 50 unități pulbere pentru soluție injectabilă: cutii cu 1, 2, 3 sau 6 flacoane și ambalaje multiple cu 2 cutii a câte 1 flacon, 3 cutii a câte 1 flacon, 6 cutii a câte 1 flacon, fiecare conținând 50 unități.

XEOMIN 100 unități pulbere pentru soluție injectabilă: cutii cu 1, 2, 3, 4 sau 6 flacoane și ambalaje multiple cu 2 cutii a câte 1 flacon, 3 cutii a câte 1 flacon, 4 cutii a câte 1 flacon, 6 cutii a câte 1 flacon, fiecare conținând 100 unități.

XEOMIN 200 unități pulbere pentru soluție injectabilă: cutii cu 1, 2, 3, 4 sau 6 flacoane și ambalaje multiple cu 2 cutii a câte 1 flacon, 3 cutii a câte 1 flacon, 4 cutii a câte 1 flacon, 6 cutii a câte 1 flacon, fiecare conținând 200 unități.

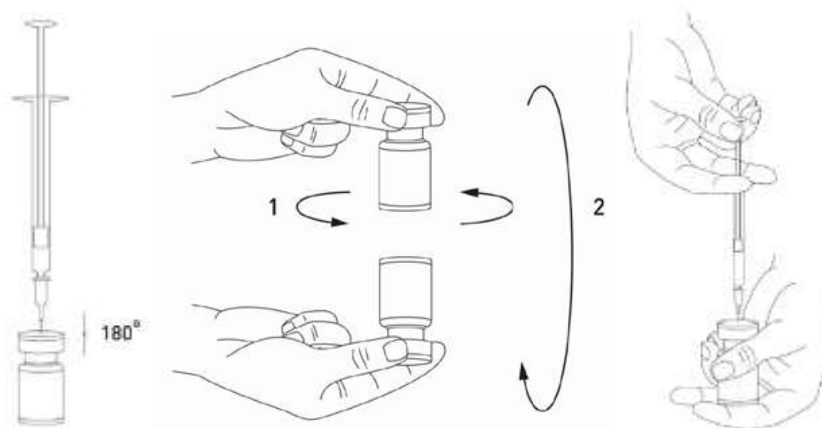
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

##### Reconstituire

XEOMIN se reconstituie înainte de utilizare cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %). Reconstituirea și diluarea trebuie efectuate în conformitate cu ghidurile privind bunele practici clinice, mai ales în ceea ce privește asepsia.

Reprezintă o bună practică reconstituirea conținutului flaconului și pregătirea seringii pe prosoape din hârtie căptușite cu plastic, astfel încât să fie reținute orice scurgeri. Se extrage într-o seringă o cantitate adecvată de soluție de clorură de sodiu (vezi tabelul de diluții). Pentru reconstituire se recomandă folosirea unui ac scurt 20-27 G. După inserția verticală a acului prin dopul de cauciuc, solventul se injectează ușor în flacon, având grijă să nu se formeze spumă. Flaconul trebuie aruncat, dacă vidul nu extrage solventul în interiorul flaconului. Se detașează seringă de flacon și se amestecă pulberea XEOMIN cu solventul prin răsucirea ușoară și inversarea/lovirea ușoară a flaconului – nu prin agitare viguroasă. Dacă este nevoie, acul folosit pentru reconstituire poate să rămână în flacon, iar volumul de soluție necesar trebuie aspirat într-o seringă sterilă nouă, potrivită pentru administrarea injecției.



Soluția de XEOMIN reconstituită este limpede, incoloră.

XEOMIN nu trebuie utilizat dacă soluția reconstituită este tulbure sau conține particule sau un precipitat floconos.

În vederea evitării supradozajului accidental, trebuie acordată atenție utilizării volumului corect de solvent pentru concentrația folosită. Dacă se utilizează concentrații diferite de XEOMIN în cadrul unei sesiuni de injectare, trebuie acordată atenție utilizării cantității corecte de solvent, atunci când se reconstituie un număr de unități pe 0,1 ml. Cantitatea de solvent diferă pentru XEOMIN 50 unități, XEOMIN 100 unități și XEOMIN 200 unități. Fiecare seringă trebuie etichetată corespunzător.

Diluțiile posibile pentru XEOMIN 50, XEOMIN 100 și XEOMIN 200 unități sunt indicate în următorul tabel:

Doza rezultată (în unități pe 0,1 ml)	Solventul adăugat (soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %))		
	Flacon a 50 unități	Flacon a 100 unități	Flacon a 200 unități
<b>20 unități</b>	0,25 ml	0,5 ml	1 ml
<b>10 unități</b>	0,5 ml	1 ml	2 ml
<b>8 unități</b>	0,625 ml	1,25 ml	2,5 ml
<b>5 unități</b>	1 ml	2 ml	4 ml
<b>4 unități</b>	1,25 ml	2,5 ml	5 ml
<b>2,5 unități</b>	2 ml	4 ml	Nu este cazul
<b>2 unități</b>	2,5 ml	5 ml	Nu este cazul
<b>1,25 unități</b>	4 ml	Nu este cazul	Nu este cazul

Orice soluție injectabilă care a fost păstrată mai mult de 24 ore, precum și orice soluție injectabilă neutilizată trebuie eliminată.

Procedură de urmat pentru eliminarea în siguranță a flacoanelor, seringilor și materialelor utilizate

Orice flacon neutilizat sau soluție rămasă în flacon și/sau seringi trebuie autoclavate. Alternativ, resturile de XEOMIN pot fi inactivate prin adăugarea uneia din următoarele soluții: etanol 70%, izopropanol 50%, SDS (detergent anionic) 0,1%, soluție diluată de hidroxid de sodiu (0,1 N NaOH) sau soluție diluată de hipoclorit de sodiu (cel puțin 0,1 % NaOCl).

După inactivare, flacoanele, seringile și materialele utilizate nu trebuie golite, ci trebuie aruncate în containerele corespunzătoare și eliminate în conformitate cu cerințele locale.

### Recomandări în cazul producerii unui incident în timpul manipulării toxinei botulinice de tip A

- Orice scurgeri de medicament trebuie curățate: fie utilizând material absorbant impregnat cu oricare din soluțiile descrise mai sus în cazul pulberii, fie cu material absorbant uscat în cazul medicamentului reconstituit.
- Suprafețele contaminate trebuie curățate utilizând material absorbant impregnat cu oricare din soluțiile de mai sus și apoi uscate.
- Dacă se sparge un flacon, se procedează după cum se menționează mai sus, adunând cu grijă bucățile de sticlă spartă și curățând cantitatea de medicament vărsată, evitând orice tăieturi ale pielii.
- Dacă medicamentul vine în contact cu pielea, se clătește zona afectată cu apă din abundență.
- Dacă medicamentul ajunge în ochi, se clătește bine cu apă din abundență sau cu o soluție oftalmică.
- Dacă medicamentul vine în contact cu o leziune, o tăietură sau cu o porțiune de tegument cu discontinuitate, se clătește bine cu apă din abundență și luați măsuri medicale adecvate, în funcție de doza injectată.

Aceste instrucțiuni de utilizare, manipulare și eliminare trebuie respectate cu strictețe.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstraße 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Germania  
Telefon: +49-69/15 03-1  
Fax: +49-69/15 03-200

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

9296/2016/01-07  
9297/2016/01-09  
13463/2020/01-09

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

XEOMIN 50 unități pulbere pentru soluție injectabilă  
XEOMIN 100 unități pulbere pentru soluție injectabilă  
Autorizare – Martie 2014  
Reînnoirea autorizației – Septembrie 2016

Xeomin 200 unități pulbere pentru soluție injectabilă  
Data primei autorizări - Iulie 2016  
Reînnoirea autorizației – Septembrie 2020

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

August 2023