

LISA I

**RAVIMI(TE) NIMETUSTE, RAVIMVORMI(DE), TUGEVUS(T)E, MANUSTAMISVIISI(DE),
TAOTLEJA(TE), MÜÜGILOA HOIDJA(TE) LOETELU LIIKMESRIIKIDES**

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Taotleja</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>	<u>Pakendi sisu (kontsentratsioon)</u>
Rootsi	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Saksamaa		Xeomin	100 LD ₅₀ ühikut	pulber süstelahuse valmistamiseks	lihasesiseseks kasutamiseks	
Saksamaa			Xeomin	100 LD ₅₀ ühikut	pulber süstelahuse valmistamiseks	lihasesiseseks kasutamiseks	
Taani			Xeomin	100 LD ₅₀ ühikut	pulber süstelahuse valmistamiseks	lihasesiseseks kasutamiseks	
Austria		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Saksamaa	Xeomin	100 LD ₅₀ ühikut	pulber süstelahuse valmistamiseks	lihasesiseseks kasutamiseks	
Hispaania		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Saksamaa	Xeomin	100 LD ₅₀ ühikut	pulber süstelahuse valmistamiseks	lihasesiseseks kasutamiseks	
Itaalia		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Saksamaa	Xeomin	100 LD ₅₀ ühikut	pulber süstelahuse valmistamiseks	lihasesiseseks kasutamiseks	
Luksemburg		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Saksamaa	Xeomin	100 LD ₅₀ ühikut	pulber süstelahuse valmistamiseks	lihasesiseseks kasutamiseks	
Norra		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Saksamaa	Xeomin	100 LD ₅₀ ühikut	pulber süstelahuse valmistamiseks	lihasesiseseks kasutamiseks	
Poola		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Saksamaa	Xeomin	100 LD ₅₀ ühikut	pulber süstelahuse valmistamiseks	lihasesiseseks kasutamiseks	
Portugal		Merz Pharmaceuticals GmbH	Xeomin	100 LD ₅₀ ühikut	pulber	lihasesiseseks	

	Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Saksamaa			süstelahuse valmistamiseks	kasutamiseks
Prantsusmaa	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Saksamaa	Xeomin	100 LD ₅₀ ühikut	pulber süstelahuse valmistamiseks	lihasesiseseks kasutamiseks
Soome	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Saksamaa	Xeomin	100 LD ₅₀ ühikut	pulber süstelahuse valmistamiseks	lihasesiseseks kasutamiseks
Ühendkuningriik	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Saksamaa	Xeomin	100 LD ₅₀ ühikut	pulber süstelahuse valmistamiseks	lihasesiseseks kasutamiseks

II LISA

**EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÖTTE, MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE
MUUTMISE ALUSED**

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

XEOMINI TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE <(vt I lisa)>

– Kvaliteediküsimused

Kvaliteedi aspektist on Xeomin kõrge puhastusastmega ning erineb Botox®-is ja Dysport®-is sisalduvatest toimeainetest selle poolest, et ei sisalda komplekse moodustavaid valke (hemaglutiniine).

Kvaliteediaspektide suhtes vastastikuse tunnustamise menetluse käigus lahkarvamusi ei tekkinud.

– Efektiivsuse küsimused

Kliinilise väljatöötamise programmi kuulusid 5 uuringut, mis on esitatud järgmises tabelis.

Tabel 1. Kliiniliste uuringute andmed

Uuringu-riigid	Faas, populatsioon ja ülesehitus	Uuringuravim	Esmane tulemusnäitaja
LÕPULEVIIDUD UURINGUD			
BTC-9901 Saksamaa	I faas 14 tervet meessoost vabatahtlikku. Ravimeid võrdlev avatud uuring	4 Ü Xeomini ja Botoxit intramuskulaarselt	CMAP-i suurima amplituudi muutus
MRZ-0113 Saksamaa	Ib faas 32 tervet meessoost vabatahtlikku. Ravimeid võrdlev topeltpime uuring, mis käsitles annusele reageerimise profiili, süsteemset jaotumist ja toime kestust	2, 4, 16 või 32 Ü Xeomini ja Botoxit intramuskulaarselt	CMAP-i vähenemine 4. nädalal Järelkontroll 52 nädalat
BTC-9801 Saksamaa	II faasi annusevahemiku uuring. 53 rotatsiooniga kõõrkaelsusega patsienti Avatud randomiseeritud uuring aktiiv- ja võrdlusravimi kasutamise	Xeomin: 10/20 Ü, 20/40 Ü, 30/60 Ü Botox 30/60 Ü intramuskulaarselt	CMAP-i suurima amplituudi muutus pärast 2 ravinädalat
MRZ-0013 Euroopa ja Iisrael	III faas 466 kõõrkaelsusega patsienti. Topeltpime randomiseeritud paralleluuring aktiivravimi ja kontrollrühmaga (Botox)	70–300 Ü Xeomini või Botoxit intramuskulaarselt	Muutused TWSTRS- raskusskaalal pärast 4 ravinädalat
MRZ-0003 Euroopa ja Iisrael	III faas 304 laukrambiga patsienti. Topeltpime randomiseeritud paralleluuring aktiivravimi ja kontrollrühmaga (Botox)	Kuni 70 Ü Xeomini või Botoxit intramuskulaarselt	JRS-punkti summa muutus pärast 3 ravinädalat

TWSTRS Toronto Westerni spastilise kõõrkaelsuse hindamise skaala

JRS Jankovici hindamisskaala

EDB *extensor digitorum brevis*

CMAP lihase liittegevuse potentsiaal

Ü ühik

Esitatud kliiniliste uuringute programmi kuulusid järgmised uuringud:

- kaks I faasi uuringut, MRZ/BTC-9901 ja MRZ/BTC-0113, millest viimane tehti pärast III faasi uuringute lõpulejõudmist;
- üks II faasi uuring (MRZ/BTC-9801);
- kaks III faasi uuringut (üks kummagi kavandatava näidustuse kohta – spastiline kõõrkaelsus (MRZ/BTC-0013) ja laukramp (MRZ/BTC-0003)).

Praegu toimuvad Xeomini kasutamise kohta veel kolm kliinilist uuringut:

- ülajäsemete spasmide uuringus (MRZ 0410) alustati 144 patsiendiga teist süstide tsükli, milles manustatakse Xeomini annustes kuni 400 Ü;
- kõõrkaelsuse uuringus (MRZ 0408), milles manustatakse Xeomini annustes kuni 240 Ü, alustati 31 patsiendiga teist süstide tsükli;
- laukrambi uuringus (MRZ 0433) alustati ühe patsiendiga teist süstide tsükli.

Annustamine

Taotleja esitas Xeomini ohutute annuste kindlaksmääramise tõendamiseks kolm mittekliinilist, kaks I faasi, ühe II faasi ja ühe III faasi uuringu.

- Mittekliinilised andmed

Mittekliinilistes uuringutes võrreldi Xeomini farmakoloogilist toimet (st paralüüsile avalduva toime määra, toimet liikuvusele, aja jooksul paralüüsile avalduvat toimet, kestust) Botoxi toimega:

- Xeomini ja Botoxi toimet paralüüsile hinnati hiirtega läbiviidud osalise paralüüsi katses pärast 3 korduva intramuskulaarse süsti manustamist 6- ja 13-nädalase vahega kuni Xeomini ja Botoxi annuseni 0,64 surmava annuse ühikut looma kohta (ligikaudu 32 surmava annuse ühikut/kg).
- Xeomini ja Botoxi mõju liikuvusele (staatiliselt ja aktiivsed liigutused) hinnati hiirtega tehtud ägeda intravenoosse toksilisuse uuringus kuni 68 surmava annuse ühikut/kg;
- Xeomini ja Botoxi efektiivsust paralüüsi korral analüüsiti elektromüograafiaga (EMG) *in vivo* isaste ahvidega tehtud katses pärast ühekordset intramuskulaarset süsti 16 surmava annuse ühikut/kg vasakusse kesksesse tuharalihasesse.

Mittekliinilised andmed näitasid selgelt, et üks Xeomini ühik vastab toimele ühele Botoxi ühikule ning et kahel loomaliigil ilmnes selge annusest sõltuv ravivastus. Nende tulemuste põhjal võis järeldada, et Xeomini ja Botoxi farmakoloogiline toime loomadele on peaaegu võrreldav.

- Kliinilised andmed

Mõlemas I faasi uuringus näidati, et Xeomin on EMG mõõtmiste järgi võrdsetes annustes sama efektiivne kui Botox; tõendati selgelt, et Xeomini ja Botoxi toime paralüüsile annuse suurenedes suurenes, ning ka II faasi uuringus ilmnes võrreldav suundumus.

Annuse kindlaksmääramiseks tehtud II faasi uuringus võrreldi Xeomini kolme annuse (10, 20 ja 30 Ü) efektiivsust rotatsiooniga kõõrkaelsusega patsientidel Botoxi optimaalse annusega (30 Ü).

Esmase efektiivsuse muutuja oli düstoonilise rinnaku-rangluu-nibujätke lihase kõige asjakohasema (st suurima amplituudiga) pinna elektromüograafia (EMG) taseme vähenemine lähteandmetega võrreldes selle maksimaalsel tahtlikul aktiveerimisel 14 päeva möödumisel süstist. Uuringus ei õnnestunud määrata kindlaks Xeomini optimaalset raviannust spastilise kõõrkaelsuse ravis, sest ravis ei ilmnunud statistiliselt olulisi (üldisi ega paaridena) erinevusi, kuid EMG-mõõtmised näitasid Xeomini ja Botoxi sarnast efektiivsust. Rinnaku-rangluu-nibujätke lihase pinna EMG-taseme keskmine muutus, mida loetakse objektiivseks parameetriks, näitas siiski selget sõltuvust Xeomini annustest.

Võttes arvesse mittekliiniliste uuringute andmeid, varast I faasi uuringut ja selle järeltõendi ning II faasi uuringut – kuigi viimasest võis teha vaid piiratud järeltõendi –, põhines Xeomini annustamine mõlemas III faasi uuringus Botoxi kindlaksmääratud annusel. Seda lähenemisviisi loetakse vastuvõetavaks. 2000. aastal sooritatud teadusliku nõustamise menetluses ei nõudnud ega soovitanud EMEA edasiste II faasi uuringute läbiviimist enne III faasi uuringuid.

Taotleja esitas III faasi uuringu tulemusena saadud andmed ravimi efektiivsuse kohta spastilise kõõrkaelsuse korral. Selle uuringuga tõendati Xeomini (70–300 Ü) samaväärsust Botoxiga (70–300 Ü). III faasi uuringus tõendati sarnast annuse ja efektiivsuse suhet pärast ühe Xeomini ja Botoxi süsti manustamist spastilise kõõrkaelsuse ravis.

Teadusliku nõustamise abiga koostatud mittekliinilise ja kliinilise väljatöötamise programmi andmed tõendasid kokkuvõttes piisavalt, et Xeomini ja Botoxi annuste vahel on efektiivsuse ja ohutuse aspektist üksühene suhe ning et Botoxile kindlaksmääratud annuse ülevõtmine on piisavalt põhjendatud. Seda tausta arvestades ei oleks täiendava ulatusliku programmi läbiviimine annuste kindlaksmääramiseks olnud eetilise aspektist põhjendatud.

- Ohutusandmed

II faasi uuringus ja düstoonia kohta läbiviidud III faasi uuringus esinenud kõrvalnähtude andmed on esitatud järgmises tabelis:

Tabel 2: II faasi uuringu (BTC 9801) ja III faasi kõõrkaelsuse uuringu (MRZ 0013) kõrvalnähtude kokkuvõte

	Kõõrkaelsuse II faasi uuring (ITT) (BTC-9801)					Kõõrkaelsuse III faasi uuring (ITT) (MRZ-0013)	
	Xeomin 10/20 Ü	Xeomin 20/40 Ü	Xeomin 30/60 Ü	Botox 30/60 Ü	Xeomin kokku	Botox	Xeomin
Uuringus osalejate üldarv	14	13	14	12	41	232	231
Kõõrvalnähtudega osalejate arv	5 (35,7%)	5 (38,5%)	2 (14,3%)	6 (50,0%)	12 (29,3%)	57 (24,6%)	65 (28,1%)

Et igas rühmas oli väga vähe patsiente, ei olnud selle II faasi uuringu tulemustest ohutuse aspektist kasu. Tuleb märkida, et teatavaid kõrvalnähte, näiteks düsfaagiat (tähelestatud kummaski Xeomini kasutanud rühmas ühel patsiendil, kuid Botoxit kasutanud rühmas mitte ühelgi) esines ainult Xeomini kasutanud patsientidel. Peale selle loeti kaht kõrvalnähtu uuringuravimiga seotud nähtudeks, kuid Botoxit kasutanud rühmas selliseid nähte ei olnud. Kaks uuringuravimiga seotud kõrvalnähtu (valu süstekohal ja düsfaagia) esinesid mõlemad samal patsiendil, kes sai 30/60 Ü Xeomini.

Asjaolu, et III faasi uuringud tehti patsientidega, keda oli enne ravitud Botoxiga, on ravimi omaduste kokkuvõttes piisavalt kajastatud, sest seal on nüüd märgitud, et „varem ravimata patsientide ravimisega ei ole piisavalt kogemusi”.

Korduva manustamise andmete puudumine ning vajadus saada immunogeensuse andmeid

- Mittekliinilised andmed

Küülikutega tehti kaks mittekliinilist uuringut, LPT10929 ja LPT12444, Xeomini suurte annuste korduva manustamisega (25 surmava annuse ühikut looma kohta uuringus LPT10929 ja 16–40 surmava annuse ühikut looma kohta uuringus LPT12444), väga lühikeste süstimisvahedega:

– Uuringus LPT10929 leiti uuringu 12. nädalal, kahe nädala möödumisel viimasest annusest, A-tüüpi botuliinneurotoksiini neutraliseerivaid antikehi 4-l 8-st elusast Botoxiga ravitud küülikust, kuid mitte ühelgi 10 elusast Xeominiga ravitud küülikust.

– Uuringus LPT12444 leiti 36. nädalal, kolme nädala möödumisel viimasest süstist, ELISA testiga (mis näitas A-tüüpi botuliinineurotoksiini vastaste antikehade tekkimist), et seitsmel 20-st Botoxiga ravitud küülikust oli tekkinud positiivne ravivastus ning et neist neljal küülikul näitas hemidiafragma (HDA) katse BoNT/A-d neutraliseerivat toimet (HDA näitab, kas antikehad on neutraliseerivad või mitteneutraliseerivad). Seevastu Xeominiga ravitud loomadest oli ELISA test positiivne ühel, kuid HDA neutraliseerivat toimet ei näidanud.

Xeomin ei olnud mittekliinilises uuringus Botoxist immunogeensem ega vähem immunogeenne ka annusetasemetel, mis selgelt ületasid inimese soovituslikku annust.

- Kliinilised andmed

Botox ja Xeomin erinevad klostriidivalgu sisalduse poolest, kuid mõlemad sisaldavad sama 150 kDa neurotoksiini, mis on tegelik neis sisalduv toimeaine. Botoxi valgusisaldus on 5 ng/100 Ü, st 150 kDa neurotoksiin koos komplekse moodustava toimeta valguga, ning see laguneb pärast manustamist kiiresti neurotoksiiniks ja komplekse moodustavateks valkudeks. Xeomini valgusisaldus on ainult 0,6 ng/100 Ü, sest see sisaldab ainult 150 kDa neurotoksiini ega sisalda komplekse moodustavaid valke. Seetõttu ei ole usutav, et Xeomini süstimisel tekiks ravi sekundaarseid ebaõnnestumisi sagedamini kui Botoxi korral.

Xeomin töötati välja neutraliseerivate antikehade moodustumise ohu vähendamiseks, sest need võivad põhjustada ravi sekundaarse ebaõnnestumise. Hüpoteesi, et antikehade hulk on korrelatsioonis klostriidivalgude koormusega ning et seetõttu võib Xeominiga ravitavatel patsientidel olla sekundaarse ravile mitteallumise oht väiksem, toetavad mainitud kirjandusallikates avaldatud kliiniliste uuringute tulemused (Jankovic *et al.*, 2003¹, 2006², Barnes *et al.*, 2005³).

Jankovic võrdles 2003. aastal 130 kõõrkaelsusega patsiendi ravi originaal-Botoxiga (enne 1998. a 25 ng valku/100 Ü), kellest 42 patsiendile manustati ainult originaal-Botoxit ja 119 patsiendile praegust Botoxit (alates 1998. a 5 ng valku/100 Ü). Blokeerivaid antikehi leiti 4 patsiendil 42 (9,5%) patsiendist, keda raviti ainult originaal-Botoxiga, kusjuures mitte ühelgi ainult praeguse Botoxiga ravitud patsiendil neid ei leitud, kuigi igal visiidil manustati praegust Botoxit keskmiselt suuremas annuses kui originaal-Botoxit. Nende tulemuste tõlgendamisel peab olema ettevaatlik, sest kõiki patsiente ei testitud süstemaatiliselt botuliinotoksiini antikehade suhtes.

Xeomini suhtes tekkinud immunoloogilisi reaktsioone uuriti konkreetset III faasi uuringus MRZ-0013 kõõrkaelsusega patsientidega. Esitati andmed hemidiafragma katses (HDA) positiivsesse rühma liigitatud patsientide TWSTRS-raskuskaalal toimunud muutuste kohta ajavahemikul kontrollvisiidist (3 nädalat pärast ühekordset süsti) viimase visiidini (12 nädalat pärast ühekordset süsti). Need andmed jagati 3 alarühma: HDA-negatiivsed patsiendid, positiivsed patsiendid antikehade sisaldusega < 5 mÜ/ml ja positiivsed patsiendid antikehade sisaldusega > 5 mÜ/ml.

Xeominiga ravitud patsientidest, kellel andis hiire hemidiafragma katse (HDA) ravi algul negatiivse tulemuse, näidates neutraliseerivate antikehade puudumist, saadi 2 patsiendil viimasel visiidil positiivne tulemus (< 5 mÜ/ml). Botoxiga ravitud patsientidest oli 4 patsiendil ravi algul negatiivne tulemus, kuid viimasel visiidil positiivne tulemus (3 patsiendil

¹ Jankovic J, Vuong KD, Ahsan J. Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia. *Neurology* 2003; 60(7): 1186-1188.

² Jankovic J, Hunter C, Dolimbek BZ, Dolimbek GS, Adler CH, Brashear A, et al. Clinicoimmunologic aspects of botulinum toxin type B treatment of cervical dystonia. *Neurology* 2006; 67(12): 2233-2235.

³ Barnes MP, Best D, Kidd L, Roberts B, Stark S, Weeks P, et al. The use of Botulinum toxin type-B in the treatment of patients who have become unresponsive to Botulinum toxin type-A -- initial experiences. *Eur J Neurol* 2005; 12(12): 947-955.

< 5 mÜ/ml, 1 patsiendil > 5 mÜ/ml). Peale selle suurenes kummaski ravirühmas 2 patsiendil HDA-tiiter tasemelt < 5 mÜ/ml tasemeni > 5 mÜ/ml. Mõlemas ravirühmas oli 4 patsiendil, kellel oli ravi algul HDA tulemus positiivne, viimasel visiidil negatiivne tulemus.

III faasi uuringus MRZ-0003 laukrambipatsientidega ei olnud kummaski ravirühmas ühelgi patsiendil HDA-antikehade tiiter ravi algul ega viimasel visiidil üle 1 mÜ/l.

III faasi uuringute informatiivne väärtus seoses immunogeensusega on piiratud, sest patsiente oli enne ravitud Botoxiga ning Xeomini manustati ainult ühel korral. Seepärast ei saa selle tulemuste põhjal teha kehtivaid järeldusi Xeomini immunogeensuse kohta võrreldes Botoxiga. Samas ei näita miski ka seda, et Xeominil oleks Botoxiga võrreldes suurem antigeenne potentsiaal.

Praegu toimub Xeomini kasutamise kohta kolm kliinilist uuringut (millest kõigis on platseeboga kontrollitud ühekordse süstiga põhiperiood ja pärast seda järeluuringu perioodid, mille jooksul manustatakse ainult Xeomini). Kõigis toimuvates uuringutes on andmed veel pimekoodiga kaitstud, kuid ravi sekundaarsetest ebaõnnestumistest antikehade tekkimise tulemusena ei ole seni teatatud.

Ülajäsemete spasmide uuringus (MRZ 0410) alustati 144 patsiendiga teist süstide tsüklit, milles manustatakse Xeomini annustes kuni 400 Ü. Saja kümne patsiendiga on alustatud 3. tsüklit ja 13 patsiendiga 4. süstide tsüklit. HDA-katseid tehakse ravi algul ja uuringu vältel korduvalt ning muu hulgas 107 patsiendi kohta pärast 2. süstide tsüklit ja 73 patsiendi kohta nelja nädala möödumisel 3. süstist kättesaadavad andmed neutraliseerivaid antikehi ei näidanud.

Kõrkaelsuse uuringus (MRZ 0408), milles manustatakse Xeomini annustes kuni 240 Ü, said 63 patsienti 2. süsti, 27 patsienti 3. süsti ja 6 patsienti 4. süsti. Sõelumiseks kasutatud fluorestsentsimmuunanalüüs (FIA) ei ole seni näidanud suundumust antikehade tekkele pärast Xeomini süstimist. Taotleja vastuse laialisaatmise ajal kättesaadavate proovide HDA-katseid alles analüüsiti. Mainitud tulemused on vahepeal saanud kättesaadavaks ning nende järgi oli ühe katse tulemus positiivne ravi algul ja enne 3. süsti ning kaks positiivset tulemust saadi nelja nädala möödumisel 1. süstist ja enne 2. süsti. Kuna aga üks kahest positiivsest tulemusest, mis saadi nelja nädala möödumisel 1. süstist ja enne 2. süsti, leiti patsiendil, keda oli enne ravitud Botoxiga, ning uuring on veel pimekoodiga kaitstud, ei saa nende tulemuste põhjal teha järeldusi Xeomini immunogeensuse kohta.

Taotlejal palutakse esitada kõikide ülajäsemete spasmide uuringus (MRZ 0410) ja kõrkaelsuse uuringus (MRZ 0408) kavandatud HDA-katsete tulemused pärast nimetatud uuringute pimekoodide avamist.

Laukrambi uuringus (MRZ 0433) said 6 patsienti 2. süsti.

Seega ei ole toimuvates uuringutes, kus Xeomini (või platseebot) on kasutatud korduvalt kokku 213 patsiendil, ilmnenud ühtki ravi sekundaarse ebaõnnestumise juhtu, kuigi Xeomini annused on olnud osaliselt väga suured (mis on tavaliselt antikehade tekkimise ohutegur).

Taotleja kohustus tegema turustusjärgse järelevalve uuringu, milles uuritakse Xeomini immunogeensust täiendavalt pärast korduvat manustamist (kuni 6 süstimistsüklit). Kavandatav uuring on avatud, ühe ravirühmaga uuring, milles osaleb 74 kõrkaelsusega (varem ravimata ja ravitud) patsienti.

Ja lõpuks – Xeomini kavandatud ravimi omaduste kokkuvõttes ei väideta, et ravimi kasutamisel võib olla antikehade tekkimise oht väiksem: „Ei ole uuritud, kas Xeominiga ravimisel esineb antikehade tekkimisest põhjustatud sekundaarset ravile allumatust harvemini kui tavapäraste Botulinumi A-tüüpi neurotoksiini kompleksi sisaldavate preparaatide kasutamisel. Ravile mitteallumisest tuleb kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi.”

Ohutusprofiil

- I–III faasi uuringutes esinenud kõrvalnähtude üldine võrdlus

Andmete saamiseks Xeomini ohutuse ja efektiivsuse kohta on tehtud kokku viis kliinilist uuringut (BTC-9901, MRZ-0113, BTC-9801, MRZ-0013, MRZ-0003). Neis uuringutes on saadud ohutuse kohta andmeid 908 uuringus osalejalt, kellest 466 raviti Xeominiga ja 442 Botoxiga.

908 uuringus osalejast tekkis 239 osalejal kõrvalnähte. Mõlemas ravirühmas tekkis kõrvalnähte peaaegu sama suurel osal patsientidest (Xeomini rühmas 26,6% ja Botoxi rühmas 26,0%). Kõige sagedamad kõrvalnähud (st sagedusega $\geq 1\%$) olid düsfaagia, ptoos, selja- ja skeletilihaste valu ja lihase nõrkus, ning enamasti hinnati neid kergeks või mõõdukaks. Ainus raske düsfaagia juhtum esines Botoxi rühmas.

Taotleja on esitanud kõrvalnähtude üldarvu, eristamata ravimiga seotud ja mitteseotud kõrvalnähte. Xeomini ja Botoxiga seotud või mitteseotud kõrvalnähtude üldarvude vahe ei olnud statistiliselt oluline.

- III faasi kõõrkaelsuse uuring (MRZ 0013)

Selles uuringus tekkis Xeominiga ravitud 231 patsiendist 65 patsiendil (28,1%) kokku 110 kõrvalnähtu. Botoxiga ravitud 232 patsiendist 57 patsiendil (24,6%) tekkis kokku 90 kõrvalnähtu. Enamik kõrvalnähtudest olid mõlemas rühmas kerge või mõõduka raskusastmega. Kõige sagedam kõrvalnäht oli düsfaagia (Xeomin 10,8%; Botox 8,2%; $p = 0,29$). Ainus raske düsfaagia juhtum esines Botoxi rühmas.

- III faasi blefarospasmi uuring

Selles uuringus tekkis Xeominiga ravitud 148 patsiendist 40 patsiendil (27,0%) kokku 57 kõrvalnähtu. Botoxiga ravitud 152 patsiendist 45 patsiendil (29,6%) tekkis kokku 62 kõrvalnähtu. Kõik kõrvalnähud olid kerge või mõõduka raskusastmega, välja arvatud üks raviga seotud ptoosi juhtum Xeomini rühmas ja üks raviga mitteseotud müokardiinfarkti juhtum Botoxi rühmas. Kõige sagedam kõrvalnäht oli ptoos (Xeomin 6,1%; Botox 4,6%).

Raviga seotud kõrvalnähud olid kliiniliste uuringute Xeomini rühmas siiski Botoxi rühmaga võrreldes arvuliselt sagedamad.

	III faasi kõõrkaelsuse uuring (MRZ 60201-0013)		III faasi laukrambi uuring (MRZ 60201-0003)	
	XEOMI N (n = 231)	BOTOX (n = 232)	XEOMI N (n = 148)	BOTOX (n = 155)
Raviga seotud kõrvaltoimetega patsientide arv	38 (16,5%)	27 (11,6%)	18 (12,1%)	13 (8,38%)
Raviga seotud kõrvaltoimete osakaalude vahede 95% usaldusvahemik (Xeomin võrreldes Botoxiga)	(-1,5% ; +11,3%)		(-3,2% ; +11%)	

Seega esines Xeomini ravirühmas raviga seotud kõrvalnähte sagedamini kui Botoxi rühmas.

Raskete kõrvalnähtude esinemissagedus oli kõikides uuringutes Xeomini kasutamisel 2,1% ja Botoxi kasutamisel 2,7%. Ükski raske kõrvalnäht hinnangute kohaselt raviga seotud ei olnud.

II faasi kõõrkaelsuse uuringus esines üks surmajuhtum (käärsoole kartsinoom), mis ei olnud hinnangute kohaselt seotud uuringuravimiga (Botox).

Kolm patsienti katkestas uuringus osalemise uuringuravimiga mitteseotud kõrvalnähtude tõttu.

Turustamisjärgsetest andmetest ei ilmnenu Xeomini korral teistsuguseid ega uusi ohutusega seotud märke, võrreldes teiste botuliinitoksiini sisaldavate ravimitega.

1.3 SOOVITUS

Taotleja kohustus tegema turustamisjärgse uuringu, milles uuritakse Xeomini immunogeensust täiendavalt pärast korduvat manustamist (kuni 6 süstimistsükli).

Taotlejal palutakse esitada ülajäsemete spasmi uuringus (MRZ 0410) ja kõõrkaelsuse uuringus (MRZ 0408) kavandatud kõikide HDA-katsete tulemused pärast nimetatud uuringute pimekoodide avamist.

Ohutusandmed näitavad kokkuvõttes, et kõrvalnähte esines Xeomini ja Botoxi ravirühmades peaaegu ühepalju (vastavalt 26,6% ja 26%).

Kõige sagedam kõrvalnäht, mille seos raviga oli vähemalt võimalik, oli **düsfaagia** (vastavalt ühendatud valimis Xeomini rühmas 5,2% ja Botoxi rühmas 3,4% ning III faasi kõõrkaelsuse uuringus Xeomini korral 10% ja 8,2%). Kahe ravirühma vahel statistilisi erinevusi ei leitud. Tuleb märkida, et ainus raske düsfaagia juhtum esines Botoxiga ravitud patsiendil.

Sageduselt teine kõrvalnäht, mille seos raviga oli vähemalt võimalik, oli **ptoos**, mille esinemissagedus oli võrreldav (vastavalt ühendatud valimis Xeomini rühmas 1,9% ja Botoxi rühmas 1,8% ning III faasi laukrambi uuringus Xeomini puhul 6,1% ja Botoxi puhul 4,6%) ja mida esines ainult laukrambiga patsientidel. Raviga seotud lihasnõrkust täheldati 1,1%-l kõigist Xeomini rühma randomiseeritud patsientidest ja 0,2%-l kõigist Botoxiga ravitud patsientidest, kuid Ib faasi uuringus MRZ-0113 ei ilmnenu erinevusi kummagi preparaadi jaotumises lähedalasuvates lihastes.

Raskeid kõrvalnähte esines kõikides uuringutes vähe ja mõlemas ravirühmas sarnase sagedusega. Raviga seotud raskeid kõrvalnähte ei esinenud ja kõrvalnähtude tõttu ravi ei katkestatud.

Lisaks vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma (inimtervishoiu kasutatavate ravimite alal) poolt nõutud järelkontrollimeetmete loetelu läbiarutamisele nõudis inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee järgmiste järelkontrollimeetmete esitamist riikide pädevatele ametiasutustele hindamiseks, mida koordineerib viiteliikmesriik:

- turustamisjärgse uuringu tegemine Xeomini ohutuse ja efektiivsuse kinnitamiseks pärast korduvaid süste (kuni 6 süstimistsükli);
- farmakodünaamilise uuringu tulemuste esitamine, milles mõõdetakse neurotoksiini levimist, võrreldes kahe teise Botoxi preparaadiga;

- ülajäsemete spasmi uuringus (MRZ 0410) ja kõrkaelsuse uuringus (MRZ 0408) kavandatud kõikide HDA-katsete tulemuste esitamine pärast nimetatud uuringute pimekoodide avamist;
- kehtivatele suunistele vastava riskijuhtimiskava esitamine, mis sisaldab:
 - üksikasjalikke strateegiaid arstide teavitamiseks, sealhulgas sobivate süstimismeetodite, annustamise ja ravimite mitteasendatavuse kohta, samuti programme levimisnähtude jätkuvaks ja täiustatud jälgimiseks kliinilisel kasutamisel ja kliinilistes uuringutes;
 - teavet Xeomini kasutamiskiiside ja määrade/kasutajate kohta, et määrata kindlaks, kas ja millist liiki kliinikutes toimub näidustustele mittevastav kosmeetiline kasutamine, eelkõige Euroopa Liidus;
 - meetmeid, millega tagatakse patsientide piisav teavitamine nende ravimite ohutusküsimustest, nt asjakohane pakendimärgistus ja patsienditeave; see teave peab nimelt sisaldama nõuannet pöörduda kohe arsti poole, kui tekivad neelamis-, kõne- või hingamishäired;
 - konkreetselt toksiini leviku nähte aktiivselt jälgitavate nähtude loetelus;
 - levimisnähtude hindamist, eelkõige edasiste uuringute raames;
 - kohustust teavitada riigi pädevat asutust olulisest muutusest teatamissageduses.

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE, MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED

Arvestades,

- et esildise aluseks oli potentsiaalne oht rahvatervisele seoses vajadusega saada andmeid Xeomini korduva manustamise ja immunogeensuse kohta;
- Xeomini annustamist;
- Xeomini ohutusprofiili kahes III faasi kliinilises uuringus,

lähtudes müügiloa hoidja esitatud dokumentidest ja komitees toimunud teaduslikust arutelust,

soovitas inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee anda müügiloa, millele vastav Xeomini ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.

LISA III

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE, PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xeomin 100 LD₅₀ ühikut, pulber süstelahuse valmistamiseks

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 viaal sisaldab 100 LD₅₀ ühikut* Clostridium botulinum'i A tüüpi neurotoksiini (150 kD), kompleksvalkudeta.

* Üks ühik vastab keskmisele letaalsele doosile (LD₅₀), kui ravimi lähteainet manustatakse hiirtele intraperitoneaalselt kindlates tingimustes.

Tulenevalt erisustest LD₅₀ hindamises on need ühikud Xeominile spetsiifilised ega ole asendatavad teiste C. botulinum'i toksiooni preparaatidega.

Abiaine(d):

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Pulber süstelahuse valmistamiseks.

Valge pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Xeomin on näidustatud blefarospasmi ja peamiselt rotatoorse tüüpi tservikaalse düstoonia (spastiline kõõrkaelus) sümptomaatiliseks raviks täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Soovitatud ühikute annused Xeomini kohta ei ole vahetatavad teiste C. botulinum toksiooni preparaatide kohta antud annustega.

Xeomini võivad kasutada üksnes C. botulinum toksiooni manustamise ja vajalike vahendite (nt EMG ehk elektromüograafia) kasutamise osas vastava kvalifikatsiooniga ning tõestatud kogemusega arstid.

Lahustatud Xeomin on mõeldud lihasesiseseks süstimiseks.

Optimaalse annuse ja süstekohtade arvu ravitavas lihases määrab arst iga patsiendi kohta individuaalselt. Annust tuleks tiitrida.

Viaali ettevalmistamise/lahjendamise kohta vt. lõik 6.6. Pärast lahustamist võib Xeomini kasutada vaid üheks protseduuriks ning ainult ühel patsiendil.

Xeomini annuse vähendamine või suurendamine on võimalik, kui manustada väiksem või suurem ravimikogus. Mida väiksem on süstemaht, seda vähem on tunda survet ja seda väiksem on C. botulinum A tüüpi neurotoksiini levik süstitavas lihases. See tuleb kasuks toime vähendamisel kõrval asuvatele lihastele, kui süstitakse väikestes lihaserühmadesse.

Blefarospasm

Valmistatud Xeomin lahus süstitakse sobiva steriilse nõela abil (nt 27-30 mm pikkune/0,30-0,40 mm). Elektromüograafiline kontroll ei ole vajalik. Soovitav on süstemaht umbes 0,05 kuni 0,1 ml.

Xeomini süstitakse mediaalsesse ja lateraalsesse silma sõõrlihasesse ülalau piirkonnas ja lateraalsesse silma sõõrlihasesse alalau piirkonnas. Lisa süstekohad kulmu piirkonnas, lateraalses sõõrlihases ja näo ülapiirkonnas on võimalikud, kui sealsed spasmid segavad nägemist.

Soovitav algannus on 1,25-2,5 Ü (0,05-0,1 ml maht) igas sütekohas. Algannus ei tohiks ületada 25 Ü ühe sima kohta. Blefarospasmi ravis ei tohiks koguannus ületada 100 Ü iga 12 nädala kohta.

Et ptoosi ära hoida, tuleks vältida süsteid ülemise lautõstur-lihase lähedusse. Botulinum A tüüpi neurotoksiini difusiooni tagajärjel alumisse põkilihasesse võib tekkida kahelinägemine. Mediaalsete süstete vältimine alalau piirkonnas võib selle kõrvaltoime võimalust vähendada.

Toime ilmneb keskmiselt esimese nelja päeva jooksul alates süstimisest. Iga ravikorra toime kestab umbes 3-4 kuud, kuigi see võib kesta märgatavalt vähem või rohkem. Ravi võib vajadusel korrata.

Korduval ravikorral võib annust suurendada kuni kaks korda, kui esmase ravi tulemust peetakse ebapiisavaks. Enamasti mõeldakse selle all toimet, mis ei kesta kauem kui kaks kuud. Samas ei saada lisaksu, kui ravimit süstida enam kui 5,0 Ü süstekoha kohta. Tavaliselt ei anna lisaksu ravimi süstimisesagedamini kui iga kolme kuu järel.

Spastiline kõõrkaelsus

Spastilise kõõrkaelsuse ravis tuleb Xeomini annustamisel lähtuda individuaalsest patsiendist, arvestades patsiendi pea ja kaela asendit, võimalikku valu lokaliseerimist, lihase hüpertroofiat, patsiendi kehakaalu ja ravivastust. Pidmist lihaste süstimiseks kasutatakse sobivat steriilset nõela (nt 25-30 mm pikkune/0,30-0,50 mm) ja sügavama lihaskonna süstimiseks võib kasutada nt 22 mm pikkust/0,70 mm nõela. Soovitav süstemaht on umbes 0,1 kuni 0,5 ml.

Spastilise kõõrkaelsuse ravis süstitakse Xeomini harilikult m. sternocleidomastoideus, m. levator scapulae, m. scalenus, m. splenius capitis ja/või m. trapezius'esse. See loetelu ei ole lõplik, sest mistahes pea asendi eest vastutav lihas võib olla haaratud ja vajada seetõttu ravi. Kui esineb raskusi üksikute lihaste eristamisel, tuleks süstimist läbi viia elektromüograafia kontrolli all. Sobiva annuse valikul tuleks arvesse võtta tegurid, nagu lihasmass, lihaste hüpertroofia või atrofia.

Praktikas ei ületa maksimaalne koguannus enamasti 200 Ü. Lubatud on annused kuni 300 Ü. Üksiku süstekoha annus ei tohiks ületada 50 Ü.

Mitmed süstekohad võimaldavad düstooniilise lihase innerveeritud alade ühtlasema katte Xeomini poolt ja on eriti kasulikud suuremate lihaste puhul. Süstekohtade optimaalne arv sõltub keemiliselt denerveeritava lihase suuruselt.

M. sternocleidomastoideus't ei tohiks süstida kahepoolsest, sest kaasneb suurenenud kõrvaltoimete risk (eriti düsfaagia osas), kui kasutatakse kahepoolseid süste või annuseid üle 100 Ü.

Esmase toime ilmneb tavaliselt seitsme päeva jooksul pärast süstimist. Iga ravikorra toime kestab keskmiselt umbes 3-4 kuud, kuigi see võib kesta märgatavalt vähem või rohkem. Ravisessioonide vaheline periood peaks olema vähemalt 10 nädalat.

Kõik näidustused

Kui kuu aja jooksul pärast esmast süstimist ei ilmne ravitoimet, tuleks kasutusele võtta järgmised abinõud:

- neurotoksiini toime kliiniline tõestus süstitavale lihasele: nt elektromüograafiline uuring spetsialiseeritud asutuses;
- toime puudumise põhjuse analüüs, nt süstitavate lihaste halb eristamine, liiga madal annus, halb süstetehnika, fikseerunud kontraktuur, liiga nõrk antagonistlihas, võimalik antikehade teke;
- C. botulinum A tüüpi neurotoksiini ravi sobivuse ülevaatamine;
- kui esmase ravi käigus ei ole ilmnenud kõrvaltoimeid, võib järgmiste tingimuste korral teostada lisasüstimise: 1) annuse kohandamine arvestades hiljutise ravivastuse puudumise analüüsi, 2) EMG kontroll, 3) minimaalne intervall esmase ja korduva ravikorra vahel ei ületa soovitatut.

Patsienti tuleks käsitleda kui esmasele ravile mitteallunud juhul, kui esmane süst ebaõnnestub. Ei ole uuritud, kas sekundaarne ravivastuse puudumine antikehade tekke tõttu on Xeomin-ravi korral harvemini esinev kui ravi korral konventsionaalsete C. botulinum A tüüpi toksiini kompleksi sisaldavate ravimitega. Ravivastuse puudumise korral tuleks kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi.

4.3 Vastunäidustused

Ültundlikkus C. botulinum A tüüpi neurotoksiini või teiste abiainetega suhtes.

Üldised lihasaktiivsuse häired (nt. myasthenia gravis, Lambert-Eaton'i sündroom)

Eeldatav süstekoha infektsioon

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Patsiente ja hooldajaid tuleks teavitada vajadusest võtta kohe ühendust erakorralise meditsiini vastuvõtuga juhul, kui ilmnevad neelamisraskused, kõne või hingamishäired.

Harva võib C. botulinum A tüüpi neurotoksiini süstimise järel tekkida anafülaktiline reaktsioon (vt lõik 4.8). Käepärast peavad olema adrenaliin ja teised meditsiinilised abivahendid anafülaksia raviks.

Enne Xeomini manustamist peab arst end kurssi viima patsiendi anatoomia ja võimalike anatoomiliste kõrvalekalletega (nt läbitehtud kirurgiliste operatsioonide tõttu). Eriline ettevaatus on vajalik, kui süstitakse tundlike piirkondade lähedusse, siia alla kuuluvad karotiidarter ja kopsu tipupiirkonnad.

Xeomini kasutamist lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole uuritud ja see ei ole seega soovitatav. Eelnevalt mitteravitud patsientide ja pikaajalise ravi osas on kogemused piiratud.

Xeomini tuleks kasutada ettevaatusega:

- mistahes tüüpi veritsushäirete olemasolul,
- antikoagulantravi saavatel patsientidel,
- amüotroofilise lateraalskleroosi või mõne teise haiguse all kannatavatel patsientidel, mis võib põhjustada perifeerset neuromuskulaarset funktsioonihäire,
- süstitavates lihastes, milles on väljendunud nõrkus või atroofia.

Soovituslikke Xeomini üksikannuseid ei tohiks ületada ja süstimiste vahelisi intervalle ei tohiks lühendada.

C. botulinum A tüüpi neurotoksiini kliinilised toimed võivad korduvatel süstimistel suurened või väheneda. Võimalikud põhjused on erinevad lahjendustehnikad, valitud süstimiste

intervallid, süstitavad lihased ja kasutatava bioloogilise testimise metoodikast või sekundaarsest ravivastuse puudumisest tingitud toksiini varieeruv aktiivsus.

C. botulinumi toksiini sagedane manustamine võib põhjustada atikehade teket, mis võib viia ravimresistentsuse tekkele (vt lõik 4.2).

Eelnevalt akineetilistel või väheliikuvatel patsientidel tuleks soovitada Xeomini süstimise järel järk-järgult oma aktiivsust taastada.

Xeomin sisaldab albumiini, mis on inimvere derivaat. Inimverest või plasmast valmistatud ravimite kasutamisest tulenevate infektsioonide ennetamise standardmeetmed hõlmavad hoolikat doonorite valikut, üksikute donatsioonide ning plasma uurimist kindlate infektsioonimarkerite suhtes ja efektiivsete menetluste lisamist tooteprotsessi viiruste eemaldamise/inaktiveerimise eesmärgil. Hoolimata sellest ei saa inimverest või –plasmast valmistatud ravimite manustamisel infektsioossete tekitajate edasikandumist täielikult välistada. See kehtib ka uute või seniteadmata viiruste ja teiste patogeenide kohta. Puuduvad teated viiruste ülekandest Euroopa Farmakopöa ettekirjutuste järgi läbi viidud menetlustega valmistatud albumiini kohta.

Blefarospasm

C. botulinum A tüüpi neurotoksiini antikoliinergilise toime tõttu tuleks Xeomini kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel kaasneb risk suletud nurgaga glaukoomi tekkeks.

Ektroopioni ennetuseks tuleb vältida süsteid alalau piirkonda ja vajalik on iga epiteliaalse defekti hoolikas ravi. See võib vajada kaitsvaid tilku, salve, pehmeid kontaktläätsi, silma sulgemist sidemega või sarnaseid meetmeid.

Vähenenud pilgutamine Xeomin süstimiste järel silma sõõrlihasesse võib viia sarvkesta paljastumisele, püsivate epiteliaalsete defektide tekkele ja sarvkesta haavandumisele, seda eriti kraniaalnärvi kahjustuega patsientidel (n. facialis). Eelnevate silmaoperatsioonidega patsientidel tuleks läbi viia sarvkesta tundlikkuse hoolikas hindamine.

Silmalau pehmetes kudedes tekib kergesti ekhümoos. Vahetu õrn surve süstekohale võib seda riski piirata.

Spastiline kõõrkaelsus

Patsiente tuleks teavitada, et Xeomini süsted spastilise kõõrkaelsuse raviks võivad põhjustada kerget kuni rasket düsfaagiat, millega kaasneb oht aspiratsiooni ja düspnoe tekkeks. Meditsiiniline sekkumine võib olla vajalik (nt nasogastraalsondi näol) (vt ka lõik 4.8). Süstimisjärgne düsfaagia võib kesta kahks kuni kolm nädalat, kuid ühel juhul on kirjeldatud ka kestust kuni viis kuud. Piirates m. sternocleidomastoideus'esse süstitava ravimi annust selliselt, et see oleks vähem kui 100 Ü, võib düsfaagia võimalust vähendada. Suuremas ohus on väiksema kaelalihaste massiga patsiendid või patsiendid, kes vajavad kahepoolseid süsteid m. sternocleidomastoideus'esse. Düsfaagia teke on seostatav Xeominis sisalduva neurotoksiini farmakoloogilise toime levikuga söögitoru lihastele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teoreetiliselt võivad C. botulinum neurotoksiini toimet tugevdada aminoglükosiidid või teised ravimid, mis mõjutavad neuromuskulaarset ülekannet, (nt tubokurariini tüüpi lihasrelaksandid).

Seetõttu vajab Xeomini samaaegne kasutamine aminoglükosiidide või spektinomütsiiniga erilist ettevaatust. Perifeerseid lihasrelaksante tuleks kasutada ettevaatusega, langetades vajadusel relaksandi algannust või kasutades vahepealse toimeajaga aineid, nagu vekuroonium või atrakuurium pika-ajalise toimega ravimite asemel.

4-aminokinoliinid võivad Xeomini toimet langetada.

4.6 Rasedus ja imetamine

C. botulinum A tüüpi neurotoksiini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Seega ei tohi Xeomini kasutada raseduse ajal kui see ei ole hädavajalik ja kui oodatav kasu ületab riski.

Ei ole teada, kas C. botulinum A tüüpi neurotoksiin eritub rinnapiima. Seetõttu ei saa Xeomini kasutamist rinnaga toitmise ajal soovitada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Xeomin omab kerget või mõõdukat toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Tulenevalt ravitava haiguse loomusest võib autojuhtimine ja masinate käsitlemise võime olla langenud. Toime alguse latentsi tõttu võivad mõned Xeomini ravi- ja/või kõrvaltoimed samuti mõjuda autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Seetõttu peaksid patsiendid neid ülesandeid vältima, kuni nende võimed on täielikult taastunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed võivad ilmned C. botulinum A tüüpi neurotoksiini süstete sattumisest valesse kohta, halvates ajutiselt lähedal asuvaid lihaskühmi. Suured annused võivad põhjustada halvatust süstekohast kaugemal asuvates lihastes. Harilikult ilmnevad kõrvaltoimed esimese nädala jooksul alates ravi algusest ja on oma olemuselt ajutised. Need võivad piirduda piirkonnaga süstekoha ümber (nt lokaalne valu, hellus süstekohal ja süstekoha veritsus).

Sagedus erinevate näidustuste alusel

Kliinilisel kogemusel põhinevada andmed kõrvaltoimete sageduse kohta üksikute näidustuste kohta on toodud allpool. Sageduse kategooriate tähendus: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$).

Blefarospasm

Xeomini kasutamisel teatatud on teatatud järgnevatest kõrvaltoimetest:

Närvisüsteemi häired

Aeg-ajalt: paresteesia, peavalu

Silma kahjustused

Sage: ptoos, kuivsilmsus

Aeg-ajalt: konjunktiviit

Seedetrakti häired

Aeg-ajalt: suukuivus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: nahalööve

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt: lihaskõrval

Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused

Aeg-ajalt: tekitatud vigastus

Peale selle on teada järgnevad kõrvaltoimed ja nende vastavad sagedused konkureeriva konventsionaalset C. botulinum A tüüp neurotoksiini kompleksi sisaldava ravimi kohta, mida kasutati kliinilistes ravimuuringutes Xeominiga. On võimalik, et need kõrvaltoimed võivad ilmned ka Xeomini kasutamisel.

Närvisüsteemi häired

Aeg-ajalt: pearinglus, miimiliste lihaste halvatus

Silma kahjustused

Sage: pindmine punktkeratiit, lagoftalm, silma ärritus, fotofoobia, pisaravool

Aeg-ajalt: keratiit, ektoopion, diploopia, entroopion, nägemishäired, nägemishäired

Harv: silmalau turse

Väga harv: suletud nurgaga glaukoom, sarvkesta haavandumine

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: dermatiit

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Aeg-ajalt: väsimus

Spastiline kõõrkaelsus

Järgnevatest kõrvaltoimetest on Xeomini kasutamisel teatatud:

Närvisüsteemi häired

Aeg-ajalt: peavalu, treemor

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: silma valu

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: düsfoonia

Seedetrakti häired

Sage: düsfaagia

Uncommon: kõhulahtisus, suukuivus, oksendamine, koliit

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: nahalööve, erüteem, pruritus, suurenenud higistamine

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Sage: lihaskrampid, seljavalu

Aeg-ajalt: luuvalu, müalgia

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Aeg-ajalt: astenia, süstekoha põletik, süstekoha hellus

Peale selle on teada järgnevad kõrvaltoimed ja nende vastavad sagedused konkureeriva konventsionaalset C. botulinum A tüüp neurotoksiini kompleksi sisaldava ravimi kohta, mida kasutati kliinilistes ravimuuringutes Xeominiga. On võimalik, et need kõrvaltoimed võivad ilmned ka Xeomini kasutamisel.

Närvisüsteemi häired

Sage: pearinglus, tuimus, unisus

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: kahepärseline nägemine, ptoos

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: nohu, ülemiste hingamisteede infektsioon
Aeg-ajalt: düspnoe, hääle muutused

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus, suukuivus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: naha haavandid

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Sage: kangus, toonuse tõus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: valu, lokaalne nõrkus
Sage: üldine nõrkus, gripi sarnased sümptomid, halb enesetunne
Aeg-ajalt: palavik

Spastilise kõõrkaelsuse ravi võib põhjustada erineva raskusastmega düsfaagiat, millega kaasneb oht aspiratsiooni tekkeks, mis võib vajada meditsiinilist sekkumist. Düsfagia võib püsida kaks kuni kolm nädalat pärast süstimist, kuid ühel juhul on kirjeldatud kestvust kuni viis kuud. Düsfagia näib olevat annusest sõltuv. Ravimiuuringutes Botulinum A tüüpi toksiini kompleksiga teatati, et düsfagia esineb harvemini koguannustega alla 200 Ü sütekorra kohta.

Üldine

Järgnev lisateave põhineb konventsionaalsete C. botulinum A tüüpi toksiini kompleksi sisaldavate ravimite kohta avaldatud artiklidel.

Manustamiskohast kaugemal olevatest toksiini kõrvaltoimetest on teatatud väga harva (ülemäärane lihaste nõrkus, düsfagia, mõnel korral surmaga lõppenud aspiratsioonipneumoonia) (vt lõik 4.4).

On esinenud teateid mõnikord düsfagia, pneumoonia ja/või märkimisväärse nõrkusega või harvadel juhtudel anafülaksiaga seostatud surmajuhtumite kohta pärast ravi konventsionaalse C. botulinum toksiini kompleksiga.

Düsfaagia on tekkinud süstimise järgselt ka mujale kui kaela lihaskond.

Harvadel juhtudel on kirjeldatud kardiovaskulaarse süsteemiga seotud kõrvaltoimeid, nagu arütmia ja müokardiinfarkt, mis osadel juhtudel on lõppenud surmaga. Jääb selgusetuks, kas nende surmajuhtumite põhjuseks olid konventsionaalsed C. botulinum A tüüpi toksiini kompleksi sisaldavad ravimid või olemasolev kardiovaskulaarne haigus.

On kirjeldatud perifeerse neuropaatia juhtu mehel, kellele süstiti neljal korral konventsionaalset C. botulinum A tüüpi neurotoksiini kompleksi sisaldavat ravimit (kaela ja selja spasme ning tugeva valu tõttu) 11-nädalase perioodi vältel.

Naispatsiendil tekkis brahhiaalne pleksopaatia kaks päeva pärast konventsionaalse C. botulinum A tüüpi kompleksi sisaldava ravimi süsteid tservikaalse düstoonia ravis, mis paranes viie kuu möödudes.

On kirjeldatud multiformse erüteemi, urtikaaria, psoriaasi sarnase lööbe, prurituse ja allergiliste reaktsioonide esinemist konventsionaalsete C. botulinum A tüüpi toksiini kompleksi sisaldavate ravimite kasutamisel, kuid nende põhjuslik seos jääb ebaselgeks.

Konventsionaalse C. botulinum A tüüpi toksiooni kompleksi süstimise järgselt esines EMG-s suurenenud “jitter” teatud eemal asetsevates lihastes, millega ei kaasnenud lihasnõrkust ega teist tüüpi elektrofüsioloogilisi kõrvalekaldeid.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise sümptomid

C. botulinum A tüüpi neurotoksiini üleannustamine võib viia väljendunud neuromuskulaarse halvatuseni kaugel süstekohast. Üleannustamise sümptomid ei ilmne koheselt süstimise järgselt ja võivad hõlmata üldist nõrkust, ptoosi, diploopiat, neelamis- ja kõne raskust või hingamislihaste halvatust viies aspiratsioonipneumoonani.

Abinõud üleannustamise korral

Üleannustamise korral tuleb patsienti mitme päeva vältel meditsiiniliselt jälgida. Kui ilmnevad intoksikatsiooni nähud on vajalik hospitaliseerimine üldise toetava raviga. Intubatsioon ja abistav hingamine osutuvad vajalikuks, kuni ilmneb hingamislihaste halvatuse paranemine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: lihasrelaksant, perifeerse toimega ravim, ATC-kood: M03AX01

C. botulinum A tüüpi neurotoksiin blokeerib koliinergilise ülekande neuromuskulaarsel üleminekul, pärssides atsetüülkoliini vabanemist. Närvilõpmed neuromuskulaarsel üleminekul ei vasta enam närviimpulssidele ja neurotransmitteri sekretsioon on pärsitud (keemiline denervatsioon). Impulsi ülekande paranemine toimub uute närvilõpmete ja motoorsete lõpp-plaatide uue moodustumise abil.

Mehhanism, mille vahendusel C. botulinum A tüüpi neurotoksiin avaldab oma toimeid koliinergilistele närvilõpmetele, kujutab endast kolmeastmelist üksteisele järgnevat sündmuste ahelat, mis sisaldab järgmisi etappe:

- a) seostumine koliinergilistele närvilõpmetele,
- b) sisenemine või internalisatsioon närvilõpmetesse ja
- c) atsetüülkoliini vabanemise pidurdamine intratsellulaarse mürgistusega närvilõpmes.

C. botulinum A tüüpi neurotoksiin sesotub eranditult kõrge selektiivsuse ja afiinsusega üksnes koliinergilistes lõpmetes paiknevatele retseptoritele. Neurotoksiini internalisatsiooni järel seostub kerge ahel väga spetsiifiliselt sihtvalguga (SNAP 25), mis on atsetüülkoliini vabanemiseks asendamatu.

Taastumine toimub harilikult 3-4 kuu jooksul süstimise järgselt, kui närvilõpmed harunevad ja taasühenduvad lõpp-plaadiga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

a) Toimeaine üldised omadused:

Klassikalisi kineetika ja jaotusuringid ei ole võimalik C. botulinum A tüüpi neurotoksiiniga läbi viia, kuna toimeainet manustatakse nii väikestes kogustes (pikogrammides süste kohta) ja kuna see seostub nii kiiresti ja pöördumatult koliinergiliste närvilõpmetega.

Looduslik C. botulinum toksiin on kõrge molekulaarkaaluga kompleks, mis lisaks neurotoksiinile (150 kD) sisaldab ka teisi mittetoksilisi valke, nagu hemaglutiniinid ja mitte-hemaglutiniinid. Vastupidiselt konventsionaalsetele C. botulinum A tüüpi toksiooni kompleksi

sisaldavatele ravimitele, sisaldab Xeomin puhast (150 kD) kompleksi moodustavatest valkudest vaba neurotoksiini.

Nagu paljud teised sarnase suurusega valgud, allub ka C. botulinum A tüüpi neurotoksiin pärast intramuskulaarset süstmist retrograadsele aksonaalsele transpordile. Ei ole leitud C. botulinum A tüüpi neurotoksiini retrograadset transsünaptilist liikumist kesknärvisüsteemi.

Retseptoriga seostunud C. botulinum A tüüpi neurotoksiin endotsüteeritakse närvilõpmesse enne selle jõudmist sihtmärgini (SNAP 25) ja degradeeritakse lõpuks intratsellulaarselt. Vabad C. botulinum A tüüpi neurotoksiini molekulid, mis ei ole seostunud närvilõpmete presünaptiliste koliinergiliste retseptoritega fagotsüteeritakse või pinotsüteeritakse ning degradeeritakse nii nagu iga teine vaba tsirkuleeriv valk.

b) Toimeaine jaotus patsientides

Farmakokineetika uuringuid Xeominiga ei ole inimestel eespool toodud põhjustel läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilised andmed konventsionaalsete kardiovaskulaarsete farmakoloogiliste ohutusuuringute alusel ei viita mingitele erilistele inimestele suunatud ohtudele.

Xeominiga läbi viidud korduva annuse toksilisuse uuringutes saadud tulemused olid peamiselt seotud ravimi farmakodünaamilise toimega.

Ei leitud tõestust lokaalsele talumatusele. Küülikutel tehtud reproduktsoonitoksilisuse uuringud Xeominiga ei näidanud kõrvaltoimeid ei isas- ega emasloomade viljakusele ega ka otseseid toimeid embrüo-loote arengule. Siiski suurendas prenataalse toksilisuse uuringutes küülikutel Xeomini selgelt maternotoksiliste annuste manustamise ühe- kuni kahe nädalaste intervallide järel abortide arvu. Ei saa tingimata oletada, et emasloomade püsiv süsteemne ekspositsioon tundliku (teadmata) organogeneesi faasi kestel kutsub esile teratogeensed toimed.

Xeominiga ei ole läbi viidud genotoksilisuse, kartsinogeensuse ega pre- ning postnataalse arengu uuringuid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Inimalbumiin
Sahharoos

6.2 Sobimatus

Seda ravimit ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud lõigus 6.6 toodud ravimid.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal: 3 aastat

Valmis lahus: valmis lahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C kuni 8°C. Mikrobioloogilisest seisukohast tuleks ravimit kasutada vahetult.

6.4 Säilitamise eritingimused

Avamata viaal: hoida temperatuuril kuni 25°C

Valmis preptaraadi säilitamistingimuste kohta vt lõik 6.3

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Viaal (tüüp 1 klaas) kummikorgiga (bromobutüülkumm) ja kaitstud ümbrisega (alumiinium) pakendi suurustes 1 (üksikpakend), 2, 3 või 6 viaali (hulgipakend). Saadaval on ka kliiniline pakend 6 viaaliga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Xeomin lahustatakse enne süstimist steriilse naatriumkloriidi süstelahusega 9 mg/ml (0,9%). Lahustamine tuleb läbi viia kooskõlas heade tavadega, eriti aseptika suhtes.

Hea tava on lahjendada viaali sisu ja valmistada süstal ette plastkattega paberrätiku kohal, et vältida ravimi maha tilkumist. Süstlasse tõmmatakse õige kogus lahjendusvedelikku (vt lahjendustabelist). Viaali kummikorgi paljastunud osa puhastatakse alkoholiga (70%) enne nõela sisestamist. Lahjendusvedelik tuleb süstida ettevaatlikult viaali. Kui vaakum ei tõmba lahjendusvedelikku viaali, tuleb viaal ära visata. Lahjendatud Xeomin on selge värvitu ilma osakesteta lahus.

Ärge kasutage Xeomini, kui (ettekirjutuste järgi) valmistatud lahus on hägune või sisaldab näiteks helbelist või osakestest koosnevat materjali.

Soovitatud lahjendused on toodud järgnevas tabelis:

Lisatava lahusti hulk (naatrium kloriid 9 mg/ml (0,9%) süstelahus)	Saadav annus ühikutes 0,1 ml kohta
0,5 ml	20,0 Ü
1,0 ml	10,0 Ü
2,0 ml	5,0 Ü
4,0 ml	2,5 Ü
8,0 ml	1,25 Ü

Süstelahust, mida on säilitatud enam kui 24 tundi nagu ka kasutamata süstelahus, tuleb hävitada.

Ravimi ohutuks hävitamiseks tuleb kõik kasutamata viaalid lahjendada väikese hulga veega ja seejärel autoklaavida. Kõik kasutatud viaalid, süstlad, tilgutid jne tuleb autoklaavida ja kogu Xeomini kasutamata osa inaktiveerida, kasutades lahjendatud naatriumhüdrokksiidi lahust (0,1 N NaOH).

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[To be completed nationally]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

[To be completed nationally]

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

[To be completed nationally]

PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP ÜKSIKU ÜHIKU PAKENDILE (1 VIAAL)****1. AVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xeomin 100 LD₅₀ ühikut, pulber süstelahuse valmistamiseks
Clostridium botulinum A tüüpi neurotoksiin (150 kD), kompleksvalkudeta

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal sisaldab 100 LD₅₀ ühikut Clostridium botulinum A tüüpi neurotoksiini (150 kD), kompleksvalkudeta

3. ABIAINED

Inimalbumiin, sahharoos

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Pulber süstelahuse valmistamiseks
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Lihasesiseseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

{kuupäev PP.KK.AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Pärast lahjendamist võib toodet säilitada maksimaalselt 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Ravimi ohutuks hävitamiseks tuleb kõik kasutamata viaalid lahjendada väikese hulga veega ja seejärel autoklaavida. Kõik kasutatud viaalid, süstlad, tilgutid jne tuleb autoklaavida ja kogu Xeomini kasutamata osa inaktiveerida, kasutades lahjendatud naatriumhüdroksiidi lahust (0,1 N NaOH).

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[To be completed nationally]

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[To be completed nationally]

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjustust Braille (punktikirja) mitte kasutamise kohta on aktsepteeritud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP 1 VIAALILE, KUI SEE ON OSA /KOMPONENT MULTIPAKENDIST 2, 3, 6 VIAALIGA****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xenomin 100 LD₅₀ ühikut, pulber süstelahuse valmistamiseks
Clostridium botulinum A tüüpi neurotoksiin (150 kD), kompleksvalkudeta

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal sisaldab 100 LD₅₀ ühikut Clostridium botulinum A tüüpi neurotoksiini (150 kD), kompleksvalkudeta

3. ABIAINED

Inimalbumiin, sahharoos

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Pulber süstelahuse valmistamiseks
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Lihasesiseseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

{kuupäev PP.KK.AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Säilitada mitte üle 25°C juures.

Pärast lahustamist võib ravimit säilitada maksimaalselt kuni 24 tundi 2°C kuni 8°C juures.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Ravimi ohutuks hävitamiseks tuleb kõik kasutamata viaalid lahjendada väikese hulga veega ja seejärel autoklaavida. Kõik kasutatud viaalid, süstlad, tilgutid jne tuleb autoklaavida ja kogu Xeomini kasutamata osa inaktiveerida, kasutades lahjendatud naatriumhüdroksiidi lahust (0,1 N NaOH).

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[To be completed nationally]

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[To be completed nationally]

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjustust Braille (punktikirja) mitte kasutamise kohta on aktsepteeritud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP 1 VIAALILE, KUI SEE ON OSA /KOMPONENT KLIINILISEST PAKENDIST 6 VIAALIGA****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xeomin 100 LD₅₀ ühikut, pulber süstelahuse valmistamiseks
Clostridium botulinum A tüüpi neurotoksiin (150 kD), kompleksvalkudeta

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal sisaldab 100 LD₅₀ ühikut Clostridium botulinum A tüüpi neurotoksiini (150 kD), kompleksvalkudeta

3. ABIAINED

Inimalbumiin, sahharoos

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Pulber süstelahuse valmistamiseks
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Lihasesiseseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

{kuupäev PP.KK.AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Pärast lahustamist võib ravimit säilitada maksimaalselt kuni 24 tundi 2°C kuni 8°C juures.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Ravimi ohutuks hävitamiseks tuleb kõik kasutamata viaalid lahjendada väikese hulga veega ja seejärel autoklaavida. Kõik kasutatud viaalid, süstlad, tilgutid jne tuleb autoklaavida ja kogu Xeomini kasutamata osa inaktiveerida, kasutades lahjendatud naatriumhüdroksiidi lahust (0,1 N NaOH).

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[To be completed nationally]

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[To be completed nationally]

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjust Braille (punktikirja) mitte kasutamise kohta on aktsepteeritud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP MULTIPAKENDILE 2, 3, 6 VIAALIGA****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xeomin 100 LD₅₀ ühikut, pulber süstelahuse valmistamiseks
Clostridium botulinum A tüüpi neurotoksiin (150 kD), kompleksvalkudeta

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal sisaldab 100 LD₅₀ ühikut Clostridium botulinum A tüüpi neurotoksiini (150 kD), kompleksvalkudeta

3. ABIAINED

Inimalbumiin, sahharoos

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Pulber süstelahuse valmistamiseks

2 viaali

3 viaali

6 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Lihasesiseseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

{kuupäev PP.KK.AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Pärast lahustamist: ravimit võib säilitada maksimaalselt kuni 24 tundi 2°C kuni 8°C juures.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Ravimi ohutuks hävitamiseks tuleb kõik kasutamata viaalid lahjendada väikese hulga veega ja seejärel autoklaavida. Kõik kasutatud viaalid, süstlad, tilgutid jne tuleb autoklaavida ja kogu Xeomini kasutamata osa inaktiveerida, kasutades lahjendatud naatriumhüdroksiidi lahust (0,1 N NaOH).

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[To be completed nationally]

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[To be completed nationally]

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjust Braille (punktikirja) mitte kasutamise kohta on aktsepteeritud.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP KLIINILISELE PAKENDILE 6 VIAALIGA****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xeomin 100 LD₅₀ ühikut, pulber süstelahuse valmistamiseks
Clostridium botulinum A tüüpi neurotoksiin (150 kD), kompleksvalkudeta

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal sisaldab 100 LD₅₀ ühikut Clostridium botulinum A tüüpi neurotoksiini (150 kD), kompleksvalkudeta

3. ABIAINED

Inimalbumiin, sahharoos

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Pulber süstelahuse valmistamiseks
6 viaali
Kliiniline pakend. Üksnes haiglas kasutamiseks.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Lihasesiseseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

{kuupäev PP.KK.AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Pärast lahustamist: ravimit võib säilitada maksimaalselt kuni 24 tundi 2°C kuni 8°C juures.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Ravimi ohutuks hävitamiseks tuleb kõik kasutamata viaalid lahjendada väikese hulga veega ja seejärel autoklaavida. Kõik kasutatud viaalid, süstlad, tilgutid jne tuleb autoklaavida ja kogu Xeomini kasutamata osa inaktiveerida, kasutades lahjendatud naatriumhüdroksiidi lahust (0,1 N NaOH).

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[To be completed nationally]

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[To be completed nationally]

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjust Braille (punktikirja) mitte kasutamise kohta onaktsepteeritud.

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI MÄRGISTUS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Xeomin 100 LD₅₀ ühikut, pulber süstelahuse valmistamiseks
Clostridium botulinum A tüüpi neurotoksiin (150 kD), kompleksvalkudeta
Lihasesiseseks kasutamiseks.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

{kuupäev PP.KK.AAAA}

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

100 LD₅₀ ühikut

6. MUU

PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: Informatsioon kasutajale

Xeomin 100 LD₅₀ ühikut, pulber süstelahuse valmistamiseks Clostridium botulinum A tüüpi neurotoksiin (150 kD), kompleksvalkudeta

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Xeomin ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xeomini kasutamist
3. Kuidas Xeomini kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xeomini säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON XEOMIN JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Xeomin on ravim, mis lõõgastab lihaseid.

Xeomini kasutatakse täiskasvanutel järgmiste seisundite raviks:

- silmalau spasm (blefarospasm)
- kõõrkaelsus (spasmiline torticollis)

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE XEOMINI KASUTAMIST

Ärge Kasutage Xeomini

- kui te olete allergiline (ülitundlik) C. botulinum A tüüpi neurotoksiini või Xeomini mõne koostisosa suhtes (vt lõik 6 “Lisainfo”),
- kui te kannatate lihasaktiivsuse generaliseerunud häire all (nt myasthenia gravis, Lambert-Eaton'i sündroom),
- kui eeldatavas süstekohas on infektsioon.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Xeomin

Rääkige oma arstiga:

- kui teil on mis tahes tüüpi veritsushäired;
- kui te tarvitate ravimeid, mis takistavad verehüübivust (antikoagulantravi);
- kui teil on süstitavas lihastes on väljendunud nõrkus või vähenenud lihasmaht;
- kui te kannatate lateraalskleroosi all See haigus viib lihaskoe kõhetumiseni;
- Kui te kannatate haiguse all, mis härib närvide ja skeletilihase vahelist ülekannet (perifeerne neuromuskulaarne häire)
- kui teil on või on olnud neelamisraskusi;

Korduvate Xeomini süstete korral, võib ravimi ravitoime varieeruda. Võimalikud põhjused suurenemiseks ja vähenemiseks on:

- erinevad lahjendustehnikad
- erinevad süstimiste intervallid
- süstimine teise lihasesse
- Xeomini toimeaine tõhususe varieerumine
- ravivastuse puudumine/ravi ebaõnnestumine ravi käigus;

Kui te olete olnud pikemat aega väheaktiivne, peaksite Xeomini süstimiste järgel igasugust aktiivsust astmeliselt suurendama.

Kui teil tekivad neelamisraskused, kõne- või hingamishäired, võtke palun kohe ühendust erakorralise meditsiini teenustega või paluge oma sugulastel seda teha (vt lõik 4).

Xeomini kasutamist lastel ja noorukitel ei ole veel uuritud ja ei ole seetõttu soovitatav.

Silmalau spasm (blefarospasm)

Palun teavitage oma arsti kui:

- teil on olnud silmaoperatsioon. Teie arst võtab kasutusele vajalikud ettevaatusabinõud
- teil on risk haiguse tekkeks, mille nimi on suletud nurgaga galukoom. See haigus tekitab silma siserõhu tõusu, mis võib viia teie nägemisnärvi kahjustusele. Teie arst teavitab teid, kui te olete ohustatud.

Vähenenud pilgutamine pärast Xeomini süstimist silmalihasesse võib viia silma läbipaistva eesmise osa (sarvkesta) paljastumiseni. See võib omakorda võib viia püsivate pinnadefektide ja põletikuni (sarvkesta haavandumine).. Seda võib esineda sagedamini kui teil on näonärvi kahjustus.

Kui teil on risk nägemisnärvi kahjustuse tekkeks ülemäärase silma siserõhu tõttu ning silmakambri nurga kitsenemise (suletud nurgaga glaukoomi) tõttu on vedeliku normaalne drenaaž silmas häirunud, tuleks Xeomini kasutada üksnes ettevaatusega. Seega teavitage enne ravi algust oma arsti.

Kõõrkaelsus (spastiline kõõrkaelsus)

Pärast Xeomini süstet võivad teil tekkida kerged kuni rasked neelamisraskused. See võib põhjustada hingamishäireid ja teil võib olla suurem risk võõrkehade või vedelike aspiratsiooniks. Võõrkehad teie kopsus võivad põhjustada põletiku või infektsiooni (pneumoonia). Vajadusel osutab teie arst vastavat meditsiinilist abi (nt kunstliku toitmise kujul). Süstimisjärgsed neelamisraskused võivad patsiendil kesta kaks kuni kolm nädalat, kuigi ühel juhul on kirjeldatud kestust kuni viis kuud.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Teoreetiliselt võivad Xeomini toimet tugevdada:

- aminoglükosiidsed antibiootikumid,
- ravimid, mis häirivad impulsi ülekannet närvist lihasesse, nt tubokurariini tüüpi lihasrelaksandid, mis võivad skeletilihaseid nõrgendada.

Seega nõuab Xeomini kasutamine koos aminoglükosiidide või spektinomütsiiniga ettevaatust. See kehtib ka ravimite kohta, mis nõrgendavad skeletilihaseid. Teie arst võib relaksandi algannust vähendada või kasutada pikema toimeajaga ravimite asemel vahepealse toimega aineid.

Teoreetiliselt võivad Xeomini toimet vähendada:

- teatud malaariavastased/antireumaatilised ravimid (4-aminokinoolid).

Rasedus ja imetamine

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te olete rase, tohib Xeomini raseduse ajal kasutada üksnes siis, kui teie arst otsustab, et selleks on selge vajadus ja võimalik kasu õigustab riski.

Ei ole teada, kas Xeomini toimeaine eritub rinnapiima. Seega ei saa Xeomini kasutamist imetavatele naistele soovitada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tulenevalt teil ravitava haiguse loomusest, võib autojuhtimise ja masinatega töötamise võime olla langenud. Toime alguse hilinemise tõttu võivad ka mõned Xeomini ravi- ja/või kõrvaltoimed häirida autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. Seega peaksite te autojuhtimist ja masinatega töötamist vältima seni, kuni teie võimed on täielikult taastunud.

3. KUIDAS XEOMINI KASUTADA

Xeomini võivad kasutada ainult C. botulinum toksiini manustamise osas kogenud tervishoiutöötajad.

Lahustatud Xeomin on mõeldud lihasesiseseks süstimiseks.

Optimaalsed annused ja süstekohtade arvu ravitavas lihases valib arst individuaalselt teie jaoks. Esmase ravi tulemusi Xeominiga tuleb hinnata ja selle alusel võib annust kohandada kuni soovitud ravitoime on saavutatud.

Kui teil on tunne, et Xeomini toime on liiga tugev või liiga nõrk, rääkige sellest oma arstiga. Kui ravitoimet ei ilmne, tuleks kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi.

Teie kehas võivad tekkida pärast C. Botulinumi toksiini tüüp A preparaatide manustamist antikehad. Antikehad võivad vähendada toote ravi efektiivsust.

Silmalau spasm (blefarospasm)

Harilikult algab toime nelja päeva jooksul pärast süstimist. Iga ravikorra toime kestab harilikult umbes 3-4 kuud, samas võib see kesta märgatavalt pikemat või lühemat aega. Ravi võib vajadusel korrata.

Harilikult ei ole loota lisanduvat kasu, kui ravitakse sagedamini kui iga kolme kuu järel.

Kõrkaelsus (spastiline kõrkaelsus)

Harilikult algab toime seitsme päeva jooksul pärast süstimist. Iga süstimiskorra toime kestab tavaliselt umbes 3-4 kuud, kuid võib kesta märkimisväärselt lühemat või pikemat aega. Süstimiskordade vahe peaks olema vähemalt 10 nädalat.

Ravi järgselt C. botulinum A tüüpi ravimitega võib kaasneda antikehade teke. Antikehad võivad vähendada ravimi toimeid. Kliinilistes ravimiuuringutes ei ole uuritud, kas Xeominil on selles osas eeliseid teiste kasutatavate C. botulinum A tüüpi toksiini kompleksi sisaldavate ravimite ees.

Kui te kasutate Xeomini rohkem kui ette nähtud

Üleannustamise sümptomid

Üleannustamise sümptomid ei avaldu kohe pärast süstimist ja võivad avalduda üldise nõrkuse, silmalau allavaje, kahelinägemise, neelamis- ja kõnehäirete ning kopsupõletiku kujul.

Meetmed üleannustamise korral

Kui tunnete üleannustamise sümptoome, võtke kohe ühendust erakorralise meditsiini teenustega või paluge oma sugulastel seda teha, ja laske end haiglasse vastu võtta. Vajalikuks võib osutuda mitmeid päevi kestev meditsiiniline järelvalve ja abistav hingamine.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Xeomin põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimed võivad tekkida Xeomini süste sattumisest valesse kohta, mis tõttu halvatakse ajutiselt naabruses olevad lihasrühmad. Suured annused võivad põhjustada halvatust süstekohast eemal asuvates lihasrühmades. Tavaliselt ilmnevad kõrvaltoimed esimese nädala jooksul pärast ravi ja on oma olemuselt ajutised. Need võivad piirduda alaga süstekoha ümbruses (nt paikne valu, süstekoha hellus ja veritsus süstekohal).

Kui teil tekivad neelamisraskused, kõne- või hingamishäired, võtke kohe ühendust erakorralise meditsiini teenustega või paluge oma sugulastel seda teha.

Nii nagu iga ravimiga, võib ka Xeomini kasutamisel tekkida allergilisi reaktsioone. Allergiline reaktsioon võib põhjustada järgnevaid sümptomeid:

- hingamisraskused
- käte, jalgade, pahklupiirkonna, näo, huulte, suu või kõri turse.

Rääkige koheselt oma arstiga või pöörduge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda kui teil on mõni neist sümptomitest.

Kõrvaltoimed rühmitatakse tõenäosuse ja sageduse alusel järgnevalt:

<i>Väga sage</i>	Rohkem kui 1/10 ravitud inimese kohta
<i>Sage</i>	Vähem kui 1/10, kuid rohkem 1/100 ravitud inimese kohta
<i>Aeg-ajalt</i>	Vähem kui 1/100, kuid rohkem 1/1000 ravitud inimese kohta
<i>Harv</i>	Vähem kui 1/1000, kuid rohkem 1/10 000 ravitud inimese kohta
<i>Väga harv</i>	Vähem kui 1/10 000 ravitud inimese kohta, sealhulgas üksikjuhud

Silmalau spasm (blefarospasm)

Xeomini kasutamisel on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

Sage: silmalau allavaje (ptoos), kuivsilmsus

Aeg-ajalt: lihasnõrkus, torkimistunne (paresteesia), peavalu, konjunktiivi põletik (konjunktiviit), suukuivus, nahalööve, vigastus

Peale selle on teada järgnevad kõrvaltoimed konkureeriva konventsionaalse C. botulinum A tüüpi neurotoksiini kompleksi sisaldavate ravimite kohta, mida kasutati kliinilistes ravimuuringutes Xeominiga. On võimalik, et need kõrvaltoimed võivad ilmneda ka Xeomini kasutamisel.

Sage:	eriline silma sarvkesta põletiku vorm (pindmine punktkeratiit), võimetus silma sulgeda (lagofthalm), silma ärritus, valguskartus (fotofoobia), pisarate vool (lakrimatsioon)
Aeg-ajalt:	lõtv halvatus, näolihaste nõrkus, sarvkesta põletik (keratiit), silmalau serva väljapöördumine (ektroopion), kahelinägemine (diploopia), silmalau serva sissepöördumine (entroopion), nägemishäired, hägune nägemine, pearinglus, põletikuline nahareaktsioon (dermatiit), väsimus
Harv:	silmalau turse
Väga harv:	nägemisnärvi haigus, mis on enamasti seotud suurenenud silmasisese rõhuga (suletud nurgaga glaukoom), sarvkesta haavandumine

Kõõrkaelsus (spastiline kõõrkaelsus)

Xeomini kasutamisel on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

Sage:	neelamisraskused (düsfaagia), lihasnõrkus, seljavalu
Aeg-ajalt:	kõnehäired (düsfoonia), nõrkus (asteenia), lihasvalu (müalgia), peavalu, värisemine (treemor), silmavalu, kõhulahtisus, suukuivus, oksendamine, jämesoole põletik (koliit), nahalööve, naha punetus (erüteem), sügelus (pruriit), suurenenud histamine, luustiku valu, süstekoha põletik, süstekoha hellus
Peale selle on teada järgnevad kõrvaltoimed konkureeriva konventsionaalse C. botulinum A tüübi neurotoksiini kompleksi sisaldavate ravimite kohta, mida kasutati kliinilistes ravimuringutes Xeominiga. On võimalik, et need kõrvaltoimed võivad ilmneda ka Xeomini kasutamisel.	
Sage:	üldine nõrkus, gripi sarnased sümptomid, halb enesetunne, pearinglus, tuimus, unisus, nina limaskesta põletik (riniit), ülemiste hingamisteede infektsioon, iiveldus, suukuivus, naha haavandid, jäikus, suurenenud lihastoonus (hüpertonია)
Aeg-ajalt:	hingamisraskused (düsnoe), kahelinägemine (diploopia), silmalau allavaje (ptosis), hääle muutused, palavik

Kõõrkaelsuse ravi võib põhjustada erineva raskusastmega neelamisraskust. See võib põhjustada võimaliku võõrkehade aspireerimise, mis võib vajada meditsiinilist sekkumist. Pärast süstimist võivad neelamisraskused kesta kaks kuni kolm nädalat, kuid ühel juhul on kirjeldatud kestust kuni viis kuud. Neelamisraskused on annusest sõltuvad. Kliinilistes ravimuringutes C. botulinum A tüüpi toksiini kompleksiga esines neelamisraskusi harvemini madalamate annuste korral

Üldine

Järgnev lisateave põhineb konventsionaalsete C. botulinum A tüüpi toksiini kompleksi sisaldavate ravimite kohta avaldatud artiklidel.

Ravi järel konventsionaalse C. botulinum A tüüpi toksiini kompleksi sisaldava ravimiga, on kirjeldatud harva surmajuhtumeid, mis on mõnel juhul olnud seotud neelamisraskuste, pneumoonia ja/või mõne teise tõsise haigusega.

Harva on kirjeldatud südameveresoontekonnaga seotud kõrvaltoimeid, nagu ebaregulaarne südamerütm (arütmia) ja südameinfarkt. Osal juhtudest on need lõppenud surmaga. Jääb selgusetuks, kas need surmajuhtumid põhjustas konventsionaalne C. botulinum A tüüpi toksiini kompleksi sisaldav ravim või juba olemas olev südameveresoontekonna haigus.

Pärast konventsionaalse C. botulinum A tüüpi toksiini kompleksi sisaldava ravimi süstimist on kirjeldatud raskeid allergilisi (anafülaktilisi) reaktsioone.

On kirjeldatud perifeerse neuropaatia juhtu mehel, keda raviti neljal süstekorral konventsionaalse C. botulinum A tüüpi toksini kompleksi sisaldava ravimiga (kaela ja selja spasme ning tugeva valu tõttu) 11-nädalase perioodi vältel.

Ühel naisel tekkis kätt haarav närvikahjustus (brahhiaalne pleksopaatia) kaks päeva pärast konventsionaalse C. botulinum A tüüpi neurotoksiini kompleksi sisaldava ravimi süstimist kõverkalelsuse ravis, mis paranes viie kuu pärast.

Erinevaid nahakahjustuse vorme (multiformne erüteem, urtikaaria, psoriaasi sarnane lööve), sügelust ja allergilisi reaktsioone on kirjeldatud konventsionaalsete C. botulinum A tüüpi toksini kompleksi sisaldavate ravimite kasutamisel, kuid nende põhjuslik seos häiretega jääb ebaselgeks.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS XEOMINI SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Xeomini pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil pärast {kuupäev PP.KK.AAAA}. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Avamata viaal: hoida temperatuuril kuni 25°C

Valmissegatud lahus: hoida külmkapis (2–8°C)

Valmis lahus

Enne kasutamist segab teie arst ravimit füsioloogilise lahusega. Seda valmis lahust võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C. Ravimit tuleks siiski vahetult kasutada.

Teie arst ei tohi Xeomini kasutada, kui ettekirjutuste järgi valmistatud lahus on hägune või sisaldab nt helbelist või osakestest koosnevat materjali.

6. LISAINFO

Mida xeomin sisaldab

- Toimeaine on Clostridium botulinum A tüüpi neurotoksiin (150 kD), mis ei sisalda kompleksi moodustavaid valke.

1 viaal sisaldab 100 LD₅₀ ühikut Clostridium botulinum A tüüpi neurotoksiini (150 kD), mis ei sisalda kompleksi moodustavaid valke. Üks LD₅₀ ühik vastab keskmisele letaalsele annusele (LD₅₀), mille valmislahust on kontrollitud tingimustes süstitud hiirtele intraperitoneaalselt. Tulenevalt LD₅₀ määramise erinevustest, on need annused Xeominile spetsiifilised ja ei ole kohaldatavad teistele C. botulinum toksini sisaldavate ravimitele.

- Abiained on: inimalbumiin, sahharoos.

Kuidas xeomin välja näeb ja pakendi sisu

Xeomini toodetakse pulbrina süstelahuse valmistamiseks. Pulber on valget värvi. Lahustatuna on Xeomin selge värvitu osakesi mittesisaldav lahus.

Pakendi suurused 1 (üksikpakend), 2, 3 või 6 viaali (hulgipakend). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
Saksamaa
Telefon: +49-69/15 03-1
Faks: +49-69/15 03-200

See ravimpreparaat on saanud müügiloa

Järgnev informatsioon on mõeldud ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:

Xeomini annuse vähendamine või suurendamine on võimalik, kui manustada väiksemaid või suuremaid süstemahte. Mida väiksem on süstemaht, seda vähem survetunnet tekib ja seda väiksem on C.botulinum A tüüpi neurotoksiini levik süstitavas lihases. See tuleb kasuks toimete vähendamisel süstekohale lähedal asuvatele lihastele, kui süstitakse väikestesse lihasrühmadesse.

Xeomin lahustatakse enne süstimist steriilse naatriumkloriidi süstelahusega 9 mg/ml (0,9%).

Hea tava on lahjendada viaali sisu ja valmistada süstal ette plastkattega paberrätiku kohal, et vältida ravimi maha tilkumist. Süstlasse tõmmatakse õige kogus lahendusvedelikku (vt lahjendustabelist). Viaali kummikorgi paljastunud osa puhastatakse alkoholiga (70%) enne nõela sisestamist. Lahendusvedelik tuleb süstida ettevaatlikult viaali. Kui vaakum ei tõmba lahendusvedelikku viaali, tuleb viaal ära visata. Lahjendatud Xeomin on selge värvitu ilma osakesteta lahus.

Soovitatud lahjendused on toodud järgnevas tabelis:

Lisatava lahusti hulk (naatrium kloriid 9 mg/ml (0,9%) süstelahus)	Saadav annus ühikutes 0,1 ml kohta
0,5 ml	20,0 Ü
1,0 ml	10,0 Ü
2,0 ml	5,0 Ü
4,0 ml	2,5 Ü
8,0 ml	1,25 Ü

Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Kauem kui 24 tundi hoitud süstelahus ning kasutamata süstelahus tuleb hävitada.

Ravimi ohutuks hävitamiseks tuleb kõik kasutamata viaalid väikese hulga veega lahjendada ja steriliseerida kõrge rõhu juures (autoklaavida). Kõik kasutatud viaalid, süstlad, tilgutid jne tuleb steriliseerida kõrge rõhu juures ja kogu Xeomini kasutamata osa inaktiveerida, kasutades lahjendatud naatriumhüdroksiidi lahust (0,1 N NaOH).