

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOSTA LÄÄKEMUODOISTA
VAHVUUDESTA VAHVUUKSISTA, ANTOREITISTÄ ANTOREITEISTÄ, HAKIJASTA
HAKIJOISTA JA MYYNTILUVAN HALTIJASTA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA
JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä (Pitoisuus)</u>
Ruotsi	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 D-60318 Frankfurt/Main Saksa		Xeomin	100 LD ₅₀ yksikköä	injektiokuiva-aine, liuosta varten	lihakseen	
Saksa	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 D-60318 Frankfurt/Main Saksa		Xeomin	100 LD ₅₀ yksikköä	injektiokuiva-aine, liuosta varten	lihakseen	
Tanska	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 D-60318 Frankfurt/Main Saksa		Xeomin	100 LD ₅₀ yksikköä	injektiokuiva-aine, liuosta varten	lihakseen	
Espanja		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 D-60318 Frankfurt/Main Saksa	Xeomin	100 LD ₅₀ yksikköä	injektiokuiva-aine, liuosta varten	lihakseen	
Iso-Britannia		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 D-60318 Frankfurt/Main Saksa	Xeomin	100 LD ₅₀ yksikköä	injektiokuiva-aine, liuosta varten	lihakseen	
Italia		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 D-60318 Frankfurt/Main Saksa	Xeomin	100 LD ₅₀ yksikköä	injektiokuiva-aine, liuosta varten	lihakseen	
Itävalta		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 D-60318 Frankfurt/Main Saksa	Xeomin	100 LD ₅₀ yksikköä	injektiokuiva-aine, liuosta varten	lihakseen	
Luxemburg		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 D-60318 Frankfurt/Main Saksa	Xeomin	100 LD ₅₀ yksikköä	injektiokuiva-aine, liuosta varten	lihakseen	

Norja	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 D-60318 Frankfurt/Main Saksa	Xeomin	100 LD ₅₀ yksikköä	injektiokuiva-aine, liuosta varten	lihakseen
Portugali	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 D-60318 Frankfurt/Main Saksa	Xeomin	100 LD ₅₀ yksikköä	injektiokuiva-aine, liuosta varten	lihakseen
Puola	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 D-60318 Frankfurt/Main Saksa	Xeomin	100 LD ₅₀ yksikköä	injektiokuiva-aine, liuosta varten	lihakseen
Ranska	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 D-60318 Frankfurt/Main Saksa	Xeomin	100 LD ₅₀ yksikköä	injektiokuiva-aine, liuosta varten	lihakseen
Suomi	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 D-60318 Frankfurt/Main Saksa	Xeomin	100 LD ₅₀ yksikköä	injektiokuiva-aine, liuosta varten	lihakseen

LIITE II

EMEAN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON, PAKKAUSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE VALMISTETTA XEOMIN <(katso liite I)>

- Laatu koskevat seikat

Xeomin on laadultaan erittäin puhdas ja poikkeaa lääkevalmisteiden Botox[®] ja Dysport[®] lääkeaineesta siten, ettei se sisällä komplekseja muodostavia proteiineja (hemagglutiineja).

Laatu ei ollut erimielisyyden aihe vastavuoroisessa tunnustamismenettelyssä.

- Tehoa koskevat seikat

Kliininen kehitysohjelma koostui viidestä seuraavassa taulukossa esitetystä tutkimuksesta:

Taulukko 1: Luettelo kliinisistä tutkimuksista

Tutkimusmaat	Vaihe, populaatio ja malli	Tutkittu hoito	Ensisijainen lopputapahtuma
PÄÄTÖKSEENSAATETUT TUTKIMUKSET			
BTC-9901 Saksa	Vaihe 1 14 tervettä miesvapaacheitoista Avoin hoitoverailun osalta	4 U Xeomin ja Botox lihaksensisäisesti	Maksimaalisen CMAP- amplitudin muutos
MRZ-0113 Saksa	Vaihe 1b 32 tervettä miesvapaacheitoista Kaksoissokkotutkimus, hoidon vertailussa tutkittiin annosvasteprofiilia, systeemistä diffuusiota ja tehon kestoa	2, 4, 16 tai 32 U Xeominia ja Botoxia lihaksensisäisesti	CMAP:n vähentyminen viikolla 4 Seuranta 52 viikon ajan
BTC-9801 Saksa	Vaiheen 2 annosrajojen määrittäytutkimus 53 potilasta, joilla oli servikaalinen rotaatiodystonia Avoin, satunnaistettu, aktiivikontrolloitu tutkimus	Xeomin: 10/20 U, 20/40 U, 30/60 U Botox: 30/60 U lihaksensisäisesti	Maksimaalisen CMAP- amplitudin muutos kahden viikon kuluttua
MRZ-0013 Eurooppa ja Israel	Vaihe 3 466 potilasta, joilla oli servikaalinen dystonia Satunnaistettu, aktiivikontrolloitu (Botox), rinnakkainen kaksoissokkotutkimus	70–300 U Xeominia tai Botoxia lihaksensisäisesti	Muutos TWSTRS- vaikeusasteikolla neljän viikon kuluttua
MRZ-0003 Eurooppa ja Israel	Vaihe 3 304 potilasta, joilla oli blefarospasmi Satunnaistettu, aktiivikontrolloitu (Botox), rinnakkainen kaksoissokkotutkimus	Korkeintaan 70 U Xeominia tai Botoxia lihaksensisäisesti	Muutos JRS-summa- asteikolla kolmen viikon kuluttua

TWSTRS: Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale, Toronto Western -sairaalan spasmodisen torticollisin pisteytysasteikko

JRS: Jancovic Rating Scale, Jancovicin pisteytysasteikko

EDB: Extensor digitorum brevis, sormen lyhyt ojentajalihas

CMAP: Compound muscle action potential, yhdisteen lihastoimintapotentiaali

U: Units, yksikköä

Toimitettu kliininen tutkimusohjelma koostui seuraavista tutkimuksista:

- vaiheen I tutkimukset MRZ/BTC-9901 ja MRZ/BTC-0113, joista viimeksi mainittu tehtiin vaiheen III tutkimusten päätyttyä
- yksi vaiheen II tutkimus (MRZ/BTC-9801)

- kaksi vaiheen III tutkimusta (yksi tutkimus kummastakin aiotusta käyttöaiheesta, spasmodinen torticollis (MRZ/BTC-0013) ja blefarospasmi (MRZ/BTC-0003).

Lisäksi käynnissä on kolme kliinistä tutkimusta Xeominilla:

- yläraajojen spastisuustutkimuksessa (MRZ 0410) 144 potilasta osallistui toisen pistoksen jaksoon, jossa Xeominia annetaan korkeintaan 400 U:n annoksina
- servikaalisen dystonian tutkimuksessa (MRZ 0408), jossa Xeominia annetaan korkeintaan 240 U:n annoksina, 31 potilasta osallistui toisen pistoksen jaksoon
- blefarospasmitutkimuksessa (MRZ 0433) yksi potilas on osallistunut toisen pistoksen jaksoon.

Annostus

Hakija toimitti tiedot kolmesta ei-kliinisestä tutkimuksesta sekä kahdesta vaiheen I, yhdestä vaiheen II ja yhdestä vaiheen III tutkimuksesta osoittaakseen, että Xeominille on määritetty turvallinen annostus.

• Ei-kliiniset tiedot

Ei-kliinisissä tutkimuksissa Xeominin farmakologista tehoa (toisin sanoen paralyyttistä vaikutusta, vaikutusta liikkuvuuteen, vaikutusta halvaukseen ajan myötä, kesto) verrattiin Botoxiin:

- Xeominin ja Botoxin paralyyttistä vaikutusta arvioitiin hiiren alueellisella halvauskokeella kolmen toistetun lihaksensisäisen pistoksen jälkeen, jotka annettiin kuuden ja 13 viikon välein. Annoksena käytettiin korkeintaan 0,64:ää kuolettavaa annosyksikköä (LDU)/eläin Xeominia ja Botoxia (noin 32 LDU/kg).

- Xeominin ja Botoxin vaikutusta liikkuvuuteen (staattiset ja aktiiviset liikkeet) arvioitiin akuutissa laskimonsisäisessä toksisuustutkimuksessa hiirillä enintään 68 LDU/kg:n annoksella.

- Xeominin ja Botoxin paralyyttistä vaikutusta analysoitiin elektromyografialla (EMG) in vivo urosapinoilla yhden vasempaan keskimmäiseen pakaralihakseen annetun lihaksensisäisen pistoksen jälkeen. Annos oli 16 LDU/kg.

Ei-kliiniset tiedot osoittivat selvästi, että yksi Xeomin-yksikkö on ekvipotentti yhden Botox-yksikön kanssa, ja selvä annosvaste havaittiin kahdella lajilla. Tulosten perusteella voitiin tehdä johtopäätös, että Xeominin ja Botoxin farmakologinen teho on eläimillä lähes sama.

• Kliiniset tiedot

Kumpikin vaiheen I tutkimus osoitti, että samansuuruiset Xeomin-annokset olivat yhtä tehokkaita kuin Botox EMG-mittauksissa. Tutkimukset osoittivat selvästi, että Xeominin ja Botoxin paralyttiset vaikutukset lisääntyivät annoksia suurennettaessa. Vastaava suuntaus havaittiin vaiheen II tutkimuksessa.

Vaiheen II annoksen määrittämissä Xeominin tehoa kolmena annoksena (10, 20 ja 30 U) potilailla, joilla oli servikaalinen rotaatidystonia, verrattiin optimaaliseen Botox-annokseen (30 U).

Ensisijainen tehomuuttuja oli vähentyminen merkityksellisimmästä (ts. suurin amplitudi) pinnan elektromyografiatasosta dystonisessa sternokleidomastoideus-lihaksessa maksimaalisen tahdonalaisen aktivoinnin aikana 14 päivää pistoksen jälkeen alkutilanteeseen verrattuna. Tutkimus epäonnistui siltä osin, että Xeominin optimaalista hoitoannosta spasmodisen torticollisin hoidossa ei pystytty määrittämään. Tämä johtui siitä, että tilastollisesti merkittäviä hoitoeroja (yleisesti tai pareittain) havaittiin, mutta Xeominin ja Botoxin samankaltaista tehoa EMG-mittauksissa ei pystytty osoittamaan. Tutkimuksessa havaittiin kuitenkin pinnan EMG-tason keskimääräinen muutos sternokleidomastoideus-lihaksessa, mitä voidaan pitää objektiivisena parametrina. Tämä osoitti selvän suuntauksen Xeomin-annoksessa.

Ottaen huomioon ei-kliinisistä tutkimuksista, aikaisen vaiheen I tutkimuksesta ja sen johtopäätöksistä sekä vaiheen II tutkimuksesta (joskin siitä voitiin vetää vain rajallisia johtopäätöksiä) saadut tiedot, Xeominin annostus kummassakin vaiheen III tutkimuksessa perustui vakiintuneeseen Botox-annokseen. Tämän lähestymistavan katsotaan olevan hyväksyttävä. Tieteellisen neuvonnan menettelyn aikana vuonna 2000 Euroopan lääkevirasto ei vaatinut tai suositellut, että useampia vaiheen II tutkimuksia pitäisi tehdä ennen vaiheen III tutkimuksia.

Hakija esitti tehokkuustietoja vaiheen III tutkimuksesta, jossa tutkittiin spasmodista torticollisia. Tämä tutkimus osoitti Xeominin (70–300 U) yhdenvertaisuuden Botoxiin (70–300 U) verrattuna. Samankaltainen annostehokkuuden vastesuhde on osoitettu Xeominin ja Botoxin välillä yhden pistoksen jälkeen vaiheen III tutkimuksessa, jossa tutkittiin spasmodista torticollisia.

Tarkasteltaessa ei-kliinisen ja tieteellisen neuvonnan tuella suunnitellun kliinisen kehitysohjelman tietoja yhdessä niistä saatiin riittävät todisteet, jotta annossuhde 1:1 Xeominin ja Botoxin välillä tehon ja turvallisuuden osalta voidaan todeta, ja että Botoxille vakiintuneen annostuksen hyväksyminen on riittävän perusteltu. Laaja annosrajojen lisämäärittämisohjelma ei olisi tätä taustaa vasten ollut perusteltu eettisestä näkökulmasta.

- Turvallisuustiedot

Haittavaikutusten määrät vaiheen II tutkimuksessa ja vaiheen III dystoniatutkimuksessa eritellään seuraavassa taulukossa:

Taulukko 2: Yhteenveto haittavaikutuksista vaiheen II tutkimuksessa (BTC 9801) ja vaiheen III tutkimuksessa (MRZ 0013), joissa tutkittiin servikaalista dystoniaa

	Vaiheen II servikaalisen dystonian tutkimus (ITT) (BTC-9801)					Vaiheen III servikaalisen dystonian tutkimus (ITT) (MRZ-0013)	
	Xeomin 10/20 U	Xeomin 20/40 U	Xeomin 30/60 U	Botox 30/60 U	Xeomin yhteensä	Botox	Xeomin
Koehenkilöt yhteensä	14	13	14	12	41	232	231
Koehenkilöt, joilla ilmeni haittavaikutuksia	5 (35, 7 %)	5 (38,5 %)	2 (14,3 %)	6 (50,0 %)	12 (29,3 %)	57 (24,6 %)	65 (28,1%)

Kunkin ryhmän pienuuden vuoksi tämän vaiheen II tutkimuksen tulosten ei katsottu olevan hyödyllisiä turvallisuuden kannalta. On syytä huomata, että joitakin haittavaikutuksia on ilmoitettu vain Xeominia saaneilla potilailla, kuten nielemishäiriö (ilmoitettiin yhdellä potilaalla jokaisessa Xeomin-ryhmässä, muttei yhdelläkään potilaalla Botox-ryhmässä). Lisäksi kahden haittavaikutuksen on arvioitu liittyvän tutkimuslääkkeeseen, kun taas Botox-ryhmässä tällaisia haittavaikutuksia ei havaittu. Nämä kaksi tutkimuslääkkeeseen liittyvää haittavaikutusta ilmoitettiin samalla potilaalla, joka sai 30/60 U Xeominia (kipu injektio kohdassa ja nielemishäiriö).

Vaiheen III tutkimukset tehtiin potilailla, jotka olivat saaneet aiemmin Botox-hoitoa. Tämä huomioitiin riittävästi valmisteyhteenvedossa, jossa mainitaan nyt, että "kokemukset aiemmin hoitamattomista potilaista ovat rajalliset".

Puutteelliset tiedot toistetusta antokerrasta ja immunogeenisuutta koskevien tietojen tarve

- Ei-kliiniset tiedot

Kaksi ei-kliinistä tutkimusta (LPT10929 ja LPT12444) toistuvasti annetulla suurella Xeomin-annoksella (25 LDU/eläin LPT10929-tutkimuksessa ja 16–40 LDU/eläin LPT12444-tutkimuksessa) hyvin lyhyin pistosvälein tehtiin kaneilla:

- LPT10929-tutkimuksessa tutkimusviikolla 12 kaksi viikkoa viimeisen antokerran jälkeen tyyppin A Botulinum-neurotoksiinia neutralisoivia vasta-aineita havaittiin neljällä kahdeksasta eloon jääneestä Botox-hoitoa saaneesta kanista, muttei yhdelläkään kymmenestä eloon jääneestä Xeomin-hoitoa saaneesta kanista.

- LPT12444-tutkimuksessa viikolla 36 kolme viikkoa viimeisen pistoksen jälkeen ELISA-testi (osoitti elimistössä olevan vasta-aineita tyyppin A Botulinum-neurotoksiinia vastaan) paljasti, että seitsemällä 20:sta Botox-hoitoa saaneesta kanista havaittiin positiivinen vaste, ja neljällä näistä kaneista havaittiin BoNT/A:ta neutralisoivaa vaikutusta toispuolisessa palleakokeessa (HDA, joka osoittaa, ovatko vasta-aineet neutralisoivia vai neutralisoimattomia). Yhden Xeomin-hoitoa saaneen eläimen ELISA-testin tulos oli positiivinen, mutta neutralisoivaa aktiivisuutta ei havaittu HDA-kokeessa.

Ei-kliinisessä tutkimuksessa Xeomin ei ollut enemmän tai vähemmän immunogeeninen kuin Botox edes suositeltua ihmisten annosta selvästi suuremmilla annoksilla.

- Kliiniset tiedot

Botox ja Xeomin ovat erilaisia lääkeaineita Clostridium-bakteerin proteiinisisällön osalta, vaikka ne kumpikin sisältävät samaa 150 kDa:n kokoista neurotoksiinia, joka on todellinen vaikuttava aine. Botoxin proteiinisisältö on 5 ng/100 U, eli 150 kDa:n kokoista neurotoksiinia ja vaikuttamattomia komplekseja muodostavia proteiineja, ja se hajaantuu nopeasti antamisen jälkeen neurotoksiiniksi ja komplekseja muodostaviksi proteiineiksi. Xeominin proteiinisisältö on vain 0,6 ng/100 U, sillä se sisältää vain 150 kDa:n kokoista neurotoksiinia ilman komplekseja muodostavia proteiineja. Näiden seikkojen vuoksi on epätodennäköistä, että Xeomin-pistos johtaisi useammin toissijaiseen hoidon epäonnistumisen kuin Botox.

Xeominin kehittämisen tarkoituksena oli vähentää neutralisoivien vasta-aineiden muodostusta, joka voi johtaa toissijaiseen hoidon epäonnistumiseen. Kliinisten tutkimusten julkaisuja on mainittu (Jankovic et al, 2003¹, 2006², Barnes et al, 2005³) sen hypoteesin tueksi, että vasta-aineiden määrä korreloi Clostridium-proteiinikuorman määrän kanssa, ja että tätä Xeomin-hoitoa saavilla potilailla saattaa olla pienempi toissijaisen hoidon tehottomuuden kehittymisen riski.

Vuonna 2003 Jankovic vertasi 130:tä servikaalisen dystonian vuoksi alkuperäisellä Botoxilla (25 ng proteiinia/100 U ennen vuotta 1998) hoidettua potilasta, joista 42 altistettiin vain alkuperäiselle Botoxille ja 119:ää potilasta hoidettiin nykyisellä Botoxilla (5 ng proteiinia/100 U vuodesta 1998). Salpaavia vasta-aineita havaittiin neljällä 42:stä (9,5 %) potilaasta, joita hoidettiin vain alkuperäisellä Botoxilla, eikä kenelläkään niistä potilaista, joita hoidettiin vain nykyisellä Botoxilla siitäkin huolimatta, että nykyisen Botoxin keskimääräinen annos oli käytäntökohtaisesti suurempi kuin alkuperäisen Botoxin annos. Näitä löydöksiä on tulkittava varovasti, sillä kaikilta potilailta ei testattu järjestelmällisesti Botulinum-toksiinin vasta-aineita.

Xeominin immunologisia reaktioita tutkittiin erityisesti vaiheen III tutkimuksessa MRZ-0013, jossa tutkittiin servikaalista dystoniaa sairastavia potilaita. Tutkimuksesta toimitettiin tietoja TWSTRS-asteikolla mitatun vaikeuden muutoksista potilailla, joiden toispuolisen palleakokeen (HAD) tulos oli positiivinen seurantakäynnin (3 viikkoa yhden pistoksen jälkeen) ja viimeisen käynnin (12 viikkoa yhden pistoksen jälkeen) välillä. Nämä tiedot jaettiin kolmeen aliryhmään: potilaat, joiden HDA-tulos oli negatiivinen, potilaat, joilla havaittiin vasta-aineita < 5 mU/ml, ja potilaat, joilla havaittiin vasta-aineita > 5 mU/ml.

Niistä Xeomin-potilaista, joilla hiirillä tehdyssä toispuolisessa palleakokeessa (HDA) tulos oli alkutilanteessa negatiivinen (mikä osoitti, ettei elimistössä ollut neutralisoivia vasta-aineita), kahdella yksilöllä tulos oli positiivinen (< 5 mU/ml) viimeisellä käynnillä. Botox-potilaista neljällä, joilla tulos oli negatiivinen alkutilanteessa, tulos oli positiivinen (< 5 mU/ml kolmella potilaalla, > 5 mU/ml yhdellä potilaalla) viimeisellä käynnillä. Lisäksi HDA-titteri nousi < 5 mU/ml:sta > 5 mU/ml:aan kahdella potilaalla kummassakin hoitoryhmässä. Kummassakin hoitoryhmässä neljällä potilaalla, joilla oli positiivinen HDA-tulos alkutilanteessa, tulos oli negatiivinen viimeisellä käynnillä.

Vaiheen III tutkimuksessa MRZ-0003 niistä potilaista, joilla oli blefarospasmi, kenenkään HDA-vasta-ainetitteri ei ollut kummassakaan ryhmässä yli 1 mU/l alkutilanteessa eikä viimeisellä käynnillä.

Vaiheen III tutkimusten immunogeenisuutta koskeva epämuodollinen arvo on rajallinen, koska potilaat saivat ennalta Botox-hoitoa ja Xeominia annettiin vain kerran. Tämän vuoksi tuloksena saaduista tiedoista ei voida tehdä päteviä johtopäätöksiä Xeominin immunogeenisuudesta Botoxiin verrattuna. Ei kuitenkaan ole viitteitä siitä, että Xeominin antigeeninen potentiaali olisi suurempi Botoxiin verrattuna.

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.

Tällä hetkellä käynnissä on kolme kliinistä Xeomin-tutkimusta (kaikissa on lumelääkekontrolloitu yhden injektion pääjakso ja myöhempiä jatkojaksoja, joissa annetaan vain Xeominia). Jokaisessa käynnissä olevassa tutkimuksessa tulokset ovat yhä salaisia, mutta tähän mennessä ei ole ilmoitettu vasta-aineiden kehittymisestä johtuvista toissijaisista hoidon epäonnistumisista.

Yläraajojen spastisuustutkimuksessa (MRZ 0410) 144 potilasta osallistui toisen pistoksen jaksoon, jossa annetaan Xeominia korkeintaan 400 U:n annoksina. Kolmannen pistoksen jaksossa on mukana 110 potilasta ja neljännen pistoksen jaksossa 13 potilasta. HDA-testit tehdään alkutilanteessa ja toistuvasti tutkimuksen kuluessa. Tulokset, jotka ovat saatavilla 107 potilaalta toisen pistoksen jakson jälkeen ja 73 potilaalta kolmannen pistoksen jakson jälkeen, eivät ole osoittaneet neutralisoivia vasta-aineita.

Servikaalisen dystonian tutkimuksessa (MRZ 0408), jossa annetaan jopa 240 U:n Xeomin-annoksia, 63 potilasta sai toisen pistoksen, 27 potilasta sai kolmannen pistoksen ja kuusi potilasta sai neljännen pistoksen. Tämän mennessä FIA (Fluorescence Immuno Assay) -seulontakoe ei ole paljastanut vasta-aineiden kehittymisluentoa Xeomin-pistoksen jälkeen. Käytettävissä olevien näytteiden HDA-testit olivat vielä analysoitavina, kun hakijan vastausta käsiteltiin. Vastaavat tulokset ovat kuitenkin saatavilla. Ne osoittavat yhden positiivisen testituloksen alkutilanteessa ja ennen kolmatta pistosta sekä kaksi positiivista tulosta neljä viikkoa ensimmäisen pistoksen jälkeen ja ennen toista pistosta. Toinen kahdesta neljä viikkoa ensimmäisen pistoksen jälkeen ja ennen toista pistosta löydetyistä positiivisista tuloksesta havaittiin kuitenkin potilaalla, joka oli saanut aiemmin Botox-hoitoa. Tutkimus on yhä salainen, joten näiden tulosten perusteella ei voida tehdä johtopäätöksiä Xeominin immunogeenisuudesta.

Hakijaa pyydetään toimittamaan kaikkien yläraajojen spastisuustutkimuksen (MRZ 0410) ja servikaalisen dystonian tutkimuksen (MRZ 0408) suunniteltujen HDA-testien tulokset tutkimusten paljastamisen jälkeen.

Blefarospasmitutkimuksessa (MRZ 0433) kuusi potilasta sai toisen pistoksen.

Näin ollen käynnissä olevista tutkimuksista, joissa Xeominia (tai lumelääkettä) on käytetty toistuvasti yhteensä 213 potilaalla, ei voida tähän mennessä tehdä johtopäätöksiä toissijaisen hoidon epäonnistumisesta, vaikka Xeomin-annokset ovat osittain hyvin suuria (mikä on yleensä riskitekiä vasta-aineiden muodostumiselle).

Hakija on sitoutunut tekemään markkinoilletulon jälkeisen seurantatutkimuksen, jossa Xeominin immunogeenisuutta tutkitaan lisää toistettujen antokertojen jälkeen (jopa 6 pistoskertaa). Ehdotettu tutkimus on avoin yhden haaran tutkimus, johon suunnitellaan 74 sellaisen potilaan osallistumista, joilla on servikaalinen dystonia (aiemmin hoitamaton ja aiemmin hoitoa saanut potilasta).

Xeominin ehdotetussa valmisteyhteenvedossa ei ole väitetty vasta-aineiden kehittymisen pienemmästä riskistä tällä valmisteella: "Ei ole tutkittu, esiintyykö vasta-aineiden kehittymisestä johtuvaa toissijaista hoidon tehottomuutta harvemmin Xeomin-hoidon yhteydessä kuin sellaisten hoitojen yhteydessä, joissa käytetään perinteisiä tyyppin A Botulinum-neurotoksiinikompleksia sisältäviä valmisteita. Jos hoidon tehottomuutta ilmenee, vaihtoehtoisia hoitoja tulee harkita."

Turvallisuusprofiili

- Haittavaikutusten yleinen vertailu vaiheen I–III tutkimuksissa

Päätökseen on saatu yhteensä viisi kliinistä tutkimusta (BTC-9901, MRZ-0113, BTC-9801, MRZ-0013, MRZ-0003), joista on saatu tietoja Xeominin turvallisuudesta ja tehosta. Turvallisuustietoja on saatu kaikkiaan 908:lta näihin tutkimuksiin osallistuneelta osanottajalta, joista 466 sai Xeomin-hoitoa ja 442 sai Botox-hoitoa.

Näistä 908 osanottajasta 239:llä ilmeni haittavaikutuksia. Lähes sama prosenttiosuus potilaista kummassakin hoitoryhmässä ilmoitti haittavaikutuksista (26,6 % Xeomin-ryhmässä ja 26,0 % Botox-ryhmässä). Yleisimpiä haittavaikutuksia (esiintyvyys ≥ 1 %) olivat nielemishäiriö, ptoosi, selkäkipu ja luustorangan kipu sekä lihasheikkous. Näistä haittavaikutuksista suurin osa arvioitiin lieviksi tai keskivaikeiksi. Ainoa vaikea nielemishäiriötapaus ilmeni Botox-ryhmässä.

Hakija on ilmoittanut haittavaikutusten kokonaismäärän erittelemättä hoitoon liittyviä ja hoitoon liittymättömiä haittavaikutuksia. Hoitoon liittyvien ja liittymättömien haittavaikutusten kokonaismäärän ero Xeominin ja Botoxin välillä ei ollut tilastollisesti merkittävä.

- Vaiheen III servikaalisen dystonian tutkimus (MRZ-0013)

Tässä tutkimuksessa 65 potilasta 231:stä Xeomin-hoitoa saaneesta potilaasta (28,1 %) ilmoitti yhteensä 110 haittavaikutusta. Botox-ryhmässä 57 potilasta 232 potilaasta (24,6 %) ilmoitti yhteensä 90 haittavaikutusta. Suurin osa haittavaikutuksista oli lieviä tai keskivaikeita kummassakin ryhmässä. Useimmin ilmoitettu haittavaikutus oli nielemishäiriö (Xeomin-ryhmässä 10,8 % ja Botox-ryhmässä 8,2 %, $p = 0,29$). Botox-ryhmässä ilmoitettiin yksi vaikea nielemishäiriö.

- Vaiheen III blefarospasmitutkimus

Tässä tutkimuksessa 40 potilasta 148:sta Xeomin-hoitoa saaneesta potilaasta (27,0 %) ilmoitti yhteensä 57 haittavaikutusta. Botox-ryhmässä 45 potilasta 152 potilaasta (29,6 %) ilmoitti yhteensä 62 haittavaikutusta. Kaikki haittavaikutukset olivat lieviä tai keskivaikeita yhtä hoitoon liittynyttä ptoosia lukuun ottamatta Xeomin-ryhmässä ja yhtä hoitoon liittymätöntä sydäninfarktia lukuun ottamatta Botox-ryhmässä. Useimmin ilmoitettu haittavaikutus oli ptoosi (Xeomin-ryhmässä 6,1 % ja Botox-ryhmässä 4,6 %).

Kliinisissä tutkimuksissa **hoitoon liittyviä haittavaikutuksia** esiintyi kuitenkin numeerisesti enemmän Xeomin-ryhmässä Botox-ryhmään verrattuna.

	Vaiheen III servikaalisen dystonian tutkimus (MRZ 60201-0013)		Vaiheen III blefarospasmitutkimus (MRZ 60201-0003)	
	XEOMI N (n = 231)	BOTOX (n = 232)	XEOMI N (n = 148)	BOTOX (n = 155)
Potilaat, joilla ilmeni hoitoon liittyviä haittavaikutuksia	38 (16,5 %)	27 (11,6 %)	18 (12,1 %)	13 (8,38 %)
95 % CI-erot hoitoon liittyvien haittavaikutusten osuuksien välillä (Xeomin vastaan Botox)	(-1,5 %; +11,3 %)		(-3,2 %; +11 %)	

Näin ollen hoitoon liittyviä haittavaikutuksia ilmeni useammin Xeomin-ryhmässä Botox-ryhmään verrattuna.

Vakavien haittavaikutusten osuus kaikissa tutkimuksissa oli 2,1 % Xeomin-ryhmässä ja 2,7 % Botox-ryhmässä. Kaikkien vakavien haittavaikutusten arvioitiin olevan hoitoon liittymättömiä.

Vaiheen II servikaalisen dystonian tutkimuksen aikana ilmoitettiin yksi kuolemantapaus (paksusuolen syöpä), jonka ei katsottu liittyvän tutkimuksen hoitoon (Botox).

Kolme potilasta keskeytti tutkimuksen ennen aikaisesta sellaisen haittavaikutusten vuoksi, joiden ei katsottu liittyvän tutkimuslääkkeeseen.

Markkinoilletulon jälkeiset kokemukset eivät paljastaneet erilaisia tai uusia merkkejä Xeominin turvallisuudesta muihin botuliinitoksiiniä sisältäviin lääkevalmisteisiin verrattuna.

1.3 SUOSITUS

Hakija on sitoutunut tekemään markkinoilletulon jälkeisen tutkimuksen, jossa Xeominin immunogeenisuutta tutkitaan lisää toistettujen antokertojen jälkeen (jopa 6 pistokertaa).

Hakijaa pyydetään toimittamaan kaikkien yläraajojen spastisuustutkimuksen (MRZ 0410) ja servikaalisen dystonian tutkimuksen (MRZ 0408) suunniteltujen HDA-testien tulokset tutkimusten paljastamisen jälkeen.

Turvallisuustiedot osoittavat kaiken kaikkiaan, että haittavaikutusten esiintyvyys oli lähes sama Xeomin- ja Botox-ryhmissä (26,6 % vs. 26 %).

Yleisin ainakin mahdollisesti hoitoon liittyvä haittavaikutus oli **nielemishäiriö** (5,2 % Xeomin-ryhmässä vs. 3,4 % Botox-ryhmässä yhdistetyssä otoksessa ja 10 % Xeomin-ryhmässä vs. 8,2 % servikaalisen dystonian vaiheen III tutkimuksessa). Tilastollisia eroja ei havaittu kummankaan hoitoryhmän välillä. On syytä huomata, että ainoa vakava nielemishäiriötapaus ilmeni Botox-hoitoa saaneella potilaalla.

Toiseksi yleisin (ainakin mahdollisesti hoitoon liittyvä) haittavaikutus oli **ptoosi**, josta ilmoitettiin verrattavassa suhteessa (1,9 % Xeomin-ryhmässä vs. 1,8 % Botox-ryhmässä yhdistetyssä otoksessa ja 6,1 % Xeomin-ryhmässä vs. 4,6 % Botox-ryhmässä blefarospasmin vaiheen III tutkimuksessa) ja jota esiintyi vain BPS-potilailla. Hoitoon liittyvää lihasheikkoutta ilmeni 1,1 prosentilla kaikista Xeominiin satunnaistetuista potilaista vs. 0,2 prosentilla kaikista Botox-potilaista. Vaiheen Ib tutkimuksessa MRZ-0113 ei sen sijaan havaittu eroa kummankaan valmisteen diffuusiosta viereisiin lihaksiin.

Vakavien haittavaikutusten esiintyvyys oli vähäistä kaikissa tutkimuksissa ja yleisyys oli samankaltainen kummassakin hoitoryhmässä. Lääkkeeseen liittyviä vakavia haittavaikutuksia ei ilmoitettu, eikä haittavaikutuksista johtuvia tutkimuksesta vetäytymisiä ollut.

Keskusteltujen ja CMDh:n suosittelmien seurantatoimenpiteiden lisäksi lääkevalmistekomitea pyysi hakijaa toimittamaan seuraavat seurantatoimenpiteet kansallisille toimivaltaisille viranomaisille ja arvioimaan ne yhteistyössä viitejäsenvaltion kanssa:

- markkinoilletulon jälkeinen tutkimus, jolla vahvistetaan Xeominin turvallisuus ja tehokkuus toistettujen pistosten jälkeen (jopa 6 pistoskertaa)
- tulokset farmakodynaamisesta tutkimuksesta, jossa neurotoksiinin "leviäminen" arvioidaan suhteessa kahteen muuhun Botox-valmisteseen
- kaikkien yläraajojen spastisuustutkimuksen (MRZ 0410) ja servikaalisen dystonian tutkimuksen (MRZ 0408) suunniteltujen HDA-testien tulokset tutkimusten paljastamisen jälkeen
- riskinhallintasuunnitelma voimassa olevan ohjeistuksen mukaan, mukaan lukien seuraavat:
 - Yksityiskohtaiset suunnitelmat lääkkeiden koulutuksesta, johon sisältyvät oikeat pistotekniikat, valmisteen annostus ja yhteensopimattomuus muiden valmisteiden kanssa, sekä ohjelmat leviämisreaktioiden jatkuvaa ja parempaa valvontaa varten kliinisessä käytössä ja kliinisissä kokeissa.
 - Tietoja käyttötottumuksista sekä Xeominia määräävistä lääkäreistä ja Xeominin käyttäjistä, jotta käyttöaiheen vastainen kosmeettinen käyttö voidaan tunnistaa ja selvittää, millaista kosmeettista käyttöä tapahtuu millaisilla klinikoilla erityisesti EU:ssa.
 - Toimenpiteet, joilla varmistetaan, että potilaille annetaan riittävästi tietoa näihin valmisteisiin liittyvistä turvallisuusseikoista, esimerkiksi riittävät pakkausmerkinnät ja potilaille tarkoitetut esitteet. Näissä tiedoissa tulee erityisesti olla neuvo lääkärin puoleen kääntymisestä välittömästi, jos nielemis-, puhumis- tai hengitysvaikeuksia ilmenee.
 - Tietoihin liitettynä erityisesti maininta toksiinin leviämistapahtumista haittavaikutusten valvontaluettelossa aktiivista seurantaa varten
 - Leviämisreaktioiden arviointi erityisesti osana myöhempiä tutkimuksia.
 - Sitoumus ilmoittamisesta kansallisille toimivaltaisille viranomaisille, jos ilmoitusten määrässä tapahtuu merkittävä muutos.

**PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON, PAKKAUSMERKINTÖJEN JA
PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE**

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- käsittely koski mahdollista kansanterveydelle aiheutuvaa riskiä, joka liittyy toistuvaa annostusta ja Xeominin immunogeenisuutta koskevaan tiedon tarpeeseen
- Xeominin annostus
- Xeominin turvallisuusprofiili kahdessa vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa

sekä myyntiluvan haltijan toimittaman aineiston ja komiteassa käydyn tieteellisen keskustelun perusteella,

lääkevalmistekomitea suositteli myyntiluvan myöntämistä Xeominille, jonka valmisteyhtenveto, pakkausmerkinnät ja pakkausseloste esitetään liitteessä III.

LIITE III

**VALMISTEYHTEENVETO,
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xeomin 100 LD₅₀ yksikköä injektiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 100 LD₅₀ yksikköä* *Clostridium botulinum* A-tyypin neurotoksiinia (150kD), joka ei sisällä kompleksoivia proteiineja

*Yksi yksikkö vastaa LD₅₀-arvon mediaaniarvoa, kun valmistettua liuosta injisoidaan määritellyissä olosuhteissa hiirten vatsaonteloon.

LD₅₀-arvon määritysmenetelmien eroista johtuen nämä yksiköt koskevat vain Xeominia, eivätkä ne ole vaihdettavissa muihin botulinumtoksiinivalmisteisiin.

Apuaineet:

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten

Valkoinen jauhe

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Xeominia käytetään luomikouristuksen (blefarospasmi) ja pääasiallisesti rotatorisena ilmenevän servikaalisen dystonian (spastinen tortikollis) oireenmukaiseen hoitoon aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Xeominin yksiköihin perustuvat suositusannokset eivät ole keskenään vaihdettavissa muiden botulinumtoksiinia sisältävien valmisteiden annosten kanssa.

Xeominia saavat käyttää vain lääkärit, joilla on tarvittava pätevyys ja jotka ovat perehtyneet botulinumtoksiinin käyttöön ja sen yhteydessä tarvittavien laitteiden, esim. EMG -laitteiden käyttöön.

Käyttövalmis Xeomin-liuos on tarkoitettu annettavaksi lihakseen.

Lääkäri päättää kunkin potilaan osalta sopivasta annostuksesta ja kohdelihaksen injektiokohtien määrän. Annoksen suuruus tulee määrittää titraamalla.

Käyttövalmiin liuoksen valmistus/injektiopullon sisällön laimennusohjeet on esitetty kohdassa 6.6. Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen Xeomin tulee käyttää vain yhdellä antokerralla ja vain yhdelle potilaalle.

Xeominin annosta voidaan pienentää tai suurentaa injisoimalla pienempi tai suurempi määrä liuosta. Mitä pienempi injektion määrä on, sitä vähemmän potilas tuntee puristusta ja sitä vähemmän A-tyypin botulinumneurotoksiini leviää kohdelihakseen. Tästä on hyötyä silloin, kun pieniä lihasryhmiä hoidettaessa halutaan vähentää viereisiin lihaksiin kohdistuvia vaikutuksia.

Blefarospasmi (luomikouristus)

Käyttövalmis Xeomin-liuos injisoidaan sopivalla steriilillä neulalla (esim. 27–30 G/0,30-0,40 mm). EMG-ohjauksen käyttö ei ole välttämätöntä. Suositeltava injektiomäärä on 0,05 - 0,1 ml.

Xeomin ruiskutetaan yläluomessa silmän kehälihaksen (orbicularis oculi) mediaali- ja lateraaliosaan ja alaluomessa kehälihaksen lateraaliosaan. Injektioita voidaan antaa lisäksi kulmakaarien seudussa kehälihaksen lateraaliosaan ja kasvojen yläosaan, jos niissä olevat lihaskouristukset häiritsevät näkökykyä.

Suositeltava alkuannos on 1,25-2,5 yksikköä (0,05-0,1 ml) kuhunkin kohtaan. Alkuannos ei saa olla yli 25 yksikköä silmää kohti. Luomikouristuksen hoidossa kokonaisannos ei saa ylittää 100 yksikköä joka 12. viikko annettuna.

Injektion antamista yläluomen kohottajalihaksen (levator palpebrae superioris) lähelle tulee välttää ptoosin välttämiseksi. Kaksoiskuvia voi ilmetä, jos A-tyypin botuliiniineurotoksiinia pääsee leviämään alempaan vinoon silmälihakseen. Tämä häiritsevä vaikutus voitaneen välttää, jos vältetään ruiskeiden antoa alaluomen mediaaliosaan.

Vaikutus alkaa näkyä neljän vuorokauden kuluessa (mediaani) injektion annosta. Jokaisen käsittelyn vaikutus kestää yleensä noin 3–4 kuukautta. Se voi kuitenkin kestää huomattavasti pidemmän tai lyhyemmän ajan. Hoito voidaan tarvittaessa uusida.

Hoitoa toistettaessa annos voidaan suurentaa enintään kaksinkertaiseksi, jos ensimmäisen hoidon vaste on riittämätön – mikä yleensä tarkoittaa, että vaikutus kestää enintään kaksi kuukautta. On kuitenkin ilmeistä, että yli 5,0 yksikön suuruisen annoksen ruiskuttaminen kuhunkin kohtaan ei lisää vaikutusta. Alle kolmen kuukauden välein tapahtuva hoito ei yleensä lisää tehoa.

Spastinen torticollis (kohtauksittainen vinokaula)

Kun kohtauksittaista vinokaulaa hoidetaan Xeominilla, annostuksen pitää olla yksilöllinen ja perustua potilaan pään ja kaulan asentoon, mahdollisen kivun sijaintiin, lihashypertrofiaan, potilaan painoon ja hoitovasteeseen. Injektiot annetaan sopivalla steriilillä neulalla (esim. 25–30 G/0,30-0,50 mm pintalihaksiin) ja esim. 22 G/0,70 mm:n neulalla syvempiin lihaksiin. Suositeltava injektiomäärä on 0,1 – 0,5 ml.

Kohtauksittaisen vinokaulan hoidossa Xeominia ruiskutetaan yleensä seuraaviin lihaksiin: sternocleidomastoideus, levator scapulae, scalenus, splenius capitis, ja/tai yhteen trapezius-lihakseen tai molempiin trapezius-lihaksiin. Tämä luettelo ei ole täydellinen, sillä mikä tahansa pään asentoa ylläpitävä lihas voi olla osallisena vinokaulan synnyssä ja voi sen vuoksi olla hoidon tarpeessa. Jos yksittäisten lihasten tunnistaminen on vaikeaa, injektiot pitää antaa EMG-ohjauksessa. Lihasmassa ja hypertrofian tai atrofian aste on otettava huomioon sopivaa annosta määritettäessä.

Käytännössä suurin kokonaisannos ei tavallisesti ole suurempi kuin 200 yksikköä. On kuitenkin mahdollista antaa enintään 300 yksikön annoksia. Yhteenkään injektion antokohtaan ei pidä antaa yli 50 yksikköä.

Useisiin kohtiin annetut Xeomin-injektiot kattavat dystonisen lihaksen hermotusalueet tasaisemmin, mikä on erityisen edullista suurissa lihaksissa. Sopivin injektioiden antokohtien määrä riippuu käsiteltävän kemiallisesti denervoitavan lihaksen koosta.

Valmistetta ei saa injisoida kumpaankin sternocleidomastoideus-lihakseen, sillä häiritsevien vaikutusten riski suurenee (erityisesti nielemisvaikeudet), jos injektioita annetaan kumpaankin lihakseen tai tähän lihakseen injisoitavat annokset ovat suurempia kuin 100 yksikköä.

Vaikutus alkaa ilmetä seitsemän vuorokauden kuluessa (mediaani) injektion annosta. Jokaisen käsittelyn vaikutus kestää yleensä noin 3–4 kuukautta. Se voi kuitenkin kestää huomattavasti pidemmän tai lyhyemmän ajan. Käsittelykertojen välin pitää olla vähintään 10 viikkoa.

Kaikki käyttöaiheet

Jos hoitovastetta ei ilmene kuukauden kuluessa ensimmäisestä injektioista, on ryhdyttävä seuraaviin toimenpiteisiin:

- lihakseen injisoidun neurotoksiinin kliinisen vaikutuksen varmistaminen, esim. EMG-tutkimuksella erikoisyksikössä
- vasteen puuttumisen selvittäminen; esim. injisoitavien lihasten huono erottaminen, liian pieni annos, puutteellinen injektiotekniikka, fiksoitunut kontraktuura, liian heikko antagonistilihas, vasta-aineiden mahdollinen muodostuminen
- on harkittava, onko A-tyypin botuliini-neurotoksiinihoito sopiva hoitomuoto kyseiselle potilaalle
- jos haittavaikutuksia ei ole ilmennyt ensimmäisen hoitokerran yhteydessä, voidaan antaa toinen käsittely seuraavilla ehdoilla: 1) Annosta säädetään viimeisimmän vasteen puuttumisen analyysin perusteella. 2) Käytetään EMG-ohjausta. 3) Ensimmäisen ja seuraavan hoitokerran suositettua vähimmäishoitoväliä ei ylitetä.

Jos ensimmäinen injektio kerta ei tuota tulosta, on ilmeistä, että primaarinen hoitovaste puuttuu. Ei ole tutkittu, onko vasta-aineiden muodostumisen aiheuttama sekundaarinen hoitovasteen puuttuminen harvinaisempaa Xeomin-hoidon yhteydessä kuin tavanomaisten A-tyypin botuliinitoksiinikompleksia sisältävillä valmisteilla annetun hoidon yhteydessä. Jos hoitovastetta ei saada, on harkittava vaihtoehtoisten hoitomuotojen käyttöä.

Xeomin valmistetta ei ole tutkittu lapsipotilailla ja tästä syystä sitä ei suositella tässä ikäryhmässä ennen kuin lisätietoa on saatavilla.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, A-tyypin botuliini-neurotoksiinille, tai jollekin apuaineista.

Lihastoimintaan yleisesti vaikuttava sairaus, esim. myasthenia gravis, Lambert-Eatonin oireyhtymä.

Infektio suunnitellussa injektio kohdassa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Haittavaikutuksia, jotka liittyvät botuliinitoksiinin leviämiseen kauas antopaikasta, on raportoitu (ks. kohta 4.8). Joissakin tapauksissa nämä ovat johtaneet kuolemaan, jolloin osaan tapauksista liittyy nielemishäiriöitä, keuhkokuumetta ja/tai huomattavaa heikkokuntoisuutta.

Hoitoannoksia saavilla potilailla voi ilmetä liiallista lihasheikkoutta. Näiden haittavaikutusten riski saattaa olla suurentunut potilailla, joilla on jokin neurologinen perussairaus, johon liittyy nielemisvaikeuksia. Botuliinitoksiinivalmistetta tulee käyttää näillä potilailla erikoislääkärin valvonnassa ja vain tilanteissa, joissa hoidon hyötyjen katsotaan olevan sen riskejä suuremmat. Jos potilaalla on aiemmin esiintynyt nielemishäiriöitä ja aspiraatiota, hoidon yhteydessä on noudatettava äärimmäistä varovaisuutta.

Potilaita ja heidän omaishoitajiaan on neuvottava hakeutumaan heti lääkärin hoitoon, jos ilmenee nielemis-, puhe- tai hengityshäiriöitä.

Joissakin harvoissa tapauksissa voi ilmetä anafylaktinen reaktio A-tyypin botuliini-neurotoksiini injektion jälkeen (ks. kohta 4.8). Anafylaksian hoitoon on oltava saatavilla adrenaliinia ja muita hoitovälineitä.

Ennen Xeominin antoa lääkärin pitää perehtyä potilaan anatomiaan ja mahdollisten kirurgisten toimenpiteiden aiheuttamiin anatomisten rakenteiden muutoksiin. Erityinen varovaisuus on tarpeen, kun ruiske annetaan lähelle herkkiä kudoksia, kuten kaulavaltimoa ja keuhkojen kärkeä.

Kokemukset potilaista, joita ei aiemmin ole hoidettu botulinumtoksiinilla ja pitkäaikaishoidosta ovat rajallisia.

Xeominin käytössä on oltava varovainen:

- jos ilmenee millaisia verenvuotohäiriöitä tahansa
- potilailla, jotka saavat antikoagulanttihoitoa
- potilailla, joilla on amyotrofinen lateraaliskleroosi tai muita sairauksia, jotka aiheuttavat perifeerisiä neuromuskulaarisia toimintahäiriöitä
- jos kohdelihaksissa on huomattavaa heikkoutta tai surkastumista

Xeominin suositeltuja kerta-annoksia ei saa ylittää, eikä antokertojen välejä saa lyhentää.

A-tyypin botuliinneurotoksiinin kliiniset vaikutukset voivat joko voimistua tai heiketä toistuvien injektioiden seurauksena. Mahdollisia syitä voivat olla liuoksen valmistuksessa käytettyjen menetelmien erot, erot hoitovälien pituudessa; kohdelihakset tai vähäpätöiset toksiinin tehon vaihtelut käytetystä biologisen testauksen menetelmästä riippuen tai vasteen sekundaarisesta puuttumisesta hoidon aikana.

Jos botulinumtoksiinia annetaan liian usein, voi ilmetä hoidon tehottomuuteen johtavaa vasta-aineiden muodostumista (ks. kohta 4.2).

Aikaisemmin liikkumatta olleita tai liikuntaa harrastamattomia potilaita on huomautettava lisäämään liikuntaa vain vähitellen Xeomin-injektion jälkeen.

Xeomin sisältää albumiinia, joka on ihmisverestä valmistettu tuote. Ihmisverestä ja plasmasta valmistettujen lääkevalmisteiden välityksellä tarttuvien infektioiden ehkäisemiseen tarvittavia vakiotoimenpiteitä ovat mm. huolellinen luovuttajien valinta, jokaisen luovutetun erän sekä plasman kokoomaerien testaus virusten ja infektioiden varalta ja tehokkaiden valmistelumenetelmien käyttö, johon sisältyy virusten inaktivointi tai poistaminen. Näistä toimenpiteistä huolimatta ei ihmisverestä tai plasmasta valmistettujen lääkevalmisteiden antoon liittyvää infektion mahdollisuutta voida sulkea kokonaan pois. Tämä koskee myös kaikkia tuntemattomia tai nykyisin tuntemattomia uusia viruksia tai muita patogeenejä. Euroopan farmakopean vaatimusten mukaisesti valmistettujen albumiinituotteiden välityksellä leviäviä virusinfektioita ei ole raportoitu.

Blefarospasmi

A-tyypin botuliinneurotoksiinin antikolinergisen vaikutuksen takia Xeominia on määrättävä varoen potilaille, joille saattaa kehittyä ahdaskulmaglaukooma.

Luomenreunan uloskääntymisen estämiseksi ei injektiota pidä antaa alaluomen alueelle, ja mahdolliset epiteelivauriot on hoidettava tehokkaasti. Tähän saatetaan tarvita suojaavia tippoja, voiteita, pehmeitä hoitavia piilolaseja tai silmäluomien sulkemista lapulla jne.

Silmän räpyttelyn väheneminen sen jälkeen, kun silmän kehälihakseen (orbicularis oculi) on ruiskutettu Xeominia, voi altistaa sarveiskalvon kuivumiselle, mikä voi johtaa sarveiskalvon päällyskerroksen pitkäaikaiseen vaurioon ja haavautumiseen varsinkin potilailla, joilla on aivohermojen (kasvohermo) häiriöitä. Sarveiskalvon tuntoa on testattava varoen potilailla, joille on aikaisemmin tehty silmäleikkauksia.

Silmäluomien pehmytysiin tulee helposti pieniä verenpurkauksia. Verenpurkauksien riskiä voidaan vähentää, jos injektion antokohtaa painetaan kevyesti välittömästi injektionannon jälkeen.

Spastinen torticollis (Kohtauksittainen vinokaula)

Kohtauksittaisen vinokaulan hoitoon annetut Xeomin-injektiot voivat aiheuttaa lievää tai vaikeaa dysfagiaa, johon voi liittyä aspiraation ja hengenahdistuksen vaara. Tällöin saatetaan tarvita erityisiä hoitotoimenpiteitä (esim. ruokintaletkun asennus) (ks. myös kohta 4.8). Nielemisvaikeudet voivat kestää jopa kaksi tai kolme viikkoa injektion jälkeen, mutta on raportoitu yksi tapaus, jossa nielemisvaikeudet kestivät jopa viisi kuukautta.

Nielemisvaikeuksia voitaneen vähentää, jos sternocleidomastoideukseen injisoitu annos on enintään 100 yksikköä. Nielemisvaikeuksien riski on suurempi potilailla, joiden kaulalihakset ovat pienemmät tai joille joudutaan antamaan ruiske kumpaankin sternocleidomastoideuslihakseen. Vaikeudet johtuvat Xeominin farmakologisen vaikutuksen leviämisestä ruokatorven lihaksiin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset

Aminoglykosidiantibiootit tai muut lääkevalmisteet, esim. tubokurariinin kaltaiset lihasrelaksantit, voivat teoriassa voimistaa A-tyypin botuliiniineroitoksiinin vaikutuksia.

Sen vuoksi on oltava erittäin varovainen, jos Xeominia annetaan aminoglykosidien tai spektinomysiinin käytön aikana. Perifeerisiä lihasrelaksanteja pitää käyttää varoen ja tarvittaessa on pienennettävä lihasrelaksantin aloitusannosta tai käytettävä keskipitkävaikutteisia valmisteita (vekuronit tai atrakuuri) pitkävaikutteisten valmisteiden sijasta.

4-aminokinokoliinit voivat heikentää Xeominin tehoa.

4.6 Raskaus ja imetys

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja A-tyypin botuliiniineroitoksiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Sen vuoksi Xeominia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä tai jos mahdollinen hyöty ei ole suurempi kuin riski.

Ei tiedetä, erittykö A-tyypin botuliiniineroitoksiini äidinmaitoon. Sen vuoksi Xeominin määräämistä imettäville äideille ei suositella.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Xeominilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Hoidettavien sairauksien luonteesta johtuen ajokyky ja koneiden käyttökyky saattavat heikentyä. Koska haittavaikutukset voivat ilmetä vasta viiveen jälkeen, jotkut Xeominin hoito- ja/tai haittavaikutuksista voivat vaikuttaa myös ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Sen vuoksi tällaisten henkilöiden tulee välttää näitä toimintoja, kunnes heidän toimintakykynsä on palautunut täysin.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutuksia voivat olla A-tyypin botuliiniineroitoksiini-injektioiden meneminen väärään kudospaikkaan, mikä voi aiheuttaa viereisten lihasryhmien tilapäisen halvauksen. Suuret annokset saattavat aiheuttaa injektiokohtaa kauempana olevien lihasten halvaantumisen. Haittavaikutukset havaitaan tavallisesti käsittelyn jälkeisen viikon aikana, ja ne ovat luonteeltaan tilapäisiä. Niitä voi esiintyä rajallisella alueella injektiokohdan ympärillä (esim. paikallinen kipu, injektiokohdan arkuus tai verenvuoto).

Eri käyttöaiheiden mukaiset haittavaikutusten esiintyvyydet

Alla on esitetty kliiniseen tietoon perustuvat haittavaikutusten yleisyyttä koskevat tiedot. Haittavaikutusten yleisyys on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Luomikouristus

Seuraavia Xeomin-hoitoon liittyneitä haittavaikutuksia on raportoitu:

Hermosto

Melko harvinainen: parestesiat, päänsärky

Silmät

Yleinen: ptoosi, silmien kuivuminen

Melko harvinainen: sidekalvotulehdus

Ruoansulatuselimistö

Melko harvinainen: suun kuivuminen

Ihon ja ihonalainen kudos

Melko harvinainen: ihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen: lihasheikkous.

Vammat ja myrkytykset

Melko harvinainen: toimenpiteen aiheuttama vaurio

Kun tavanomaisia A-tyypin botuliinitoksiinikompleksia sisältäviä valmisteita käytettiin Xeominilla tehtyjen kliinisten kokeiden vertailuvalmisteina, esiintyi seuraavassa niiden yleisyyden mukaan kuvattuja haittavaikutuksia. Näitä haittavaikutuksia saattaa esiintyä myös Xeominia käytettäessä:

Hermosto

Melko harvinainen: huimaus, kasvohalvaus

Silmät

Yleinen: pinnallinen pistemäinen sarveiskalvotulehdus, avoluomi, silmä-ärsytys, valonarkuus, kyynelvuoto

Melko harvinainen: sarveiskalvotulehdus, luomenreunan uloskääntymä, kaksoiskuvat, luomenreunan sisäänkääntymä, näköhäiriöt, sumea näkö

Harvinainen: silmäluomen turvotus

Hyvin harvinainen: ahdaskulmaglaukooma, sarveiskalvon haavauma

Ihon ja ihonalainen kudos

Melko harvinainen: dermatiitti

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen: kasvolihasten heikkous

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinainen: väsymys

Spastinen torticollis (Kohtausittainen vinokaula)

Seuraavia Xeomin-hoitoon liittyneitä haittavaikutuksia on raportoitu:

Hermosto

Melko harvinainen: päänsärky, vapina

Silmät

Melko harvinainen: silmäkipu

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: dysphonia

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: nielemisvaikeudet

Melko harvinainen: ripuli, suun kuivuminen, oksentelu, paksusuolitulehdus

Ihon ja ihonalainen kudos

Melko harvinainen: ihottuma, ihon punoitus, kutina, lisääntynyt hikoilu

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: lihasheikkous, selkäkipu

Melko harvinainen: luustokivut, lihaskivut

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinainen: heikkous, injektiokohdan tulehdus, injektiokohdan arkuus

Kun tavanomaisia A-typin botulinumtoksiinikompleksia sisältäviä valmisteita käytettiin Xeominilla tehtyjen kliinisten kokeiden vertailuvalmisteina, esiintyi seuraavassa niiden yleisyyden mukaan kuvattuja haittavaikutuksia. Näitä haittavaikutuksia saattaa esiintyä myös Xeominia käytettäessä:

Hermosto

Yleinen: huimaus, puutuminen, uneliaisuus

Silmät

Melko harvinainen: kaksoiskuvat, ptoosi

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen: nuha, ylähengitystieinfektio

Melko harvinainen: hengenahdistus, äänen muutos

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: pahoinvointi, suun kuivuminen

Ihon ja ihonalainen kudos

Yleinen: ihon haavaumat

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: jäykkyys, lihasjännitys

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Erittäin yleinen: kipu, paikallinen heikkous

Yleinen: yleistynyt heikkous, flunssan kaltaiset oireet, huonovointisuus

Melko harvinainen: kuume

Kohtauksittaisen vinokaulaisuuden hoito voi aiheuttaa eriasteisia nielemisvaikeuksia, mikä voi aiheuttaa aspiraation riskin, joka saattaa vaatia hoitotoimenpiteitä. Nielemisvaikeudet voivat kestää jopa kaksi tai kolme viikkoa injektion jälkeen, mutta on raportoitu tapauksia, joissa nielemisvaikeudet ovat kestäneet jopa viisi kuukautta. Nielemisvaikeudet näyttävät olevan annoksen suuruudesta riippuvaisia. A-typin botuliinitoksiinikompleksia sisältävillä valmisteilla

tehdyistä kliinisistä kokeista on raportoitu, että nielemisvaikeuksia esiintyy harvemmin, jos kokonaisannos hoitokertaa kohti ei ylitä 200 yksikköä.

Yleistä

Jäljempänä esitetyt tiedot perustuvat julkaisuihin, jotka koskevat tavanomaisia, A-tyypin botuliinitoksiinikompleksia sisältäviä valmisteita.

Haittavaikutuksia, jotka liittyvät toksisiin leviämiseen kauas antopaikasta, on ilmoitettu hyvin harvoin (liiallista lihasheikkoutta, nielemishäiriöitä, aspiraatiopneumoniaa, joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan) (Ks. kohta 4.4).

Nielemisvaikeuksia on raportoitu tapauksista, joissa injektio on annettu muualle kuin kaulan lihaksiin.

Joitakin harvoja raportteja on julkaistu sydän-verisuonijärjestelmän häiriöistä, kuten rytmihäiriöt ja sydänkohtaukset, joista jotkut ovat johtaneet kuolemaan. On kuitenkin jäänyt epäselväksi, johtuivatko nämä kuolemantapaukset tavanomaisista A-tyypin botuliinitoksiinikompleksia sisältävistä valmisteista vai potilaan jo ennestään sairastamasta sydän-verisuonisairaudesta.

Perifeerisestä neuropatiasta on julkaistu raportti miehellä, joka sai neljällä hoitokerralla tavanomaista A-tyypin botuliinitoksiinikompleksia sisältävää valmistetta (niska- ja selkälihaskouristusten ja kovan kivun hoitoon) 11 viikon aikana.

Eräällä naispotilaalla, jota hoidettiin servikaalisen dystonian vuoksi, ilmeni olkapunoksen vaurio kaksi vuorokautta tavanomaisen A-tyypin botuliinitoksiinikompleksia sisältävän valmisteen injisoinnin jälkeen. Hän toipui viiden kuukauden kuluttua.

Tavanomaisen A-tyypin botulinumtoksiinikompleksia sisältävän valmisteen antoon on kuvattu liittyneen monimuotoista punavihottumaa (erythema multiforme), nokkosrokkoa, psorinkaltaista ihottumaa, kutinaa ja allergisia reaktioita, mutta syy-yhteys on jäänyt epäselväksi.

EMG-tutkimuksessa on tavanomaisen A-tyypin botuliinitoksiinikompleksia sisältävän valmisteen injisoinnin jälkeen esiintynyt elektrofysiologista huojuntaa (jitter) joissakin loitompana sijaitsevilla lihaksilla ilman, että siihen on liittynyt lihasheikkoutta tai muita elektrofysiologisia poikkeavuuksia.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireet:

A-tyypin botuliini-neurotoksiinin suuret annokset voivat aiheuttaa huomattavan neuromuskulaarisen paralyysin etäällä injektion antokohdasta. Yliannoksen oireet eivät ilmene heti injektion jälkeen. Tällaisia oireita voivat olla yleinen heikkous, ptoosi, kaksoiskuvat, nielemis- ja puhevaikeudet ja hengityslihasten halvaus, joka voi johtaa aspiraatiokeuhkokuumeeseen.

Toimenpiteet yliannostuksen sattuessa:

Yliannostuksen sattuessa potilaan tilaa on seurattava useita päiviä. Jos ilmenee myrkytyksen merkkejä, sairaalassa annetut yleiset tukihoidotoimenpiteet saattavat olla tarpeen. Intubaatio ja hengityksen avustaminen saattavat olla tarpeen, kunnes halvaantuneet hengityslihakset toipuvat.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Lihasrelaksantit, perifeerisesti vaikuttavat lihasrelaksantit, ATC-koodi: M03AX01

A-tyypin botulinumneurotoksiini salpaa kolinergisen neurotransmission hermo-lihasliitoksessa estämällä asetyylikoliinin vapautumista. Hermo-lihasliitoksen hermopäätteet eivät enää reagoi hermoimpulsseille, ja neurotransmitterin erityys estyy (kemiallinen denervaatio). Impulssien transmissio palautuu uusien hermopäätteiden ja motoristen päätelevyjen muodostumisen myötä.

A-tyypin botulinumneurotoksiinin vaikutusmekanismia kolinergisissä hermopäätteissä voidaan kuvata kolmivaiheisena prosessina:

- a) sitoutuminen kolinergisiin hermopäätteisiin
- b) siirtyminen hermopäätteen sisään
- c) asetyylikoliinin vapautumisen estyminen hermopäätteessä solunsisäisen intoksikaation seurauksena.

A-tyypin botulinumneurotoksiinin raskas ketju sitoutuu poikkeuksellisen selektiivisesti ja voimakkaasti reseptoreihin, joita esiintyy vain kolinergisissä päätteissä. Neurotoksiinin soluun siirtymisen jälkeen kevyt ketju halkaisee hyvin selektiivisesti kohdeproteiinin (SNAP 25), joka on välttämätön asetyylikoliinin vapautumiselle.

Toipuminen injektion jälkeen tapahtuu tavallisesti 3–4 kuukauden kuluessa, kun hermopäätteet versovat ja pääsevät yhteyteen pätelevyn kanssa.

5.2 Farmakokinetiikka

a) Vaikuttavan aineen yleiset ominaisuudet:

Klassisia kinetiikkaa ja jakautumista koskevia tutkimuksia ei voida tehdä A-tyypin botuliinineurotoksiinilla, koska vaikuttavaa ainetta käytetään erittäin pieniä määriä (pikogramma injeksiota kohti) ja koska se sitoutuu hermopäätteisiin erittäin nopeasti ja palautumattomasti.

Natiivi botuliinitoksiini on suurimolekyyllipainoinen kompleksi, joka neurotoksiinin lisäksi (150 kD) sisältää muita, ei-toksisia proteiineja, kuten hemagglutiniineja ja nonhemagglutiniineja. Toisin kuin tavanomaiset A-tyypin botulinumneurotoksiinia sisältävät valmisteet Xeomin sisältää puhdasta (150 kD) neurotoksiinia, koska siinä ei ole kompleksoivia proteiineja.

Kuten monien muidenkin samankokoisten valkuaisaineiden, myös A-tyypin botulinumneurotoksiinin on osoitettu siirtyvän aksonissa retrogradisesti lihakseen annetun injektion jälkeen. Aktiivin A-tyypin botulinumneurotoksiinin transsynaptista kulkua keskushermostoon ei kuitenkaan ole todettu.

Reseptoriin sitoutunut A-tyypin botulinumtoksiinin siirtyy hermopäätteeseen endosytoosin välityksellä ennen kohteensa (SNAP-25) saavuttamista ja hajoaa lopulta solussa. Verenkierrossa olevat vapaat A-tyypin botulinumneurotoksiinimolekyylit, jotka eivät ole sitoutuneet presynaptisiin kolinergisten hermopäätteiden reseptoreihin, fagosytoituvat tai pinosytoituvat ja hajoavat samalla tavoin kuin muutkin verenkierrossa kiertävät vapaat proteiinit.

b) Vaikuttavan aineen jakautuminen potilaissa:

Xeominilla ei ole tehty farmakokineettisiä tutkimuksia ihmisillä edellä mainittujen syiden vuoksi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisissä kardiovaskulaarista turvallisuutta koskevissa tutkimuksissa valmisteeseen ei todettu aiheuttavan erityistä haittaa ihmiselle.

Xeominin toistuvan annoksen toksisuutta koskeissa tutkimuksissa tehdyt löydökset liittyivät lähinnä sen farmakodynaamiseen vaikutukseen.

Valmisteen ei todettu olevan paikallisesti huonosti siedettyä. Lisääntymistoksisuustutkimuksissa Xeomin ei vaikuttanut haitallisesti koiras- ja naaraskaniinien hedelmällisyyteen eikä suoranaisesti alkion tai sikiön kehitykseen. Kuitenkin kun Xeominia annettiin eräässä prenataalista toksisuutta selvittävässä tutkimuksessa kaneille yhden tai kahden viikon välein annoksina, joilla oli selvästi toksisia vaikutuksia emoihin, keskenmenojen määrä suureni. Ei voida välttämättä olettaa, että emojen jatkuva systeeminen altistus organogeneesin (tuntemattoman) herkän vaiheen aikana on välttämätön teratogeenisten vaikutusten ilmenemisen edellytys.

Xeominin genotoksisuutta, karsinogeenisuutta tai pre –ja postnataalista kehitystoksisuutta ei ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ihmisen albumiini
Sakkaroosi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo: 3 vuotta

Käyttövalmis liuos: Valmisteen on osoitettu olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili käytössä 24 tuntia 2°C –8 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi.

6.4 Säilytys

Avaamaton injektio pullo: Säilytä alle 25 °C.

Käyttövalmiiksi sekoitetun liuoksen säilytysolosuhteet, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Injektio pullo (tyypin 1 lasia), jossa on kumitulppa (bromobutyylikumia) ja alumiinisuojustiiviste. Pakkauskoot 1 (yksittäispakkaus), 2, 3 tai 6 (kerrannaispakkaus) pulloa. On myös saatavana sairaala pakkaus, joka sisältää 6 injektio pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Xeomin-liuos saatetaan käyttövalmiiksi injektiota varten steriiliä säilöntäaineetonta 9 mg/ml (0,9-prosentista) natriumkloridiliuosta käyttäen. Käyttövalmiiksi saattaminen ja laimennus on tehtävä hyvien laboratorioikäytäntöjen mukaisesti, etenkin aseptiikan kannalta.

On hyvä valmistaa liuos injektio pullossa ja valmistella ruisku muovitaustaisen paperipyyhkeen päällä kaikkien roiskeiden saamiseksi talteen. Vedä ruiskuun riittävä määrä liuotinta (ks. laimennustaulukkoa). Puhdista kumitulpan paljastettu osa 70-prosenttisella alkoholilla ennen kun työnnet neulan sen läpi. Liuotin pitää ruiskuttaa varovasti injektio pulloon. Injektio pullo pitää

hävittää, jos alipaine ei vedä liuotinta injektiopulloon. Xeomin-liuos on kirkas ja väritön liuos, joka ei sisällä hiukkasia.

Xeominia ei tule käyttää, jos (yllä olevien ohjeiden mukaan valmistettu) liuos on sameaa tai sisältää haituvia tai hiukkasia.

Seuraavassa taulukossa on kuvattu suositeltavat laimennokset:

Lisätty liuotin (9 mg/ml (0,9-prosenttinen) natriumkloridiliuos)	Saatu annos yksikköinä/0,1 ml
0,5 ml	20,0 yks
1,0 ml	10,0 yks
2,0 ml	5,0 yks
4,0 ml	2,5 yks
8,0 ml	1,25 yks

Injektiooliukset joita on säilytetty kauemmin kuin 24 tuntia ja käyttämätön injektiooliuos on hävitettävä kokonaan.

Turvallisen hävittämisen varmistamiseksi käyttämättömiin injektiopulloihin on lisättävä hieman vettä ja ne on autoklavoitava sen jälkeen. Kaikki käyttämättömät injektiopullot, ruiskut ja roiskeet jne. pitää autoklavoida ja kaikki jäljelle jäänyt Xeomin on inaktivoitava laimennetulla natriumhydroksidiliuoksella (0,1 N NaOH).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
D-60318 Frankfurt/Main
Saksa
Puhelin: +49-69/15 03-1
Faksi: +49-69/15 03-200

8. MYYNTILUVAN NUMERO

22743

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[To be completed nationally]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[To be completed nationally]

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**YHDEN YKSIKÖN PAKKAUSKOTELO (1 PULLO)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xeomin 100 LD₅₀ yksikköä injektiokuiva-aine, liuosta varten
Clostridium botulinum A-typin neurotoksiini (150kD), ilman kompleksoivia proteiineja

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi injektiopullo sisältää 100 LD₅₀ yksikköä Clostridium botulinum A-typin neurotoksiinia (150kD), ilman kompleksoivia proteiineja.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Ihmisen albumiini, sakkaroosi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lihakseen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.: KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä alle 25 °C.

Valmistelun jälkeen: valmistetta voidaan säilyttää enintään 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Turvallisen hävittämisen varmistamiseksi käyttämättömiin injektiopulloihin on lisättävä hieman vettä ja sen jälkeen steriloitava korkeassa paineessa. Kaikki käytetyt injektiopullot, ruiskut, roiskeet jne. pitää autoklavoida ja kaikki jäljelle jäänyt Xeomin on inaktivoitava laimennetulla natriumhydroksidiliuoksella (0,1 N NaOH).

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Merz Pharmaceuticals GmbH
D-60048 Frankfurt/Main
Saksa

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

MTnr 22743 (FI)

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[To be completed nationally]

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

1 PULLON KOTELO, KUN TÄMÄ ON OSA 2, 3, 6 PULLON KERRANNAISPAKKAUSTA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xeomin 100 LD₅₀ yksikköä injektiokuiva-aine, liuosta varten
Clostridium botulinum A-tyypin neurotoksiini (150kD), ilman kompleksoivia proteiineja

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi injektiopullo sisältää 100 LD₅₀ yksikköä Clostridium botulinum A-tyypin neurotoksiinia (150kD), ilman kompleksoivia proteiineja.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Ihmisen albumiini, sakkaroosi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lihakseen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.: KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUhteET
--

Säilytä alle 25 °C.

Valmistelun jälkeen: Valmistetta voidaan säilyttää enintään 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Turvallisen hävittämisen varmistamiseksi käyttämättömiin injektiopulloihin on lisättävä hieman vettä ja sen jälkeen steriloitava korkeassa paineessa. Kaikki käytetyt injektiopullot, ruiskut, roiskeet jne. pitää autoklavoida ja kaikki jäljelle jäänyt Xeomin on inaktivoitava laimennetulla natriumhydroksidiliuoksella (0,1 N NaOH).

11. MYYNtilUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Merz Pharmaceuticals GmbH
D-60048 Frankfurt/Main
Saksa

12. MYYNtilUVAN NUMERO(T)

MTnr 22743 (FI)

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[To be completed nationally]

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**1 PULLON KOTELO, KUN TÄMÄ ON OSA 6 PULLON SAIRAALAPAKKAUSTA****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xeomin 100 LD₅₀ yksikköä injektiokuiva-aine, liuosta varten
Clostridium botulinum A-typin neurotoksiini (150kD), ilman kompleksoivia proteiineja

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi injektiopullo sisältää 100 LD₅₀ yksikköä Clostridium botulinum A-typin neurotoksiinia (150kD), ilman kompleksoivia proteiineja.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Ihmisen albumiini, sakkaroosi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lihakseen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.: KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

Säilytä alle 25 °C.

Valmistelun jälkeen: Valmistetta voidaan säilyttää enintään 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Turvallisen hävittämisen varmistamiseksi käyttämättömiin injektiopulloihin on lisättävä hieman vettä ja sen jälkeen steriloitava korkeassa paineessa. Kaikki käytetyt injektiopullot, ruiskut, roiskeet jne. pitää autoklavoida ja kaikki jäljelle jäänyt Xeomin on inaktivoitava laimennetulla natriumhydroksidiliuoksella (0,1 N NaOH).

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Merz Pharmaceuticals GmbH
D-60048 Frankfurt/Main
Saksa

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

MTnr 22743 (FI)

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[To be completed nationally]

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**2, 3, 6 PULLON KERRANNAISPAKKAUKSEN KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xeomin 100 LD₅₀ yksikköä injektiokuiva-aine, liuosta varten
Clostridium botulinum A-tyypin neurotoksiini (150kD), ilman kompleksoivia proteiineja

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi injektiopullo sisältää 100 LD₅₀ yksikköä Clostridium botulinum A-tyypin neurotoksiinia (150kD), ilman kompleksoivia proteiineja.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Ihmisen albumiini, sakkaroosi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten
2 injektiopulloa
3 injektiopulloa
6 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lihakseen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.: KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

Säilytä alle 25 °C.

Valmistelun jälkeen: Valmistetta voidaan säilyttää enintään 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Turvallisen hävittämisen varmistamiseksi käyttämättömiin injektiopulloihin on lisättävä hieman vettä ja sen jälkeen steriloitava korkeassa paineessa.. Kaikki käytetyt injektiopullot, ruiskut, roiskeet jne. pitää autoklavoida ja kaikki jäljelle jäänyt Xeomin on inaktivoitava laimennetulla natriumhydroksidiliuoksella (0,1 N NaOH).

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Merz Pharmaceuticals GmbH
D-60048 Frankfurt/Main
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MTnr 22743 (FI)

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[To be completed nationally]

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**6 PULLON SAIRAALAPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xeomin 100 LD₅₀ yksikköä injektiokuiva-aine, liuosta varten
Clostridium botulinum A-tyypin neurotoksiini (150kD), ilman kompleksoivia proteiineja

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi injektiopullo sisältää 100 LD₅₀ yksikköä Clostridium botulinum A-tyypin neurotoksiinia (150kD), ilman kompleksoivia proteiineja.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Ihmisen albumiini, sakkaroosi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten
6 injektiopulloa
Sairaalapakkaus. Vain sairaalakäyttöön.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lihakseen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.: KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

Säilytä alle 25 °C.

Valmistelun jälkeen: Valmistetta voidaan säilyttää enintään 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Turvallisen hävittämisen varmistamiseksi käyttämättömiin injektiopulloihin on lisättävä hieman vettä ja sen jälkeen steriloitava korkeassa paineessa. Kaikki käytetyt injektiopullot, ruiskut, roiskeet jne. pitää autoklavoida ja kaikki jäljelle jäänyt Xeomin on inaktivoitava laimennetulla natriumhydroksidiliuoksella (0,1 N NaOH).

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Merz Pharmaceuticals GmbH
D-60048 Frankfurt/Main
Saksa

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

MTnr 22743 (FI)

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[To be completed nationally]

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

PULLON MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Xeomin 100 LD₅₀ yksikköä injektiokuiva-aine, liuosta varten
Clostridium botulinum A-typin neurotoksiini (150kD), ilman kompleksoivia proteiineja
Lihakseen.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.: KK/VVVV

4. ERÄNUMERO

Batch:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

100 LD₅₀ yksikköä

6. MUUTA TIETOA

PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Xeomin 100 LD₅₀ yksikköä, injektiokuiva-aine, liuosta varten

Clostridium botulinum A-tyypin neurotoksiini (150kD), joka ei sisällä kompleksoivia proteiineja

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat saman kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Xeomin on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Xeominia
3. Miten Xeominia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xeominin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ XEOMIN ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Xeomin on lääke, joka vähentää lihasjännitystä.

Xeominia käytetään seuraavien tilojen hoitoon aikuisilla:

- luomikouristus (blefarospasmi)
- vinokaulaisuus (spastinen torticollis)

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT XEOMINIA

Älä käytä Xeominia:

- jos olet allerginen (yliherkkä) A-tyypin botuliini-neurotoksiinille tai jollekin Xeominin muulle aineelle (ks. kohta 6 ”Muuta tietoa”)
- jos sinulla on lihastoimintaa yleisesti heikentäviä häiriöitä (esim. myasthenia gravis, Lambert-Eatonin oireyhtymä)
- jos injektiokohdassa on infektio

Ole erityisen varovainen Xeominin suhteen

Kerro lääkärillesi:

- jos sinulla on mitä tahansa verenvuotohäiriöitä
- jos saat veren hyytymistä estävää lääkitystä (antikoagulanttihoitoa)
- jos sinulla on huomattavaa heikkoutta tai surkastumista lihaksessa, johon pistos tullaan antamaan
- jos sinulla on sairaus nimeltään amyotrofinen lateraaliskleroosi. Tämä sairaus johtaa lihaskudoksen surkastumiseen.
- jos sinulla on joku muu sairaus, joka häiritsee hermojen ja luurankolihasen yhteistoimintaa (perifeerinen neuromuskulaarinen toimintahäiriö)
- jos sinulla on tai on ollut nielemisvaikeuksia

Lääkkeen vaikutus voi vaihdella, jos saat toistuvasti Xeomin-ruiskeita. Mahdollisia syitä vaikutuksen voimistumiselle tai heikkenemiselle voivat olla:

- lääkärin käyttämät erilaiset esivalmistelumenetelmät
- erot hoitovälien pituuksissa
- injektiot annetaan toiseen lihakseen
- vähäiset Xeominin vaikuttavan aineen tehon vaihtelut
- lääkkeen tehottomuus/hoidon epäonnistuminen hoidon aikana

Jos et ole harrastanut liikuntaa pitkään aikaan, liikuntaa tulee lisätä asteittain Xeomin-ruiskeen jälkeen.

Jos sinulla ilmenee nielemis-, puhe- tai hengitysvaikeuksia, ota välittömästi yhteys ensiapuasemaan tai pyydä läheisiäsi tekemään sen (ks. kohta 4).

Xeomin –valmisteen käyttöä lapsilla ja nuorilla ei ole tutkittu, eikä se siksi ole suositeltavaa.

Luomikouristus (blefarospasmi)

Kerro lääkärillesi ennen minkään hoidon saamista, jos:

- jos sinulle on tehty silmäleikkaus. Tällöin lääkäri noudattaa erityisiä varotoimenpiteitä.
- jos sinulla on riski sairastua ahdaskulmaglaukoomaan. Tämä sairaus voi aiheuttaa silmänpaineen nousua ja vahingoittaa näköhermoa. Lääkärisi tietää, jos sinulla on tällainen vaara.

Silmäluomien pehmytkudokseen voi hoidon aikana tulla pieniä pistemäisiä verenpurkauksia. Lääkärisi voi vähentää tätä painamalla injektion antokohtaa kevyesti välittömästi injektion annon jälkeen.

Silmän räpyttely voi vähentyä silmälihakseen annetun Xeomin-ruiskeen jälkeen. Tämä voi altistaa silmän läpinäkyvän etuosan (sarveiskalvo) kuivumiselle, mikä voi johtaa sarveiskalvon pinnan vaurioittumiseen ja tulehdukseen (sarveiskalvon haavauma). Tämä voi tapahtua useammin silloin, jos sinulla on kasvohermojen häiriöitä.

Vinokaulaisuus (spastinen torticollis)

Injektion jälkeen sinulle voi tulla lieviä tai vakavia nielemisvaikeuksia. Tämä voi johtaa hengitysvaikeuksiin ja sinulla voi olla korkeampi riski vetää henkeen vierasesineitä tai nesteitä. Keuhkoissa oleva vierasaine voi johtaa tulehdukseen tai infektiin (keuhkokuume). Lääkäri antaa tarvittaessa erityishoitoa (esim. ruokintaletkun asennus).

Nielemisvaikeudet voivat kestää jopa kaksi tai kolme viikkoa ruiskeen annon jälkeen. Yhdellä potilaalla tiedetään nielemisvaikeuksien kestäneen jopa viisi kuukautta.

Muiden lääkkeiden käyttö

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Xeominin vaikutus voi teoriassa lisääntyä seuraavien lääkkeiden vaikutuksesta:

- aminoglykosidiantibiootit
- lääkkeet, jotka vaikuttavat hermoimpulssien kulkuun hermosta lihakseen, esim. tubokurariinin kaltaiset lihasrelaksantit, jotka heikentävät lihaksia.

Sen vuoksi Xeominin käyttö aminoglykosidien tai spektinomysiinin käytön aikana vaatii erityistä varovaisuutta. Varovaisuus on myös tarpeen, kun käytössä on lääkkeitä, jotka heikentävät lihaksia. Lääkärisi saattaa pienentää lihaksia rentouttavan lääkkeen alkuannosta tai käyttää lyhyempivaikutteista lääkettä pitkävaikutteisen sijasta.

Xeominin teho voi teoriassa heiketä seuraavien lääkkeiden vaikutuksesta:

- tietyt malaria- ja reumalääkkeet (4-aminokinoliinit).

Raskaus ja imetys

Kysy lääkäritäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Jos olet raskaana, Xeominia ei saa käyttää, ellei lääkärisi kykene katsomaan, että se on selvästi välttämätöntä ja että mahdollinen hyöty on suurempi kuin riski.

Ei tiedetä, erittyykö Xeominin vaikuttava aine äidinmaitoon. Sen vuoksi Xeominin käyttämistä imettäville äideille ei suositella.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Hoidettavan sairauden luonteesta johtuen ajokyky ja koneiden käyttökyky saattavat heikentyä. Jotkut hoito- ja/tai hättävaiikutuksista voivat vaikuttaa myös ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Sen vuoksi sinun tulee välttää näitä toimintoja, kunnes toimintakykysi on palautunut täysin.

3. MITEN XEOMINIA KÄYTETÄÄN

Xeominia saavat käyttää vain terveydenhoitohenkilöt, joilla on tarvittava pätevyys ja jotka ovat perehtyneet botuliinitoksiinin käyttöön.

Käyttövalmis Xeomin-liuos on tarkoitettu annettavaksi ruiskeena lihakseen.

Lääkärisi päättää sinulle parhaiten sopivan annostuksen ja kohdelihaksen injektiokohtien määrän. Xeomin-hoidon alkutulokset arvioidaan, jonka jälkeen voi olla tarpeen säätää annosta, kunnes saavutetaan haluttu hoitotulos.

Jos sinusta tuntuu, että Xeominin vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro tästä lääkärillesi. Jos hoitovaikutusta ei ilmene, on harkittava muita hoitokeinoja.

Kehosi saattaa kehittää vasta-aineita botulinumtoksiini A -valmisteen saamisen jälkeen. Vasta-aineet voivat vähentää valmisteen tehoa.

Luomikouristus (blefarospasmi)

Lääkkeen vaikutus alkaa tavallisesti näkyä neljän vuorokauden kuluessa ruiskeen annosta. Jokaisen hoitokerran vaikutus kestää yleensä noin 3–4 kuukautta. Se voi kuitenkin kestää huomattavasti pidemmän tai lyhyemmän ajan. Hoito voidaan tarvittaessa uusua.

Alle kolmen kuukauden välein tapahtuva hoito ei yleensä lisää lääkkeen tehoa.

Vinokaulaisuus (spastinen torticollis)

Lääkkeen vaikutus alkaa tavallisesti näkyä seitsemän vuorokauden kuluessa ruiskeen annosta. Jokaisen hoitokerran vaikutus kestää yleensä noin 3–4 kuukautta. Se voi kuitenkin kestää huomattavasti pidemmän tai lyhyemmän ajan. Hoitokertojen välin pitää olla vähintään 10 viikkoa.

Jos Xeominia käytetään enemmän kuin pitäisi

Yliannostuksen oireet

Yliannostusoireet eivät ilmene heti ruiskeen annon jälkeen. Oireita voivat olla yleinen heikkous, riippuluomi (ptoosi), kahtena näkeminen, nielemis- ja puhevaikeudet ja keuhkokuume.

Toimenpiteet yliannostuksen sattuessa

Jos havaitset yliannostusoireita hakeudu välittömästi sairaalahoitoon tai pyydä läheisiltäsi apua hakeutuaksesi sairaalahoitoon. Tilaasi on seurattava useita päiviä ja hengityksen avustaminen saattaa olla tarpeen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Xeomin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutuksia voi ilmetä, jos Xeominia ruiskutetaan väärään kohtaan, mikä voi aiheuttaa lähellä olevien lihasryhmien tilapäisen halvauksen. Suuret annokset saattavat aiheuttaa injektiokohdasta kauempana olevien lihasten halvaantumisen. Haittavaikutukset havaitaan tavallisesti hoidon jälkeisen ensimmäisen viikon aikana, ja ne ovat luonteeltaan tilapäisiä. Niitä voi esiintyä rajallisella alueella injektiokohdan ympärillä (esim. paikallinen kipu, injektiokohdan arkuus tai verenvuoto).

Jos sinulla ilmenee nielemis-, puhe- tai hengitysvaikeuksia, ota välittömästi yhteys ensiapuasemaan tai pyydä läheisiäsi tekemään sen puolestasi.

Kuten kaikki lääkkeet, Xeomin saattaa aiheuttaa allergisen reaktion. Allerginen reaktio voi aiheuttaa mitä tahansa seuraavista oireista:

- hengitysvaikeudet
- käsien-, jalkojen-, nilkkojen-, kasvojen-, huulten-, suun-, tai kurkun turvotus.

Kerro lääkäriillesi välittömästi, tai mene lähimmän sairaalan ensiapuasemalle, jos sinulla ilmenee mitä tahansa näistä oireista.

Haittavaikutusten luokituksessa on käytetty seuraavia todennäköisyysryhmiä ja todettuja ilmaantuvuuslukuja:

Hyvin yleiset:	yli yhdellä 10 potilaasta
Yleiset:	alle yhdellä 10 potilaasta mutta yli yhdellä 100:sta
Melko harvinaiset:	alle yhdellä 100 potilaasta mutta yli yhdellä 1000:sta
Harvinaiset:	alle yhdellä 1000 potilaasta mutta yli yhdellä 10 000:sta
Hyvin harvinaiset:	alle yhdellä 10 000 potilaasta, mukaan lukien yksittäiset tapaukset

Luomikouristus (blefarospasmi)

Xeominin käytöstä on raportoitu seuraavat haittavaikutukset:

Yleiset: riippuluomi (ptoosi), silmien kuivuminen

Melko harvinaiset: lihasheikkous, kihelmöinti (parestesia), päänsärky, silmän sidekalvon tulehdus (konjunktiviitti), suun kuivuminen, ihottuma, ja toimenpiteen aiheuttama vaurio

Kun tavanomaisia A-tyypin botuliinitoksiinikompleksia sisältäviä valmisteita käytettiin Xeominilla tehtyjen kliinisten kokeiden vertailuvalmisteina, esiintyi seuraavia haittavaikutuksia. Näitä haittavaikutuksia saattaa esiintyä myös Xeominia käytettäessä.

Yleiset: pinnallinen pistemäinen sarveiskalvotulehdus, vaikeus sulkea silmät (avoluomi), silmä-ärsytys, valonarkuus (fotofobia), kyynelvuoto (lakrimaatio)

Melko harvinaiset: kasvohalvaus, kasvolihasten heikkous, sarveiskalvotulehdus (keratiitti), luomenreunan uloskääntymä (ectropium), kahtena näkeminen (diplopia), luomenreunan sisäänkääntymä (entropium), näköhäiriöt, sumea näkö, heitehuimaus, ihotulehdus (dermatiitti), väsymys

Harvinaiset: silmäluomen turvotus

Hyvin harvinaiset: näköhermon sairaus, johon tavallisesti liittyy silmänpaineen kohoaminen (ahdaskulmaglaukooma), sarveiskalvon haavauma

Vinokaulaisuus (kouristuksenomainen torticollis)

Xeominin käytöstä on raportoitu seuraavat haittavaikutukset:

Yleiset: nielemisvaikeudet, lihasheikkous, selkäkipu

Melko harvinaiset: puhehäiriöt (dysfonia), heikkous (astenia), lihaskipu (myalgia), päänsärky, vapina (tremor), silmäkipu, ripuli, suun kuivuminen, oksentelu, paksusuolitulehdus (koliitti), ihottuma, ihon punoitus (eryteema), kutina (pruritus), epätavallinen hikoilu, luustokipu, injeksiokohdan tulehdus ja arkuus

Lisäksi kun tavanomaisia A-tyypin botulinumtoksiinikompleksia sisältäviä valmisteita käytettiin Xeominilla tehtyjen kliinisten kokeiden vertailuvalmisteina, esiintyi seuraavia haittavaikutuksia. Näitä haittavaikutuksia saattaa esiintyä myös Xeominia käytettäessä:

Hyvin yleiset: kipu, paikallinen heikkous

Yleiset: yleistynyt heikkous, flunssan kaltaiset oireet, yleinen huonovointisuus, heitehuimaus, puutuneisuus, uneliaisuus, nenätulehdus (riniitti), ylähengitysteiden tulehdus, pahoinvointi, suun kuivuminen, ihohaavat, jäykkyys, lihasjännityksen lisääntyminen (hypertonია)

Melko harvinaiset: hengitysvaikeudet (dyspnea), kahtena näkeminen (diplopia), yläluomenlaskeuma (ptooosi), äänen muuttuminen, kuume

Vinokaulaisuuden hoito saattaa aiheuttaa vaikeudeltaan vaihtelevia nielemisvaikeuksia. Tämä voi johtaa siihen, että potilaan ilmateihin voi hengityksen mukana joutua vieraita aineita, mikä saattaa vaatia hoitotoimenpiteitä. Nielemisvaikeudet voivat kestää kaksi tai kolme viikkoa ruiskeen annon jälkeen, mutta on raportoitu yksi tapaus, jossa nielemisvaikeudet kestivät jopa viisi kuukautta. Nielemisvaikeudet näyttävät olevan annoksen suuruudesta riippuvaisia. A-tyypin botulinumtoksiinikompleksia sisältävillä valmisteilla tehdyistä kliinisistä kokeista on raportoitu, että nielemisvaikeuksia esiintyy harvemmin pienillä annoksilla.

Yleistä

Seuraavassa esitetyt tiedot perustuvat julkaisuihin, jotka koskevat tavanomaisia, A-tyypin botulinumtoksiinikompleksia sisältäviä valmisteita.

Haittavaikutuksia, jotka liittyvät toksiinin leviämiseen kauas antopaikasta, on ilmoitettu hyvin harvoin (liiallista lihasheikkoutta, nielemishäiriöitä, vierasaineen hengittämisestä johtuva keuhkotulehdus tai infektio (aspiraatiopneumonia), joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan).

Joitakin harvoja raportteja on julkaistu sydän-verisuonijärjestelmän häiriöistä, kuten rytmihäiriöt (arytmia) ja sydäninfarktit, joista jotkut ovat johtaneet kuolemaan. On kuitenkin jäänyt epäselväksi, johtuivatko nämä kuolemantapaukset tavanomaisista A-tyypin botulinumtoksiinikompleksia sisältävistä valmisteista vai potilaan jo ennestään sairastamasta sydän-verisuonisairaudesta.

Joissakin harvoissa tapauksissa on raportoitu vaikeista allergisista (anafylaktisista) reaktioista A-tyypin botulinumtoksiinikompleksia sisältävän valmisteen injisoinnin jälkeen.

Perifeerisestä neuropatiasta (hermosairaus) on julkaistu raportti miehellä, joka sai neljällä hoitokerralla tavanomaista A-tyypin botulinumtoksiinikompleksia sisältäviä ruiskeita (niska- ja selkälihaskouristusten ja kovan kivun hoitoon) 11 viikon aikana.

Eräällä naispotilaalla, jota hoidettiin vinokaulaisuuden vuoksi, ilmeni olkavarteen vaikuttava hermovaurio (brakiaalinen plexopatia) kaksi vuorokautta tavanomaisen A-tyypin botuliinitoksiinikompleksia sisältävän valmisteen injisoinnin jälkeen. Hän toipui viiden kuukauden kuluttua.

Tavanomaisen A-tyypin botuliinitoksiinikompleksia sisältävän valmisteen antoon on kuvattu liittyneen ihomuutoksia (monimuotoista punavihoittumaa (erythema multiforme), nokkosihottumaa, psorinkaltaista ihottumaa), kutinaa ja allergisia reaktioita, mutta syy-yhteys on jäänyt epäselväksi.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. XEOMININ SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Xeominia pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Avaamaton injektiopullo: Säilytä alle 25 °C.

Käyttövalmis liuos: Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Lääkärisi saattaa lääkkeen käyttövalmiiksi fysiologisella keittosuolaliuoksella ennen käyttöä. Käyttövalmis liuos

voidaan säilyttää enintään 24 tuntia 2°C – 8°C:n lämpötilassa. Valmiste tulisi kuitenkin käyttää välittömästi.

Lääkärisi ei tule käyttää Xeominia, jos edellä olevien ohjeiden mukaan valmistettu liuos on sameaa tai sisältää esim. haituvia tai hiukkasia.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Xeomin sisältää

- Vaikuttava aine on Clostridium botulinum A-tyypin neurotoksiini (150kD), joka ei sisällä kompleksoivia proteiineja.

Yksi injektiopullo sisältää 100 LD₅₀ – yksikköä Clostridium botulinum A-tyypin neurotoksiinia (150kD), ilman kompleksoivia proteiineja. Yksi yksikkö vastaa LD₅₀-arvon mediaaniarvoa (LD₅₀), kun valmistettua liuosta injisoidaan määritetyissä olosuhteissa hiirten vatsaonteloon. LD₅₀-arvon määritysmenetelmien eroista johtuen nämä yksiköt koskevat vain Xeominia, eivätkä ne ole sovellettavissa muihin botuliinitoksiinivalmisteisiin

- Muut aineet ovat: ihmisen albumiini, sakkaroosi

Xeominin kuvaus ja pakkauskoot

Xeominia myydään injektiokuiva-aineena, liuosta varten. Jauhe on valkoista.

Liuottamisen jälkeen Xeomin-liuos on kirkas ja väritön, hiukkaseton liuos.

Pakkauskoot 1 (yksittäispakkaus), 2, 3 tai 6 (kerrannaispakkaus) injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
Saksa
Puhelin: +49-69/15 03-1
Faksi: +49-69/15 03-200

Valmistaja

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
Saksa
Puhelin: +49-69/15 03-1
Faksi: +49-69/15 03-200

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain lääkäreille ja muille terveydenhoidon ammattilaisille:

Xeominin annosta voidaan pienentää tai suurentaa antamalla pienempi tai suurempi injektiomäärä. Mitä pienempi injektiomäärä on, sitä vähemmän A-tyypin botuliini-neurotoksiini aiheuttaa puristuksen tunnetta tai leviää kudoksissa. Tämä auttaa vähentämään vaikutusta läheisiin lihaksiin, kun kohteena on pieni lihasryhmä.

Xeomin-liuos saatetaan käyttövalmiiksi injektiota varten steriiliä, säilöntäaineetonta 9 mg/ml (0,9-prosenttista) natriumkloridiliuosta käyttäen.

On hyvä valmistaa liuos injektiopullossa ja valmistella ruisku muovitaustaisen paperipyyhkeen päällä kaikkien roiskeiden saamiseksi talteen. Ruiskuun vedetään riittävä määrä liuotinta (ks. laimennustaulukkoa). Kumitulpan paljastettu osa puhdistetaan 70-prosenttisella alkoholilla ennen kun neula työnnetään sen läpi. Liuotin pitää ruiskuttaa varovasti injektiopulloon. Injektiopullo pitää hävittää, jos alipaine ei vedä liuotinta siihen. Valmis Xeomin-liuos on kirkas ja väritön liuos, joka ei sisällä hiukkasia.

Seuraavassa taulukossa on esitetty suositeltavat laimennokset:

Lisätty liuotin (9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos injektiota varten)	Saatu annos yksikköinä/0,1 ml
0,5 ml	20,0 U
1,0 ml	10,0 U
2,0 ml	5,0 U
4,0 ml	2,5 U
8,0 ml	1,25 U

Erityiset varotoimet hävittämiselle

Injektioliuokset joita on säilytetty yli 24 tuntia ja käyttämätön injektioliuos on hävitettävä.

Turvallisen hävittämisen varmistamiseksi käyttämättömiin injektiopulloihin tulee lisätä hieman vettä ja steriloida ne sitten korkeassa paineessa (autoklaavissa). Kaikki käyttämättömät injektiopullot, ruiskut ja roiskeet jne. pitää steriloida korkeassa paineessa ja kaikki jäljelle jäänyt Xeomin on inaktivoitava laimennetulla natriumhydroksidiliuoksella (0,1 N NaOH).