

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

XEOMIN 50 yksikköä injektiokuiva-aine, liuosta varten
XEOMIN 100 yksikköä injektiokuiva-aine, liuosta varten
XEOMIN 200 yksikköä injektiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

XEOMIN 50 yksikköä injektiokuiva-aine, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 50 yksikköä *Clostridium botulinum* A-tyypin neurotoksiinia (150 kD), joka ei sisällä kompleksoivia proteiineja*.

XEOMIN 100 yksikköä injektiokuiva-aine, liuosta varten

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

XEOMIN 200 yksikköä injektiokuiva-aine, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 200 yksikköä *Clostridium botulinum* A-tyypin neurotoksiinia (150 kD), joka ei sisällä kompleksoivia proteiineja*.

* *Clostridium botulinum* A-tyypin neurotoksiinia, puhdistettu *Clostridium Botulinum* -viljelmästä (Hallin kanta)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten

Valkoinen jauhe

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

XEOMIN on tarkoitettu aikuisille oireenmukaiseen hoitoon seuraavissa tapauksissa:

- blefarospasmi ja hemifasiaalispasmi
- servikaalinen dystonia eli spastinen tortikollis
- yläraajan jäykkyys
- neurologisista sairauksista johtuva krooninen sialorrea.

XEOMIN on tarkoitettu ≥ 12 kg painaville 2–17-vuotiaille lapsille ja nuorille oireenmukaiseen hoitoon seuraavassa tapauksessa:

- neurologisista/hermoston kehitykseen liittyvistä sairauksista johtuva krooninen sialorrea.

4.2 Annostus ja antotapa

Koska biologisen aktiivisuuden määrittämisessä on yksikköeroja, XEOMIN-valmisteen yksiköihin perustuvat suositusannokset eivät ole keskenään vaihdettavissa muiden A-tyypin botuliinitoksiinia sisältävien valmisteiden annosten kanssa.

Ks. kohdasta 5.1 yksityiskohtaiset tiedot kliinisistä tutkimuksista, joissa verrattiin XEOMIN-valmistetta ja tavanomaista A-tyypin botuliinitoksiinikompleksia (900 kD).

XEOMIN-valmistetta saavat antaa vain asianmukaisen pätevyyden saaneet lääkärit, joilla on kokemusta

tällaisesta hoidosta ja vaadittavien välineiden käytöstä.

Lääkäri päättää kunkin potilaan osalta sopivasta annoksesta, antotiheydestä ja injektiokohtien määrän. Annoksen suuruus pitää määrittää titraamalla.

Suosittelua XEOMIN-kerta-annosta ei saa ylittää.

Annostus

Blefarospasmi (luomikouristus) ja hemifasiaalispasmi

Suosittelava alkuannos on 1,25–2,5 yksikköä per injektio kohta. Alkuannos ei saa olla yli 25 yksikköä silmää kohti. Kokonaisannos ei saa ylittää yhdellä hoitokerralla 50 yksikköä silmää kohden. Hoitoa ei yleensä saa uusua useammin kuin joka 12. viikko. Hoitokertojen väli pitää määrittää yksilöllisesti potilaan todellisen kliinisen tarpeen mukaan.

Vaikutus alkaa näkyä neljän vuorokauden kuluessa (mediaaniaika) injektion annosta. XEOMIN-käsittelyn vaikutus kestää yleensä noin 3–5 kuukautta. Se voi kuitenkin kestää huomattavasti pidemmän tai lyhyemmän ajan.

Hoitoa toistettaessa annos voidaan suurentaa enintään kaksinkertaiseksi, jos ensimmäisen hoidon vaste on riittämätön. On kuitenkin ilmeistä, että yli 5,0 yksikön suuruisen annoksen injisoiminen kuhunkin kohtaan ei lisää vaikutusta.

Potilaan hemifasiaalispasmi pitää hoitaa samalla tavoin kuin toispuolinen blefarospasmi hoidetaan.

Spastinen tortikollis

Kun spastista tortikollista hoidetaan XEOMIN-valmisteella, annostuksen pitää olla yksilöllinen ja perustua potilaan pään ja kaulan asentoon, mahdollisen kivun sijaintiin, lihashypertrofiaan, potilaan painoon ja hoitovasteeseen.

Ensimmäisellä hoitokerralla saa injisoida enintään 200 yksikköä, ja annosta säädetään seuraavilla hoitokerroilla vasteen mukaan. Kokonaisannos ei saa millään hoitokerralla ylittää 300 yksikköä. Yhteenkään injektion antokohtaan ei saa antaa yli 50 yksikköä.

Vaikutus alkaa ilmetä seitsemän vuorokauden kuluessa (mediaani) injektion annosta. XEOMIN-käsittelyn vaikutus kestää yleensä noin 3–4 kuukautta, mutta vaikutus voi kuitenkin kestää myös huomattavasti pidempään tai olla lyhyempi. Hoitokertojen väliksi ei suositella alle 10 viikkoa. Hoitokertojen väli pitää määrittää yksilöllisesti potilaan todellisen kliinisen tarpeen mukaan.

Käsivarsien jäykkyys

Tarkka annos ja injektointikohtien määrä on sopeutettava lihasten kokoon, määrään ja sijaintiin sekä spastisuuden vakavuusasteeseen sekä mahdolliseen paikalliseen lihasheikkouteen.

Hoitoon suositellut annokset lihasta kohti:

Kliininen tila <i>Lihäs</i>	Yksikköä (vaihteluväli)	Injektiokohtien määrä lihasta kohti
Ranteen fleksio		
<i>Flexor carpi radialis</i>	25–100	1–2
<i>Flexor carpi ulnaris</i>	20–100	1–2
Nyrkkiin puristunut käsi		

<i>Flexor digitorum superficialis</i>	25–100	2
<i>Flexor digitorum profundus</i>	25–100	2
Kyynärpään fleksio		
<i>Brachioradialis</i>	25–100	1–3
<i>Biceps</i>	50–200	1–4
<i>Brachialis</i>	25–100	1–2
Kyynärvarren pronataatio		
<i>Pronator quadratus</i>	10–50	1
<i>Pronator teres</i>	25–75	1–2
Kämmeneen suuntautunut peukalo		
<i>Flexor pollicis longus</i>	10–50	1
<i>Adductor pollicis</i>	5–30	1
<i>Flexor pollicis brevis/ Opponens pollicis</i>	5–30	1
Olkapään rotaatio/ekstensio/adduktio		
<i>Deltoideus, pars clavicularis</i>	20–150	1–3
<i>Latissimus dorsi</i>	25–150	1–4
<i>Pectoralis major</i>	20–200	1–6
<i>Subscapularis</i>	15–100	1–4
<i>Teres major</i>	20–100	1–2

Kokonaisannos yläraajan jäykkyyden hoitoon saa olla enintään 500 yksikköä hoitokertaa kohti, ja olkapään lihaksiin saa antaa enintään 250 yksikköä.

Potilasraporttien mukaan vaikutus alkoi 4 vuorokauden kuluttua hoidosta. Paras teho lihastonuksen paranemisessa todettiin 4 viikon kuluessa. Hoidon teho kesti yleensä 12 viikkoa, mutta vaikutus voi kuitenkin kestää huomattavasti pidempään tai olla lyhyempi.

Injektioita ei saa yleensä toistaa useammin kuin joka 12. viikko. Hoitokertojen väli pitää määrittää yksilöllisesti potilaan todellisen kliinisen tarpeen mukaan.

Krooninen sialorrea (aikuisilla)

Injektioon käytetään käyttökuntoon saatettua injektionestettä, jonka pitoisuus on 5 yksikköä/0,1 ml.

XEOMIN injisoidaan kummankin puolen korvasylkirauhasiin ja leuanalussylkirauhasiin (yhteensä neljä injektioa yhdellä hoitokerralla). Annos jaetaan korvasylkirauhasten ja leuanalussylkirauhasten kesken suhteessa 3:2 seuraavasti:

Rauhaset	Yksiköt	Tilavuus
Korvasylkirauhaset	30/puoli	0,6 ml / injektio
Leuanalussylkirauhaset	20/puoli	0,4 ml / injektio

Injektiokohdan on oltava lähellä rauhasen keskikohtaa.

Suosittelun annos hoitokertaa kohden on 100 yksikköä. Enimmäisannosta ei saa ylittää.

Hoitokertojen väli pitää määrittää yksilöllisesti potilaan todellisen kliinisen tarpeen mukaan. Hoidon toistamista alle 16 viikon välein ei suositella.

Krooninen sialorrea (lapsilla/nuorilla)

Käyttökuntoon saatettu liuos, jonka pitoisuus on 2,5 yksikköä/0,1 ml.

XEOMIN injisoidaan kummankin puolen korvasylkirauhasiin ja leuanalussylkirauhasiin (yhteensä neljä

injektiota yhdellä hoitokerralla). Painonmukainen annos jaetaan korvasylkirauhasten ja leuanalusylikirauhasten kesken suhteessa 3:2 seuraavassa taulukossa esitetyllä tavalla.

Annostuksesta ei voida antaa suosituksia alle 12 kg:aa painaville lapsille.

Paino	Korvasylkirauhane n, kumpikin puoli		Leuanalusylikirauhane n, kumpikin puoli		Kokonaisannos, molemmat sylkirauhas et, molemmat puolet
	Annos rauhasta kohti	Tilavuus injektiota kohti	Annos rauhasta kohti	Tilavuus injektiota kohti	
[kg]	[yksikköä]	[ml]	[yksikköä]	[ml]	[yksikköä]
≥ 12 ja < 15	6	0,24	4	0,16	20
≥ 15 ja < 19	9	0,36	6	0,24	30
≥ 19 ja < 23	12	0,48	8	0,32	40
≥ 23 ja < 27	15	0,60	10	0,40	50
≥ 27 ja < 30	18	0,72	12	0,48	60
≥ 30	22,5	0,90	15	0,60	75

Injektiokohdan on oltava lähellä rauhasen keskikohtaa.

Hoitokertojen väli pitää määrittää yksilöllisesti potilaan todellisen kliinisen tarpeen mukaan. Hoidon toistamista alle 16 viikon välein ei suositella.

Kaikki käyttöaiheet

Jos hoitovastetta ei ilmene kuukauden kuluessa ensimmäisestä injektiosta, 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 injektitekniikka, fiksoitunut kontraktuura, liian heikko antagonistilihas, vasta-aineiden mahdollinen muodostuminen
- on harkittava, onko A-tyypin botuliinitoksiinihoito sopiva hoitomuoto kyseiselle potilaalle
- jos haittavaikutuksia ei ole ilmennyt ensimmäisen hoitokerran yhteydessä, voidaan antaa toinen käsittely seuraavilla ehdoilla: 1) annosta säädetään viimeisimmän hoidon epäonnistumista koskevan analyysin perusteella, 2) kohdelihakset paikallistetaan käyttäen injektiota ohjaavaa tekniikkaa, kuten elektromyografiaa, 3) ensimmäisen ja seuraavan hoitokerran suositettua vähimmäishoitoväliä noudatetaan.

Pediatriset potilaat

XEOMIN-valmisteen turvallisuutta ja tehoa muuhun kuin kohdassa 4.1 mainittuun käyttöaiheeseen ei ole selvitetty pediatrisille potilaille. Annostuksesta ei voida antaa suosituksia muuhun käyttöaiheeseen kuin krooniseen sialorreaan ≥ 12 kg painaville 2–17-vuotiaille lapsille ja nuorille .

Pediatristen potilaiden XEOMIN-hoidosta tällä hetkellä saatavissa olevat kliiniset tiedot esitetään kohdassa 5.1.

Antotapa

Kaikki käyttöaiheet

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen XEOMIN pitää käyttää yhdellä antokerralla ja vain yhdelle potilaalle.

XEOMIN-liuos on tarkoitettu annettavaksi lihakseen ja rauhaseen (sylkirauhaseen).

Blefarospasmi ja hemifasiaalispasmi

Käyttövalmis XEOMIN-liuos injisoidaan lihakseen sopivalla steriilillä neulalla (esim. 27–30 G / halkaisija 0,30–0,40 mm, pituus 12,5 mm). EMG-ohjauksen käyttö ei ole välttämätöntä. Suositeltava injektio tilavuus on 0,05–0,1 ml.

XEOMIN injisoidaan 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 haittaavat näkökykyä.

Potilaille, joilla on toispuolinen blefarospasmi, injektioita annetaan vain kyseiseen silmään.

Potilaan hemifasiaalispasmi pitää hoitaa samalla tavoin kuin toispuolinen blefarospasmi hoidetaan.

Kliinisistä XEOMIN-tutkimuksista ei ole kokemusta kasvojen alaosaan annetuista injektioista. Injektiota ei pidä antaa kasvojen alaosan lihaksiin, koska siihen liittyy merkittävä paikallisen heikkouden riski. Kirjallisuudessa paikallista heikkoutta on raportoitu potilaille hemifasiaalispasmin hoitoon tälle alueelle annettujen botuliinitoksiini-injektioiden jälkeen.

Spastinen tortikollis

Injektiot annetaan sopivalla steriilillä neulalla pintalihaksiin (esim. 25–30 G / halkaisija 0,30–0,50 mm, pituus 37 mm) ja syvempiin lihaksiin (esim. 22 G / halkaisija 0,70 mm, pituus 75 mm). Suositeltava injektio tilavuus on 0,1–0,5 ml per injektio kohta.

Spastisen tortikolliksen hoidossa XEOMIN-valmistetta injisoidaan 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 tortikolliksen synnyssä ja voi sen vuoksi olla hoidon tarpeessa. Jos yksittäisten lihasten tunnistaminen on vaikeaa, injektiot pitää antaa esim. EMG- tai ultraääniohjauksessa. Lihasmassa ja hypertrofian tai atrofian aste on otettava huomioon sopivaa annosta määritettäessä.

Useisiin kohtiin annetut XEOMIN-injektiot kattavat dystonisen lihaksen hermotusalueet tasaisemmin, mikä on erityisen edullista suurissa lihaksissa. Optimaalisin injektioiden määrä riippuu kohteena (denervaatio) olevan lihaksen koosta.

Sternocleidomastoideus-lihaksia ei saa injisoida bilateraalisesti, sillä haittavaikutusten riski kasvaa (erityisesti nielemisvaikeudet), jos injektio annetaan molempiin kaulan lihaksiin tai lihakseen annettavat annokset ovat suurempia kuin 100 yksikköä.

Käsivarsien jäykkyys

Käyttökuntoon saatettu XEOMIN-liuos injisoidaan sopivalla steriilillä neulalla (esim. 26 G / läpimitta 0,45 mm ja pituus 37 mm injektioitaessa pintalihaksiin). Syvempiin lihaksiin käytetään pidempää neulaa (esim. 22 G / läpimitta 0,7 mm ja pituus 75 mm).

Injektiota ohjaavan tekniikan, kuten elektromyografian tai ultraäänen, käyttöä suositellaan kohdelihasten paikallistamiseen, jos yksittäisten lihasten tunnistaminen on vaikeaa. Monen injektiointikohdan käyttäminen mahdollistaa sen, että XEOMIN pääsee tasaisemmin kosketuksiin hermotusalueen kanssa. Monen injektiointikohdan käyttämisestä on hyötyä etenkin suurempien lihasten yhteydessä.

Krooninen sialorrea (aikuisilla/lapsilla/nuorilla)

Käyttövalmis XEOMIN-liuos injisoidaan rauhaseen sopivalla steriilillä neulalla (esim. 27–30 G / halkaisija 0,30–0,40 mm, pituus 12,5 mm).

Aikuisille sylkirauhasten paikallistamiseen voidaan käyttää anatomisia maamerkkejä tai ultraääniohjausta, joskin ultraääniohjaus on suositeltavampi, koska hoitotulos voi siten olla parempi (ks. kohta 5.1). Lasten ja nuorten hoitoon on käytettävä ultraääniohjausta. Lapsille ja nuorille voidaan ennen injektiota antaa paikallispuudutus (kuten puudutusvoide), sedaatio tai sekä puudutus että sedaatio huolellisen hyötyhaitta-arvioinnin jälkeen ja paikallista käytäntöä noudattaen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Lihastoimintaan vaikuttava yleistynyt sairaus (esim. myasthenia gravis, Lambert-Eatonin oireyhtymä).
- Infektio tai tulehdus suunnitellussa injektiokohdassa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yleistä:

Lääkärin on ennen XEOMIN-valmisteiden pistämistä tutkittava potilaan anatomia ja aiemmista kirurgisista toimenpiteistä anatomiaan mahdollisesti aiheutuneet muutokset.

XEOMIN-valmisteiden antamista verisuoneen on varottava tarkoin.

XEOMIN-valmisteiden käytössä pitää olla varovainen:

- jos esiintyy millaisia verenvuotohäiriöitä tahansa
- potilailla, jotka saavat antikoagulanttihoitoa tai muita aineita, joilla saattaa olla antikoagulanttivaikutus.

A-tyypin botuliinitoksiinin kliiniset vaikutukset saattavat joko voimistua tai heiketä toistuvien injektioiden seurauksena. Mahdollisia syitä kliinisen tehon muutoksiin voivat olla liuoksen käyttökuntoon saattamisessa käytettyjen menetelmien erot, erot hoitoväliden pituudessa; injektiokohdat tai toksiinin tehon vähäiset vaihtelut käytetystä biologisen testauksen menetelmästä riippuen tai vasteen sekundaarisesta puuttumisesta hoidon aikana.

Paikallinen ja kauas antopaikasta levinnyt toksinivaikutus

Väärin kohdistetusta A-tyypin botuliinitoksiini-injektiosta aiheutuvana haittavaikutuksena saattaa esiintyä läheisten lihasryhmien tilapäinen paralyysi. Suuret annokset saattavat aiheuttaa kaukana injektion antopaikasta sijaitsevien lihasten paralyysin.

Haittavaikutuksia, jotka saattavat liittyä A-tyypin botuliinitoksiinin leviämiseen kauas antopaikasta, on raportoitu (ks. kohta 4.8). Osa näistä voi olla hengenvaarallisia ja joissakin tapauksissa näiden on raportoitu johtaneen kuolemaan, jolloin osaan tapauksista liittyi nielemishäiriöitä, keuhkokuumetta ja/tai huomattavaa heikkokuntoisuutta.

Hoitoannoksia saavilla potilailla voi ilmetä liiallista lihasheikkoutta. Potilaita ja heidän omaishoitajiaan on neuvottava, että jos potilaalle ilmaantuu nielemis-, puhe- tai hengityshäiriöitä, on hakeuduttava heti lääkärinhoitoon.

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

Aiemmat neuromuskulaariset sairaudet

Liiallisen lihasheikkouden riski saattaa olla suurempi potilailla, joilla on jokin neuromuskulaarinen perussairaus, etenkin annettaessa valmistetta lihakseen. A-tyyppin botuliinitoksiinivalmistetta tulee käyttää näillä potilailla erikoislääkärin valvonnassa ja vain tilanteissa, joissa hoidon hyötyjen katsotaan olevan sen riskejä suuremmat.

Jos potilaalla on aiemmin esiintynyt aspiraatiota tai nielemisvaikeuksia, hoidon yhteydessä on yleisesti noudatettava varovaisuutta. Äärimmäistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa näitä potilaita servikaalisen dystonian vuoksi.

XEOMIN-valmisteen käytössä on oltava varovainen:

- potilailla, joilla on amyotrofinen lateraaliskleroosi
- potilailla, joilla on muita sairauksia, jotka aiheuttavat perifeerisiä neuromuskulaarisia toimintahäiriöitä
- jos kohdelihaksissa on huomattavaa heikkoutta tai surkastumista.

Yliherkkyysoireet

A-tyyppin botuliinitoksiinivalmisteiden käytön yhteydessä on raportoitu yliherkkyysoireita. Jos potilaalle ilmaantuu vakava (esim. anafylaktinen reaktio) ja/tai välitön yliherkkyysoire, hänelle on aloitettava tarkoituksenmukainen hoito.

Vasta-aineiden muodostuminen

Annosten antaminen liian tihein väliajoin saattaa lisätä vasta-aineiden muodostumisen riskiä. Vasta-aineiden muodostuminen voi aiheuttaa hoidon epäonnistumisen (ks. kohta 4.2).

Vasta-aineiden muodostumisen todennäköisyyttä voidaan minimoida injisoimalla pienin tehokas annos ja pitämällä injektioiden välillä pisin kliinisesti tarkoituksenmukainen antoväli.

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla, joilla oli muita samanaikaisesti esiintyviä häiriöitä tai sairauksia, pääasiassa CP-vamma, on spontaaniraportoinnissa raportoitu muita A-tyyppin botuliinitoksiinivalmisteita koskien hyvin harvoin toksiinin mahdollista leviämistä kauas antopaikasta. Annettu annos on tällaisissa tapauksissa ollut yleensä näiden valmisteiden suositeltua annosta suurempi.

Spontaaniraporteissa koskien lapsia, joilla oli vaikea CP-vamma ja joita oli hoidettu botuliinitoksiinivalmisteilla, mukaan lukien lääkkeen myyntiluvasta poikkeava käyttö (esim. niskan alue), raportoidut kuolemantapaukset, joihin on toisinaan liittynyt aspiraatiokeuhkokuume, ovat olleet harvinaisia. Riskin katsotaan olevan erityisen suuri, jos pediatrisen potilaan perusterveydentila on huono tai jos potilaan neurologinen toimintakyky on heikentynyt merkittävästi, jos potilaalla on nielemisvaikeuksia tai jos potilaalla on äskettäin ollut aspiraatiokeuhkokuume tai keuhkosairaus.

Käyttöaihekohtaiset varoitukset

Blefarospasmi ja hemifasiaalispasmi

Injektion antamista yläluomen kohottajalihaksen (m. levator palpebrae superioris) lähelle tulee välttää ptoosin välttämiseksi. Kaksoiskuvia voi ilmetä, jos A-tyyppin botuliinitoksiinia pääsee leviämään alempaan vinoon silmälihaksen (m. obliquus oculi inferior). Tämä haittavaikutus voitaneen välttää, jos vältetään injektioiden antoa alaluomen mediaaliosaan.

A-tyyppin botuliinitoksiinin antikolinergisen vaikutuksen takia XEOMIN-valmistete on määrättävä varoen potilaille, joille saattaa kehittyä ahdaskulmaglaukooma.

Luomenreunan uloskäntymisen estämiseksi ei injektioita 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 kehälihaksen (orbicularis oculi) on injisoitu

XEOMIN-valmistetta, voi aiheuttaa sarveiskalvon kuivumista, sarveiskalvon päällyskerroksen pitkäaikaisen vaurion ja haavautumisen varsinkin potilailla, joilla on aivohermojen (kasvohermo) häiriöitä. Sarveiskalvon tuntoa on testattava potilailla, joille on aikaisemmin tehty silmäleikkauksia.

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

Spastinen tortikollis

XEOMIN-valmisteen injisoinnissa herkille alueille, kuten kaulavaltimon, keuhkon kärkien ja ruokatorven läheisyyteen, on oltava varovainen.

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

Potilasta tulisi informoida, että spastisen tortikolliksen 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). Nielemisvaikeuksia voitaneen vähentää, jos sternocleidomastoideukseen injisoitu annos on vähemmän kuin 100 yksikköä. Nielemisvaikeuksien riski on suurempi potilailla, joiden kaulalihakset ovat pienemmät tai joille joudutaan antamaan injektio kumpaankin sternocleidomastoideus-lihakseen. Nielemisvaikeudet johtuvat XEOMIN-valmisteen farmakologisen vaikutuksen leviämisestä ruokatorven lihaksiin.

Käsivarsien jäykkyys

XEOMIN-valmisteen injisoinnissa herkille alueille, kuten kaulavaltimon, keuhkon kärkien ja ruokatorven läheisyyteen, on oltava varovainen.

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

Fokaalisen spastisuuden hoidossa XEOMIN-valmistetta on tutkittu vain tavanomaisten hoito-ohjelmien yhteydessä eikä sen ole tarkoitus korvata näitä hoitomuotoja. On epätodennäköistä, että XEOMIN parantaisi liikkuvuutta tehokkaasti nivelissä, joissa on pysyvä lihaskontraktuura.

Kouristuskohtausten ilmaantumista tai uusiutumista on ilmoitettu tavallisesti potilailla, joilla on taipumus tällaisiin haittoihin. Näiden haittojen yhteyttä botuliinitoksiini-injektioihin ei ole varmistettu.

Krooninen sialorrea (aikuisilla/lapsilla/nuorilla)

Lääkityksen (esimerkiksi aripipratsolin, klotsapiinin, pyridostigmiinin) aiheuttaman sialorran yhteydessä harkitaan ensimmäiseksi sialorreaa aiheuttavan lääkityksen vaihtamista, annoksen pienentämistä tai jopa lääkityksen lopettamista ennen XEOMIN-valmisteen käyttöä sialorran hoitoon.

XEOMIN-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lääkityksen aiheuttaman sialorran hoidossa ei ole tutkittu.

Jos XEOMIN-valmisteen käytön yhteydessä ilmenee suun kuivumista, on harkittava annoksen pienentämistä.

Hoidon alussa suositellaan hammastarkastusta. Hammaslääkärille on kerrottava XEOMIN-valmisteen käytöstä sialorran hoitoon, jotta hän voi päättää asianmukaisista toimista kariksen ehkäisemiseksi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Aminoglykosidiantibiootit tai muut lääkevalmisteet, jotka vaikuttavat neurotransmissioon hermo-lihasliitoksessa, esim. tubokurariinin kaltaiset lihasrelaksantit, voivat teoriassa voimistaa A-tyypin botuliinitoksiinin vaikutuksia.

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

Lisäksi käytettäessä valmistetta kroonisen sialorreaan hoitoon pään ja kaulan (sylkirauhaset mukaan lukien) sädehoito ja/tai samanaikainen hoito antikolinergisillä aineilla (esim. atropiinilla, glykopyrrooniumilla, skopolamiinilla) saattaa voimistaa toksiinin vaikutusta. XEOMIN-valmisteen käyttö sialorreaan hoitoon sädehoidon aikana ei ole suositeltavaa.

4-aminokinioliinit voivat heikentää XEOMIN-valmisteen tehoa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittäviä tietoja A-tyypin botuliinitoksiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Sen vuoksi XEOMIN-valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä tai jos mahdollinen hyöty ei ole suurempi kuin riski.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö A-tyypin botuliinitoksiini rintamaitoon. Sen vuoksi XEOMIN-valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

A-tyypin botuliinitoksiinin käytöstä ei ole kliinisiä tietoja. Kaniineilla ei havaittu haitallisia vaikutuksia urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

XEOMIN-valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilasta on neuvottava, että jos hänellä on voimattomuutta, lihasheikkoutta, huimausta, näköhäiriöitä tai riippuluomet, hänen on vältettävä ajamista tai ryhtymästä muuhun mahdolliseen toimintaan, josta voi aiheutua vaaraa.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset havaitaan tavallisesti käsittelyn jälkeisen viikon aikana, ja ne ovat luonteeltaan tilapäisiä. Haittavaikutukset saattavat liittyä vaikuttavaan aineeseen, injektion antamiseen tai kumpaankin.

Käyttöaiheesta riippumattomat haittavaikutukset

Antoon liittyvät haittavaikutukset

Injektion yhteydessä voi esiintyä paikallista kipua, tulehdusta, tuntoharhoja, hypestesiasia, aristusta, turvotusta, edeemaa, punoitusta, kutinaa, paikallisia infektioita, verenpurkaumia, verenvuotoa ja/tai mustelmia.

Neulan aiheuttama kipu ja/tai ahdistus voi johtaa vasovagaalisiin reaktioihin, mukaan lukien ohimenevä oireinen hypotonia, pahoinvointi, tinnitus ja pyörtyminen.

A-tyypin botuliinitoksiinin lääkeryhmään liittyvät haittavaikutukset

Paikallinen lihasheikkous on yksi A-tyypin botuliinitoksiinin odotettavissa oleva farmakologinen vaikutus.

Toksiinin leviäminen

Kauas antopaikasta levinneeseen toksisiin liittyviä haittavaikutuksia, joissa oireet vastaavat A-tyypin botuliinitoksiinin vaikutuksia (liiallista lihasheikkoutta, nielemisvaikeuksia ja aspiraatiokeuhkokuumetta, joka on joissakin tapauksissa johtanut potilaan kuolemaan) on raportoitu hyvin harvoin (ks. kohta 4.4).

Yliherkkyysoireet

Vakavia ja/tai välittömiä yliherkkyysoireita, kuten anafylaksiaa, seerumitautia, urtikariaa, pehmytkudosturvotusta ja hengenahdistusta, on raportoitu harvoin. Osa näistä reaktioista on ilmoitettu joko yksinään annetun tavanomaista A-tyypin botuliinitoksiinikompleksia sisältävän valmisteen jälkeen tai käytettynä yhdessä muiden lääkeaineiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan samankaltaisia reaktioita.

Klinisessä käytössä todetut haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu XEOMIN-hoidon yhteydessä. Haittavaikutusten yleisyys on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Blefarospasmi

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Yleisyys
Hermosto	Päänsärky, kasvohalvaus	Melko harvinainen
Silmät	Silmäluomien ptoosi	Hyvin yleinen
	Silmien kuivuminen, näön sumeneminen, näkökyvyn heikentyminen	Yleinen
	Kahtena näkeminen, lisääntynyt kyynelvuoto	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Suun kuivuminen	Yleinen
	Nielemisvaikeudet	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihashheikkous	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan kipu	Yleinen
	Väsymys	Melko harvinainen

Hemifasiaalispasmi

Hemifasiaalispasmin yhteydessä esiintyvät haittavaikutukset ovat oletettavasti samankaltaisia kuin blefarospasmin yhteydessä.

Spastinen tortikollis

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Yleisyys
Infektiot	Ylempien hengitysteiden infektio	Yleinen
Hermosto	Päänsärky, presynkopee, huimaus	Yleinen

	Puheen häiriöt	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Dysfonia, hengenahdistus	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Nielemisvaikeudet	Hyvin yleinen
	Suun kuivuminen, pahoinvointi	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudος	Liikahikoilu	Yleinen
	Ihottuma	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Niskakipu, lihasheikkous, lihaskipu, lihasspasmit, muskuloskeletaalin jäykkyys	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan kipu, voimattomuus	Yleinen

Spastisen tortikolliksen hoito voi aiheuttaa eriasteisia nielemisvaikeuksia, mikä voi aiheuttaa aspiraation riskin, joka saattaa vaatia hoitotoimenpiteitä. Nielemisvaikeudet voivat kestää kahdesta kolmeen viikkoon injektion jälkeen, mutta yhdessä tapauksessa nielemisvaikeuksien on raportoitu kestäneen viisi kuukautta.

Käsivarsien jäykkyys

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Yleisyys
Hermosto	Päänsärky, hypestesia	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Suun kuivuminen	Yleinen
	Dysfagia, pahoinvointi	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihashheikkous, raajakipu, lihaskipu	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus	Melko harvinainen
	Injektiokohdan kipu	Tuntematon

Krooninen sialorrea (aikuisilla)

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Yleisyys
Hermosto	Parestesiat	Yleinen
	Puheen häiriöt	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Suun kuivuminen, dysfagia	Yleinen
	Syljen muutokset (sakeutuminen), dysgeusia	Melko harvinainen

Joissakin tapauksissa on ilmoitettu pitkäaikaista (> 110 vuorokautta), vaikea-asteista suun kuivumista, mistä voi aiheutua lisäkomplikaatioita, kuten ientulehdusta, dysfagiaa ja kariesta.

Krooninen sialorrea (lapsilla/nuorilla)

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Yleisyys
Ruoansulatuselimistö	Dysfagia	Melko harvinainen
	Syljen muutokset (sakeutuminen), suun	Tuntematon

	kuivuminen, suukipu, karies	
--	-----------------------------	--

Markkinoille tulon jälkeinen käyttökokemus

Seuraavia käyttöaiheesta riippumattomia haittavaikutuksia, joiden esiintyvyys on tuntematon, on raportoitu XEOMIN-hoidon yhteydessä valmisteen markkinoille tulon jälkeen:

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireet, kuten turvotus, edeema (myös kaukana injektio kohdasta), punoitus, kutina, ihottuma (paikallinen ja yleistynyt) ja hengästyneisyys
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihasten surkastuminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Flunssan kaltaiset oireet

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Katso kohdasta 4.4. tiedot paikalliseen ja kauan antopaikasta levinneeseen toksisiin vaikutukseen liittyvistä riskeistä.

Yliannostuksen oireet

A-tyyppin botuliinitoksiinin suuret annokset voivat aiheuttaa huomattavan neuromuskulaarisen paralyysin ja monenlaisia siihen liittyviä oireita etäällä injektion antokohdasta. Oireita voivat olla yleinen heikotus, ptoosi, kaksoiskuvat, hengitysvaikeudet, puhevaikeudet, hengitysilihasten halvaus tai nielemisvaikeudet, jotka voivat johtaa aspiraatiokeuhkokuumeeseen.

Toimenpiteet yliannostustapauksissa

Yliannostuksen yhteydessä potilaan on oltava lääkärin seurannassa liiallisen lihasheikkouden tai lihasten paralyysin oireiden havaitsemiseksi. Oireenmukainen hoito saattaa olla tarpeen. Jos hengitysilihakset halvaantuvat, hengityksen tukeminen saattaa olla tarpeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

A-tyyppin botuliinitoksiini salpaa kolinergisen neurotransmission hermo-lihasliitoksessa estämällä asetyylikoliinin vapautumista. Hermo-lihasliitoksen hermopäätteet eivät enää reagoi hermoimpulsseihin, ja neurotransmitterin erityksessä päätelevyissä estyy (kemiallinen denervaatio). Impulsien transmissio palautuu ennalleen uusien hermopäätteiden muodostumisen myötä ja niiden kytkeytyessä

uudelleen motorisiin päätelevyihin.

Vaikutusmekanismi

A-tyyppin botuliinitoksiinin vaikutusmekanismia kolinergisissä hermopäätteissä voidaan kuvata nelivaiheisesti etenevänä prosessina:

- sitoutuminen: A-tyyppin botuliinitoksiinin raskas ketju sitoutuu poikkeuksellisen selektiivisesti ja suurella affiniteetilla reseptoreihin, joita esiintyy vain kolinergisissä päätteissä.
- soluun siirtyminen: hermopäätteen kalvo supistuu ja toksiini imeytyy hermopäätteeseen (endosytoosi).
- translokaatio: neurotoksiinin raskaan ketjun aminopäätsegmentti muodostaa huokoisen vesikkelin kalvoon, disulfididisidos hajoaa ja neurotoksiinin kevyt ketju siirtyy huokosen kautta sytosoliin.
- vaikutus: kun kevyt ketju on vapautunut, se pilkkoo erittäin spesifisesti kohdeproteiinin (SNAP 25), joka on välttämätön asetyylikoliinin vapautumiselle.

Päätelevyjen toiminnan/ärsykkeiden välittymisen täydellinen palautuminen tapahtuu tavallisesti 3–4 kuukauden kuluessa lihakseen annetun injektiojälkeen, kun hermopäätteet versovat ja kytkeytyvät uudelleen motorisiin päätelevyihin.

Tulokset kliinisistä tutkimuksista

XEOMIN-valmisteen hoidollinen ekvivalenssi A-tyyppin botuliinitoksiinikompleksia (onabotulinumtoksiini A, 900 kD) sisältävään vertailuvalmisteeseen, Botoxiin, nähdessä osoitettiin kahdessa vertailevassa vaiheessa III kerta-annostutkimuksessa; yhdessä tutkimuksessa, jossa potilailla oli blefarospasmi (tutkimus MRZ 60201-0003, n = 300), ja toisessa tutkimuksessa, jossa potilailla oli servikaalinen dystonia (tutkimus MRZ 60201-0013, n = 463). Tutkimustulokset viittaavat myös siihen, että XEOMIN-valmisteen ja tämän vertailuvalmisteen teho ja turvallisuusprofiili ovat samankaltaiset potilailla, joilla on blefarospasmi tai servikaalinen dystonia, kun annos muunnetaan suhteessa 1:1 (ks. kohta 4.2).

Blefarospasmi

XEOMIN-valmistetta on tutkittu vaiheen III satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa yhteensä 109 blefarospasmiopotilaalla. Potilailla oli hyvänlaatuisen essentiaalisen blefarospasmin diagnoosi, ja lähtötilanteen Jankovic Rating Scale (JRS) -pisteytyksen sairauden vaikeusastetta kuvaavan osion pisteet olivat ≥ 2 , ja he olivat saaneet vakaan tyydyttävän hoitovasteen aiemmin annettuun vertailuvalmisteeseen (onabotulinumtoksiini A).

Potilaat satunnaistettiin (2:1) saamaan XEOMIN-kerta-annoksen (n = 75) tai lumelääkettä (n = 34) annoksen, joka oli samankaltainen (+/- 10 %) kuin kahdella viimeisimmällä Botox-injektiohoidon antokerralla ennen heidän tutkimukseen mukaansa tuloaan. Suurin tässä tutkimuksessa sallittu annos oli 50 yksikköä silmää kohden, ja keskimääräinen XEOMIN-annos oli 32 yksikköä silmää kohden.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli JRS-pisteytyksen sairauden vaikeusastetta kuvaavan osion muutos hoitoaikeeseen mukaisessa (intent-to-treat, ITT) potilasjoukossa lähtötilanteesta viikkoon 6 injektioantamisen jälkeen. Potilaiden puuttuvat arvot korvattiin potilaan viimeisimmällä arvolla (last observation carried forward). Hoitoaikeeseen mukaisen potilasjoukon JRS-pisteytyksen sairauden vaikeusastetta kuvaavan osion pisteiden muutos XEOMIN-ryhmän ja lumeryhmän välillä lähtötilanteesta viikkoon 6 oli -1,0 (95 %:n luottamusväli -1,4; -0,5) pistettä, joka oli tilastollisesti merkitsevä (p < 0,001).

Potilaiden oli mahdollista jatkaa tutkimuksen jatko-osassa, jos uusi injektio oli tarpeen. Potilaat saivat enimmillään viisi XEOMIN-injektiota, ja lyhyin kahden injektio välisen aika oli vähintään kuusi viikkoa (tutkimuksen kokonaiskesto 48–69 viikkoa, ja maksimiannos 50 yksikköä silmää kohden). XEOMIN-hoitoa saaneilla tutkittavilla injektioiden välinen aika (mediaani) oli koko tutkimuksen ajan 10,14 (1. väli) – 12,00 viikkoa (2.–5. väli).

Toisen kaksoissokkoutetun, lumekontrolloidun vaiheen III kliinisen tutkimuksen avoimessa jatkovaiheessa selvitettiin XEOMIN-valmisteen tehoa yhteensä 61 potilaalla. Potilailla oli hyvänlaatuisen essentiaalisen blefarospasmin diagnoosi, ja lähtötilanteen Jankovic Rating Scale (JRS) -pisteytyksen sairauden vaikeusastetta kuvaavan osion pisteet olivat ≥ 2 . Potilaat eivät olleet aiemmin saaneet botuliinitoksiinihoitoa eli he eivät olleet saaneet botuliinitoksiinia blefarospasmin hoitoon vähintään

12 kuukauteen ennen XEOMIN-valmisteen antoa. Potilaat satunnaistettiin tutkimuksen päävaiheessa (6–20 viikkoa) saamaan XEOMIN-valmistetta kerta-annoksena 12,5 yksikköä silmää kohden (n = 22), 25 yksikköä silmää kohden (n = 19) tai lumelääkettä (n = 20). Uuden injektion tarvitsevilla potilailla oli mahdollisuus jatkaa mukana tutkimuksessa sen jatkovaiheessa ja saada vielä yksi XEOMIN-injektio. Tutkimuksen päävaiheessa hoitokertojen välisen ajan mediaani oli lumelääkeryhmässä 6 viikkoa, 12,5 yksikköä silmää kohden saaneessa ryhmässä 11 viikkoa ja 25 yksikköä silmää kohden saaneessa ryhmässä 20 viikkoa. JRS-pisteytyksen sairauden vaikeusastetta kuvaavan osion pisteiden muutoksesta lähtötilanteesta viikkoon 6 tehtiin kovarianssianalyysi (ANCOVA). Tässä analyysissä pienimmän neliösumman keskiarvon ero lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusväli) oli 25 yksikköä XEOMIN-valmistetta silmää kohden saaneessa ryhmässä -1,2 (-1,9; -0,6), joka oli tilastollisesti merkitsevä, kun taas 12,5 yksikköä XEOMIN-valmistetta saaneessa ryhmässä vastaava ero lumelääkkeeseen verrattuna oli -0,5 (-1,1; 0,2), joka ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Potilaat saivat tutkimuksen jatkovaiheen aikana XEOMIN-injektion (n = 39) annostuksella, jonka keskiarvo oli lähes 25 yksikköä (vaihteluväli: 15–30 yksikköä) silmää kohden, ja hoitokertojen välisen ajan mediaani oli 19,9 viikkoa.

Spastinen tortikollis

XEOMIN-valmistetta on tutkittu vaiheen III satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, monikeskustutkimuksessa yhteensä 233 servikaalista dystoniaa sairastavalla potilaalla. Potilaiden kliininen diagnoosi oli pääasiassa spastinen tortikollis, ja heidän lähtötilanteen Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) -kokonaispisteensä olivat ≥ 20 . Potilaat satunnaistettiin (1:1:1) saamaan kerta-annoksena 240 yksikköä XEOMIN-valmistetta (n = 81), 120 yksikköä XEOMIN-valmistetta (n = 78) tai lumelääkettä (n = 74). Injektioiden lukumäärän ja antokohdan päätti tutkijalääkäri. Ensisijainen tehon muuttuja oli hoitoaikeiden mukaisen (intent-to-treat, ITT) potilasjoukon TWSTRS-kokonaispisteiden pienimmän neliön keskimuutos lähtötilanteesta viikkoon 4 injektion jälkeen, ja puuttuvat arvot korvattiin potilaan lähtötilanteen arvolla (kattava tilastomalli). TWSTRS-kokonaispisteiden muutos lähtötilanteesta viikkoon 4 oli huomattavasti suurempi XEOMIN-ryhmissä verrattuna muutokseen lumelääkeryhmässä (kaikkien tilastomallien $p < 0,001$). Näillä eroilla oli myös kliinistä merkitystä: esim. -9,0 pistettä verrattaessa 240 yksikköä lumelääkkeeseen ja -7,5 pistettä verrattaessa 120 yksikköä lumelääkkeeseen kattavassa tilastomallissa.

Potilaiden oli mahdollista jatkaa tutkimuksen jatko-osassa, jos uusi injektio oli tarpeen. Potilaat saivat enimmillään viisi XEOMIN-injektiota (120 yksikköä tai 240 yksikköä), ja lyhyin kahden injektion välinen aika oli vähintään kuusi viikkoa (tutkimuksen kokonaiskesto 48–69 viikkoa). XEOMIN-hoitoa saaneiden tutkittavien injektioiden välinen aika (mediaani) oli koko tutkimuksen ajan 10,00 (1. väli) – 13,14 viikkoa (3.–6. väli).

Käsivarsien jäykkyys (aikuisilla)

Pivotaalitutkimuksessa (kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu monikeskustutkimus)

148 aivohalvauksen jälkeisestä yläraajan jäykyydestä kärsivää potilasta satunnaistettiin saamaan XEOMIN-valmistetta (n = 73) tai lumelääkettä (n = 75). Kliinisessä tutkimuksessa keskimääräinen kumulatiivinen annos enintään kuuden hoitokerran jälkeen oli 1333 yksikköä (suurin annos 2395 yksikköä) korkeintaan 89 viikon kuluessa.

Ensisijaisella tehoa kuvanneella muuttujalla mitattuna (ranteen fleksoreiden vaste viikolla 4, kun vasteeksi katsottiin vähintään yhden pykälän paraneminen viisiportaisella Ashworth-asteikolla) vasteen saavuttamisen mahdollisuus oli 3,97 kertaa suurempi XEOMIN-hoitoa saaneilla potilailla (hoitovaste: 68,5 %) kuin lumelääkettä saaneilla (hoitovaste: 37,3 %; 95 %:n luottamusväli: 1,90–8,30; $p < 0,001$, ITT-populaatio).

Vakioannoksella toteutetussa tutkimuksessa ei ollut tarkoitus erotella nais- ja miespotilaita, mutta *post-hoc*-analyysissä hoitovaste oli parempi naisilla (89,3 %) kuin miehillä (55,6 %), ja hoitoryhmien välinen ero oli tilastollisesti merkitsevä vain naisilla. Miespotilaiden hoitovaste Ashworth-asteikolla mitattuna 4 viikon jälkeen oli XEOMIN-hoitoa saaneilla potilailla kuitenkin jatkuvasti suurempi kaikissa hoidetuissa lihasryhmissä lumelääkkeeseen verrattuna. Potilaiden uusintahoitoa koskevien pyyntöjen perusteella tehon

kesto tässä pivotaalitutkimuksessa ja sen jälkeisellä avoimella jatkotutkimusjaksolla oli 14 viikkoa (kvartiilivälit: 13–17 viikkoa), ja useimpien hoitokertojen (95,9 %) jälkeen aika uusintahoitoon oli 12–28 viikkoa.

Hoitovasteessa ei todettu eroja miesten ja naisten välillä pivotaalitutkimuksen avoimessa jatkotutkimuksessa (jossa annostus voitiin määrittää joustavasti), jossa oli mukana 145 potilasta ja hoitokertoja enintään 5. Näin oli myös havainnoitsijan suhteen sokkoutetussa tutkimuksessa (EudraCT-numero 2006-003036-30), jossa arvioitiin kahden eri XEOMIN-laimennoksen tehoa ja turvallisuutta 192 potilaalla, joilla oli eri syistä johtuvaa käsivarren jäykkyyttä.

Toiseen kaksoissokkoutettuun, lumelääkekontrolloituun vaiheen III kliiniseen tutkimukseen osallistui yhteensä 317 aiemmin hoitoa saamatonta, yläraajan jäykkyydestä kärsivää potilasta, joilla aivohalvauksesta oli kulunut vähintään kolme kuukautta. Tutkimuksen päävaiheen aikana annettiin kiinteä kokonaisuus XEOMIN-valmistetta (400 yksikköä) kliinisen kuvan (joko kyynärpään fleksio, ranteen fleksio tai nyrkkiin puristunut käsi) mukaisesti valittuun kohdelihakseen ja muihin jännittyneisiin lihasryhmiin (n=210). Viikolla 4 injektion annon jälkeen nähtiin ensisijaisissa tehoa kuvaavissa muuttujissa tilastollisesti merkitsevä parannus vasteen saaneiden määrässä Ashworth-asteikolla mitattuna tai tilastollisesti merkitsevä muutos lähtötasosta Ashworth-asteikolla mitattuna ja tutkijan arvioimana (Investigator's Global Impression of Change).

296 potilasta sai hoitoa päävaiheen loppuun asti ja osallistui ensimmäiseen avoimen jatkotutkimuksen jaksoon. Jatkotutkimuksessa potilaille annettiin enintään kolme injektiota. Jokainen avoin jatkotutkimusjakso koostui yhdestä hoitokerrasta (kokonaisuus 400 yksikköä XEOMIN-valmistetta, annos jaettiin joustavasti hoidettavien lihasten kesken), minkä jälkeen seurasi 12 viikon mittainen havainnointijakso. Tutkimus kesti kokonaisuudessaan 48 viikkoa.

Olkapään lihasten hoitoa tutkittiin avoimessa vaiheen III tutkimuksessa 155 potilaalla, joilla oli kliinistä hoitoa vaativaa jäykkyyttä sekä ylä- että alaraajoissa. Tutkimusprotokollan mukaisesti yläraajaan sai antaa enintään 600 yksikköä XEOMIN-valmistetta.

Tutkimuksessa todettiin positiivinen yhteys XEOMIN-annoksen suurentamisen ja potilaan tilan kohenemisen välillä Ashworth-asteikolla mitattuna ja muissa tehoa kuvaavissa muuttujissa ilman, että tämä heikensi potilaan turvallisuutta tai XEOMIN-valmisteen siedettävyyttä.

CP-vammasta johtuva ala- ja yläraajojen jäykkyys (lapsilla/nuorilla)

Alaraajojen tutkiminen

Eräiseen kaksoissokkoutettuun, rinnakkaisryhmillä tehtyyn vaiheen III kliiniseen annos-vastetutkimukseen otettiin mukaan 311 lasta ja nuorta (2–17-vuotiaista), joilla oli CP-vammasta johtuvaa toispuolista tai molemminpuolista alaraajojen jäykkyyttä. XEOMIN-valmistetta annettiin alaraajojen jäykkyyden hoitoon kolmessa hoitoryhmässä (4 yksikköä/kg [enintään 100 yksikköä], 12 yksikköä/kg [enintään 300 yksikköä] tai 16 yksikköä/kg [enintään 400 yksikköä]) kahden valitun alaraajojen kliinisen mallin (pystyjalka, polven fleksio, reiden adduktio) hoitoon.

Pientä annosta saaneen ryhmän oli tarkoitus toimia tässä tutkimuksessa vertailuryhmänä. Suuren ja pienen annoksen välisessä vertailussa ei osoitettu tilastollisesti merkitseviä eroja primaarisessa eikä yhteisprimaarisessa tehokkuuden päätetapahtumassa. Plantaarifleksoreissa viikolla 4 injektion jälkeen pienimmän neliosumman keskiarvon muutos lähtötilanteesta (keskivirhe, 95 %:n luottamusväli) oli Ashworth-asteikolla suuren annoksen osalta -0,70 (0,061, 95 %:n luottamusväli: -0,82; -0,58) ja pienen annoksen osalta -0,66 (0,084, 95 %:n luottamusväli: -0,82; -0,50) p-arvon ollessa 0,650. Lihastonuksen väheneminen ei kuvastunut vaikutuksessa toimintakykyyn tai tutkijan arvioon (Investigator's Global Impression of Change). Riittävä XEOMIN-annostusta lasten ja nuorten alaraajojen jäykkyyden hoitoon ei voida määrittellä. Kaksoissokkoutetussa hoidossa ja avoimessa pitkäkestoisessa hoidossa, jossa XEOMIN-valmistetta annettiin neljällä injektiojaksolla, ei havaittu odottamattomia haittavaikutuksia.

Yläraajojen tutkiminen

Toisessa kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä vaiheen III annos-vastetutkimuksessa XEOMIN-hoitoa sai yhteensä 350 lasta ja nuorta (2–17-vuotiasta), joilla oli CP-vammasta johtuvaa yläraajojen tai sekä ylä- että alaraajojen jäykkyyttä. Tutkimuksen päävaiheessa XEOMIN-valmistetta annettiin yläraajojen jäykkyyden hoitoon (kyynärpään fleksio, ranteen fleksio, nyrkkiin puristunut käsi, kyynärvarren pronaatio, kämmeneen suuntautunut peukalo) tai sekä ylä- että alaraajojen jäykkyyden hoitoon (pystyjalka, polven fleksio, reiden adduktio) yhdellä injektiojaksolla kolmessa hoitoryhmässä: 2–5 yksikköä/kg (enintään 50–125 yksikköä), 6–15 yksikköä/kg (enintään 150–375 yksikköä) ja 8–20 yksikköä/kg (enintään 200–500 yksikköä). Potilaiden hoitoa jatkettiin suurimmalla annoksella tutkimuksen avoimessa jatkovaiheessa, jossa hoito annettiin kolmella injektiojaksolla. Kyynärpään fleksiolla tai ranteen fleksiolla havaittiin Ashworth-asteikolla lähtötilanteesta viikkoon 4 injektion jälkeen tilastollisesti merkitsevä ero pienen ja suuren annoksen välillä (-0,22 [95 %:n luottamusväli -0,4; -0,04] p = 0,017). Lihasatonuksen väheneminen ei kuvastunut vaikutuksessa toimintakykyyn tai tutkijan arvioon (Investigator’s Global Impression of Change). Tämän tutkimuksen perusteella ei siten voitu määrittellä riittävää XEOMIN-annostusta pediatristen potilaiden yläraajojen jäykkyyden hoitoon.

Ylä- ja alaraajojen jäykkyyden XEOMIN-hoidossa ei raportoitu odottamattomia turvallisuutta koskevia huolenaiheita, kun hoitoa annettiin enintään neljä injektiojaksoa (14 ± 2 viikkoa kukin).

Krooninen sialorrea (aikuisilla)

Kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa vaiheen III pivotaalitutkimuksessa oli mukana yhteensä 184 potilasta, joilla oli Parkinsonin tautiin, epätyypilliseen parkinsonismiin, aivohalvaukseen tai traumaattiseen aivovaurioon liittyvää, vähintään kolme kuukautta kestänyttä sialorreaa. Tutkimuksen päävaiheen aikana annettiin kiinteä kokonaisannos XEOMIN-valmistetta (100 tai 75 yksikköä) tai lumelääkettä rauhasiin siten, että korvasylkirauhasiin ja leuanalussylikirauhasiin annettujen annosten suhde oli 3:2.

Hoito	Aikapiste	uSFR (g/min)		GICS (pistemäärä)	
		n obs	Pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)	n obs	Pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)
Lumelääke	4. viikko	36	-0,04 (0,033)	36	0,67 (0,186)
100 yksikköä	4. viikko	73	-0,13 (0,026)	74	1,25 (0,144)
100 yksikköä	8. viikko	73	-0,13 (0,026)	74	1,30 (0,148)
100 yksikköä	12. viikko	73	-0,12 (0,026)	74	1,21 (0,152)
100 yksikköä	16. viikko	73	-0,11 (0,027)	74	0,93 (0,152)

uSFR: stimuloimaton syljeneritysnopeus (Unstimulated Salivary Flow Rate); GICS: Global Impression of Change Scale -asteikko
n obs: todettu lukumäärä

GICS-asteikolla (Global Impression of Change Scale) havaittiin 4. viikolla vähintään 1 pisteen paraneminen (ensisijainen päätetapahtuma) 73 %:lla 100 yksikköä XEOMIN-valmistetta saaneista potilaista verrattuna 44 %:iin lumeryhmän potilaista. Kummankin ensisijaisen tehoa kuvaavan muuttujan (stimuloimaton syljeneritysnopeus ja GICS-asteikko 4. viikolla injektion jälkeen) varmistava analyysi osoitti 100 yksikköä hoitoa saaneessa ryhmässä tilastollisesti merkitsevää tilan paranemista lumeryhmään verrattuna. Tehon parametrien paraneminen 8. ja 12. viikolla injektion jälkeen oli osoitettavissa ja säilyi viimeiseen havainnointiajankohtaan saakka, joka oli tutkimuksen päävaiheen 16. viikolla. Muut ensisijaiset tehoa kuvaavat muuttujat osoittivat viikolla 4, että tulokset valmisteen annosta ultraääniohjauksessa ovat paremmat verrattuna anatomisten maamerkkien käyttöön (uSFR:n p-arvo 0,019 vs 0,099 ja GICS:n p-arvo 0,003 vs 0,171).

Päävaiheessa oli mukana 173 hoitoa saanutta potilasta sen päättymiseen saakka, minkä jälkeen potilaat siirtyivät jatkovaiheeseen. Jatkovaihe koostui kolmesta annossokkoutetusta hoitosyklistä, joista jokaisessa oli yksi hoitokerta (XEOMIN-kokonaisannos 100 tai 75 yksikköä samassa suhteessa kuin päävaiheessa) ja joita

seurasi 16 viikon havainnointivaihe. 151 potilasta oli mukana jatkovaiheessa sen päättymiseen saakka. Jatkovaiheen tulokset vahvistivat päävaiheen havainnot ja osoittivat 100 yksikön annoksina annetun XEOMIN-hoidon jatkamisen hyödyt.

Krooninen sialorrea (lapsilla/nuorilla)

Kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa hoidettiin yhteensä 255 lasta ja nuorta (2–17-vuotiasta), joiden paino oli vähintään 12 kg ja joilla oli neurologisiin sairauksiin tai älylliseen kehitysvammaisuuteen liittyvää kroonista sialorreaa. Tutkimuksen päävaiheen aikana 220 potilaalle (6–17-vuotiaalle) annettiin XEOMIN-valmistetta painoluokan mukaan ja korkeintaan 75 yksikköä tai lumelääkettä. Hoito annettiin rauhasiin ultraääniohjauksessa siten, että korvasylikirauhasiin ja leuanalussylikirauhasiin annettujen annosten suhde oli vastaavasti 3:2.

Hoito	Aikapiste	uSFR (g/min)		GICS (pistemäärä)	
		n obs	Pienimmän neliösomman keskiarvo (keskivirhe)	n obs	Pienimmän neliösomman keskiarvo (keskivirhe)
Lumelääke	4. viikko	72	-0,07 (0,015)	72	0,63 (0,104)
XEOMIN painon mukaan	4. viikko	148	-0,14 (0,012)	148	0,91 (0,075)
	8. viikko	146	-0,16 (0,012)	146	0,94 (0,068)
	12. viikko	147	-0,16 (0,013)	147	0,87 (0,073)
	16. viikko	145	-0,15 (0,013)	146	0,77 (0,070)

uSFR: stimuloimaton syljeneritysnopeus (Unstimulated Salivary Flow Rate); GICS: Global Impression of Change Scale -asteikko
n obs: todettu lukumäärä

Yhteisprimaaristen tehoa kuvaavien muuttujien (uSFR ja GICS viikolla 4 injektion annon jälkeen) varmistusanalyysi osoitti tilastollisesti merkitsevää ja kliinisesti relevanttia XEOMIN-ryhmän paranemista lumelääkeryhmään verrattuna. Hoitoryhmien välillä havaittiin tilastollisesti merkitseviä eroja kummankin tehoa kuvaavan muuttujan suhteen päävaiheen päättymiseen saakka viikolla 16.

Kaikkia 35:tä lasta (2–5 vuotta) hoidettiin XEOMIN-valmisteella painoluokan mukaisella annostuksella, lumelääkehaaraa ei käytetty kontrollina, ja hoito osoitti tutkittujen tehoa kuvaavien muuttujien paranemisen olevan samanlaista kuin 6–17-vuotiaiden XEOMIN-hoitoryhmässä.

247 potilasta osallistui seuraavaan avoimen jatkojakson ensimmäiseen hoitojaksoon. Avoin jatkojakso koostui vielä kolmesta muusta hoitojaksosta, joista jokainen käsitti yhden hoitokerran ja sitä seuraavan 16 viikon havainnointijakson. Kaikki potilaat saivat XEOMIN-valmistetta saman ennalta määrätyn annostusohjelman mukaan ja samalla annosten suhteella kuin tutkimuksen päävaiheessa. Yhteensä 222 potilasta kävi avoimen jatkojakson loppuun asti. Avoimen jatkojakson tulokset vahvistivat päävaiheen löydökset, jotka osoittivat hoidosta saatavan hyödyn olevan jatkuvaa. Uusia tai odottamattomia turvallisuushuolia ei havaittu.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset XEOMIN-valmisteen käytöstä

- kaikkien pediatristen potilasryhmien dystonian hoidossa
- 0–24 kuukauden ikäisten imeväisten ja taaperoiden lihasspastisuuden ja kroonisen sialorran hoidossa.

Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokineetiikka

Vaikuttavan aineen yleiset ominaisuudet

Klassisia kinetiikkaa ja jakautumista koskevia tutkimuksia ei voida tehdä A-tyypin botuliinitoksiinilla,

koska vaikuttavaa ainetta käytetään erittäin pieniä määriä (pikogramma injektiota kohti) ja se sitoutuu hermopäätteisiin nopeasti ja palautumattomasti.

Natiivi A-tyypin botuliinitoksiini on suurimolekyyliinoinen kompleksi, joka neurotoksiinin lisäksi (150 kD) sisältää muita, ei-toksisia proteiineja, kuten hemagglutiniineja ja nonhemagglutiniineja. Toisin kuin tavanomaiset A-tyypin botuliinitoksiinikompleksia sisältävät valmisteet XEOMIN sisältää puhdasta (150 kD) neurotoksiinia, koska siinä ei ole kompleksoivia proteiineja ja vierasproteiinisisältö on siksi pieni. Annetun vierasproteiinisisällön katsotaan olevan yksi hoidon sekundaarisen epäonnistumisen syy.

A-tyypin botuliinitoksiinin on osoitettu siirtyvän aksonissa retrogradisesti lihakseen annetun injektion jälkeen. Aktiivisen A-tyypin botuliinitoksiinin retrogradista transsynaptista kulkua keskushermostoon ei kuitenkaan ole todettu hoitoannoksia käytettäessä.

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

Vaikuttavan aineen jakautuminen potilaissa

XEOMIN-valmisteella ei ole tehty farmakokineettisiä tutkimuksia ihmisillä edellä mainittujen syiden vuoksi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kardiovaskulaarista ja suolistoon liittyvää turvallisuusfarmakologiaa koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lihakseen injisoidun XEOMIN-valmisteiden toistuvan annoksen systeemistä toksisuutta koskevissa eläinkokeissa tehdyt löydökset liittyivät lähinnä XEOMIN-valmisteiden farmakodynaamisiin vaikutuksiin eli atoniaan, pareesiin ja atrofiaan lihaksessa, johon injektio annetaan.

Vastaavasti leuanalussylikirauhaseen annettu injektio vähensi rauhasen painoa kaikilla annostasoilla, ja suurimmalla annoksella (40 yksikköä/kg) havaittiin sylkirauhasen rauhasrakkulan atrofiaa, kun rotille annettiin XEOMIN-valmistetta neljä injektiota 8 viikon välein.

Paikalliseen siedettävyyteen liittyviä ongelmia ei havaittu. Lisääntymistoksisuustutkimuksissa XEOMIN-valmisteella ei ollut haitallisia vaikutuksia uros- tai naaraskaniinien hedelmällisyyteen, eikä suoria haitallisia vaikutuksia rotan ja/tai kanin alkion tai sikiön kehitykseen tai pre- ja postnataaliseen kehitykseen. Kun XEOMIN-valmistetta annettiin alkiotoksisuutta selvittävässä tutkimuksessa päivittäin tai yhden tai kahden viikon välein annoksina, jotka aiheuttivat emojen painon laskua, keskenmenojen määrä kuitenkin lisääntyi kaniineilla ja rotilla havaittiin sikiöiden painon lievää laskua. Näiden tutkimusten perusteella ei voida olettaa, että emojen jatkuva systeeminen altistus organogeneesiin (tuntemattoman) herkän vaiheen aikana aiheuttaisi välttämättä teratogeenisiä vaikutuksia.

Nuorilla rotilla vieroituksen jälkeen tehdyssä toksisuustutkimuksessa suurimmilla tutkituilla annoksilla (30 yksikköä/kg/antokerta) todettiin kivesten ituepiteelin atrofiaa ja hypospermiaa ilman vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen. Urosten ja naaraiden paritellessa 14 viikon iässä suurta annosta saaneiden urosten parittelusuoritus oli heikompi, mikä saattoi johtua raajojen heikkoudesta tai huomattavasti pienemmästä ruumiinpainosta. Annoksista 10 yksikköä/kg/antokerta ja sitä suuremmista annoksista ei aiheutunut vaikutuksia keltarauhasen keskimääräiseen lukumäärään, mutta alkiokuolemat ennen implantaatiota lisääntyivät. Sitä ei pystytty selvittämään varmasti, johtuiko tämä havainto uroksista vai naaraista.

Kliinisen hoidon turvallisuusmarginaalit olivat vastaavasti suurien kliinisten annosten osalta yleensä pienet.

XEOMIN-valmisteen genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ihmisen albumiini
Sakkaroosi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

XEOMIN 50 yksikköä injektiokuiva-aine, liuosta varten: 3 vuotta
XEOMIN 100 yksikköä injektiokuiva-aine, liuosta varten: 4 vuotta
XEOMIN 200 yksikköä injektiokuiva-aine, liuosta varten: 3 vuotta

Käyttökuntoon saatettu liuos

Valmisteen on osoitettu olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä tavallisesti saa ylittää 24 tuntia 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa, ellei valmistetta ole saatettu käyttökuntoon kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Injektiopullo (tyypin 1 lasia), jossa on tulppa (bromobutylikumia) ja avaamattomuuden osoittava alumiinisuojustiiviste.

XEOMIN 50 yksikköä injektiokuiva-aine, liuosta varten: Pakkauskoot ovat 1, 2, 3 tai 6 injektiopulloa, joista kukin sisältää 50 yksikköä.

XEOMIN 100 yksikköä injektiokuiva-aine, liuosta varten: Pakkauskoot ovat 1, 2, 3, 4 tai 6 injektiopulloa, joista kukin sisältää 100 yksikköä.

XEOMIN 200 yksikköä injektiokuiva-aine, liuosta varten: Pakkauskoot ovat 1, 2, 3, 4 tai 6 injektiopulloa, joista kukin sisältää 200 yksikköä.

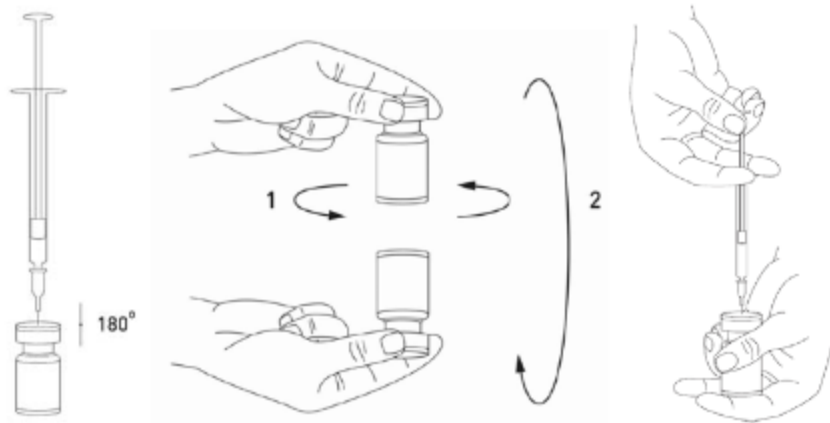
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttökuntoon saattaminen

XEOMIN saatetaan käyttökuntoon injektiota varten liuottamalla injektiokuiva-aine 9 mg/ml (0,9-prosenttiseen) natriumkloridi-injektio-liuokseen. Käyttökuntoon saattaminen ja laimennus on tehtävä hyvien laboratoriokäytäntöjen mukaisesti, etenkin aseptiset seikat huomioiden.

Injektiopullon sisällön käyttökuntoon saattaminen ja ruiskun valmistelu on hyvä tehdä muovitetujen paperipyyhkeiden päällä kaikkien roiskeiden saamiseksi talteen. Vedä ruiskuun sopiva määrä natriumkloridiliuosta (ks. laimennustaulukkoa). Valmisteen käyttökuntoon saattamiseen suositellaan lyhyttä 20–27 G:n viistokärkistä neulaa. Työnnä neula kohtisuoraan kumitulpan läpi ja ruiskuta liuotin varovasti injektio-pulloon, jotta vältät vaahdon muodostumisen. Jos alipaine ei vedä liuotinta injektio-pulloon, injektio-pullo pitää hävittää. Ruisku irrotetaan injektio-pullosta ja XEOMIN sekoitetaan liuottimeen pyörittelemällä ja kääntelemällä injektio-pulloa, mutta sitä ei saa ravistaa voimakkaasti. Valmisteen käyttökuntoon saattamiseen käytetty neula pitää tarvittaessa jättää kiinni injektio-pulloon, jotta tarvittava määrä liuosta voidaan vetää uuteen, injektion antamiseen soveltuvaan steriiliin ruiskuun.



Käyttökuntoon saatettu XEOMIN on kirkas ja väritön liuos.

XEOMIN-valmistetta ei saa käyttää, jos liuos on sameaa tai sisältää haituvia tai hiukkasia.

Tahattoman yliannoksen välttämiseksi ole huolellinen, että käytät valitsemaasi pakkauskokoon nähden oikean määrän liuotinta. Jos samassa toimenpiteessä injektion annossa käytetään erikokoisia XEOMIN-injektio-pulloja, on oikea liuotinmäärä varmistettava huolellisesti saatettaessa käyttövalmiiksi tietty yksikkömäärä 0,1 ml:aa kohden. Käytettävä liuotinmäärä on erilainen, kun käytetään 50 yksikköä, 100 yksikköä ja 200 yksikköä sisältävää XEOMIN-valmistetta. Jokainen ruisku on merkittävä vastaavasti.

Seuraavassa taulukossa on kuvattu 50 yksikköä, 100 yksikköä ja 200 yksikköä sisältävän XEOMIN-valmisteen mahdolliset pitoisuudet:

Saatu annos (yksikköinä/0,1 ml)	Lisätty liuotin (9 mg/ml [0,9-prosenttinen] natriumkloridi-injektioneste, liuos)		
	50 yksikköä sisältävä injektio-pullo	100 yksikköä sisältävä injektio-pullo	200 yksikköä sisältävä injektio-pullo
20 yksikköä	0,25 ml	0,5 ml	1 ml
10 yksikköä	0,5 ml	1 ml	2 ml
8 yksikköä	0,625 ml	1,25 ml	2,5 ml

5 yksikköä	1 ml	2 ml	4 ml
4 yksikköä	1,25 ml	2,5 ml	5 ml
2,5 yksikköä	2 ml	4 ml	Ei mahdollinen.
2 yksikköä	2,5 ml	5 ml	Ei mahdollinen.
1,25 yksikköä	4 ml	Ei mahdollinen.	Ei mahdollinen.

Injektioliuokset, joita on säilytetty kauemmin kuin 24 tuntia, ja käyttämätön injektioliuos on hävitettävä.

Injektiopullojen, ruiskujen ja käytettyjen materiaalien hävittäminen turvallisesti

Käyttämättömät injektiopullot sekä injektiopulloon ja/tai ruiskuun jäljelle jäävä liuos on autoklavoitava. Jäljelle jäänyt XEOMIN voidaan vaihtoehtoisesti inaktivoida lisäämällä siihen jotakin seuraavista liuksista: etanoli (70 %), isopropanoli (50 %), SDS (0,1 %, anioninen detergentti), laimennettu natriumhydroksidiliuos (0,1 N NaOH) tai laimennettu natriumhypokloriittiliuos (vähintään 0,1 % NaOCl).

Käytettyjä injektiopulloja, ruiskuja ja muita materiaaleja ei saa tyhjentää inaktivoinnin jälkeen, vaan ne on laitettava asianmukaiseen astiaan ja hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Suosituksset mahdollisiin vaaratilanteisiin A-tyypin botuliinitoksiinin käsittelyssä

- Roiskeet on puhdistettava pyyhkimällä: tähän käytetään kuiva-ainetta siivottaessa jollakin edellä mainitulla liuksella kyllästettyä imukykyistä pyyhettä, ja käyttövalmiiksi sekoitettua valmistetta siivottaessa kuivaa imukykyistä pyyhettä.
- Kontaminoituneet pinnat on puhdistettava jollakin edellä mainitulla liuksella kyllästetyllä imukykyisellä pyyhkeellä, minkä jälkeen pinta kuivataan.
- Jos injektiopullo rikkoutuu, toimitaan edellä annettujen ohjeiden mukaisesti, kerätään lasinsirut ja pyyhitään valmiste pois varoen samalla, etteivät lasinsirut aiheuta viiltahaavoja.
- Jos valmistetta pääsee kosketuksiin ihon kanssa, altistunut ihoalue huuhdellaan runsaalla vesimäärällä.
- Jos valmistetta pääsee silmiin, ne huuhdellaan huolellisesti runsaalla vesimäärällä tai silmähuuhdeliuoksella.
- Jos valmistetta pääsee haavaan, viiltahaavaan tai rikkoutuneelle iholle, altistunut alue huuhdellaan huolellisesti runsaalla vesimäärällä. Asianmukaisiin hoitotoimenpiteisiin ryhdytään pistetyn annoksen mukaan.

Näitä valmisteen käytöstä, käsittelystä ja hävittämisestä annettuja ohjeita on noudatettava tarkasti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Merz Pharmaceuticals GmbH

Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
Saksa

PL 11 13 53
60048 Frankfurt/Main
Saksa

Puhelin: +49-69/15 03-1
Faksi: +49-69/15 03-200

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Xeomin 50 yksikköä: 28921

Xeomin 100 yksikköä: 22743

Xeomin 200 yksikköä: 32431

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.04.2008 (100 yksikköä)

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: Xeomin 50 yksikköä 03.06.2016

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: Xeomin 100 yksikköä 03.06.2016

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: Xeomin 200 yksikköä 30.04.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.9.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xeomin 50 enheter pulver till injektionsvätska, lösning

Xeomin 100 enheter pulver till injektionsvätska, lösning

Xeomin 200 enheter pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Xeomin 50 enheter pulver till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller 50 enheter Clostridium Botulinum-neurotoxin typ A (150 kD), fritt från komplexbildande proteiner.*

Xeomin 100 enheter pulver till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller 100 enheter Clostridium Botulinum-neurotoxin typ A (150 kD), fritt från komplexbildande proteiner.*

Xeomin 200 enheter pulver till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller 200 enheter Clostridium Botulinum-neurotoxin typ A (150 kD), fritt från komplexbildande proteiner.*

* Botulinum-neurotoxin typ A, renat från kulturer av Clostridium Botulinum (Hall strain)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning

Vitt pulver

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Xeomin är indicerat för symptomatisk behandling hos vuxna med

- blefarospasm och hemifacial spasm,
- cervikal dystoni av övervägande rotatorisk typ (spastisk torticollis),
- spasticitet i övre extremiteter
- kronisk hypersalivering till följd av neurologiska sjukdomar.

Xeomin är indicerat för symptomatisk behandling hos barn och ungdomar i åldern 2 till 17 år som väger 12 kg eller mer med

- kronisk hypersalivering till följd av neurologiska/utvecklingsneurologiska sjukdomar.

4.2 Dosering och administreringsätt

På grund av skillnader i bestämningen av styrka är doserna för Xeomin inte utbytbara mot andra beredningar med botulinumtoxin typ A.

För detaljerad information om kliniska studier med Xeomin i jämförelse med konventionellt

botulinumtoxin typ A-komplex (900 kD), se avsnitt 5.1.

Xeomin får endast administreras av läkare med lämpliga kvalifikationer och kunskap om användning av botulinumtoxin typ A.

Läkaren ska bestämma den optimala dosen, behandlingsintervall samt antalet injektionsställen individuellt för varje patient. Dosnivån ska bestämmas genom titrering.

De rekommenderade singeldoserna Xeomin ska inte överskridas.

Dosering

Blefarospasm och hemifacial spasm

Den rekommenderade initialdosen är 1,25 till 2,5 enheter per injektionsställe. Initialdosen bör inte överstiga 25 enheter per öga. Den totala dosen ska inte överstiga 50 enheter per öga per behandlingstillfälle. Behandlingen ska i allmänhet inte upprepas oftare än var 12:e vecka. Behandlingsintervall ska fastställas baserat på det faktiska kliniska behovet hos den enskilda patienten.

Den initiala effekten uppträder i genomsnitt inom fyra dagar efter injektionen. Effekten av en Xeominbehandling varar i allmänhet ca 3–5 månader, men den kan vara betydligt kortare eller längre.

Vid upprepad behandling kan dosen ökas upp till den dubbla om reaktionen på den första behandlingen anses otillräcklig. Injektion av mer än 5,0 enheter per injektionsställe verkar dock inte ge någon ytterligare effekt.

Patienter med hemifacial spasm ska behandlas som vid ensidig blefarospasm.

Spastisk torticollis

Vid behandling av spastisk torticollis måste Xeomindosen anpassas individuellt för patienten, beroende av patientens huvud- och nackställning, lokalisering av eventuell smärta, muskelhypertrofi, kroppsvikt och respons på injektionen.

Mer än 200 enheter bör inte injiceras vid det första behandlingstillfället, och vid påföljande behandlingar kan justeringar göras beroende på behandlingssvar. En totaldos på 300 enheter per behandling bör inte överstigas. Mer än 50 enheter bör inte administreras vid ett och samma injektionsställe.

Den initiala effekten av injektionen uppträder i genomsnitt inom sju dagar efter injektionen. Effekten av en Xeominbehandling varar ca 3-4 månader, men den kan vara betydligt kortare eller längre tid. Behandlingsintervall som understiger 10 veckor rekommenderas inte. Behandlingsintervall ska fastställas baserat på det faktiska kliniska behovet hos den enskilda patienten.

Spasticitet i övre extremiteter

Exakt dos och antal injektionsställen bör anpassas individuellt för patienten med hänsyn till de berörda musklernas storlek, antal och lokalisering, spasticitetens svårighetsgrad och förekomst av lokal muskelsvaghet.

Rekommenderade behandlingsdoser per muskel:

Kliniskt mönster <i>Muskel</i>	Enheter (Variation)	Antal injektioner per muskel
Böjd handled <i>Flexor carpi radialis</i>	25-100	1-2

Kliniskt mönster <i>Muskel</i>	Enheter (Variation)	Antal injektioner per muskel
<i>Flexor carpi ulnaris</i>	20-100	1-2
Knuten näve		
<i>Flexor digitorum superficialis</i>	25-100	2
<i>Flexor digitorum profundus</i>	25-100	2
Böjd armbåge		
<i>Brachioradialis</i>	25-100	1-3
<i>Biceps</i>	50-200	1-4
<i>Brachialis</i>	25-100	1-2
Pronerad underarm		
<i>Pronator quadratus</i>	10-50	1
<i>Pronator teres</i>	25-75	1-2
Inslagen tumme		
<i>Flexor pollicis longus</i>	10-50	1
<i>Adductor pollicis</i>	5-30	1
<i>Flexor pollicis brevis/</i> <i>Opponens pollicis</i>	5-30	1
Inuti rote rad/förlängd/addukterad axel		
<i>Deltoideus, pars clavicularis</i>	20-150	1-3
<i>Latissimus dorsi</i>	25-150	1-4
<i>Pectoralis major</i>	20-200	1-6
<i>Subscapularis</i>	15-100	1-4
<i>Teres major</i>	20-100	1-2

Den högsta totala dosen för behandling av spasticitet i övre extremiteter bör inte överskrida 500 enheter per behandlingstillfälle och högst 250 enheter får ges i axelmusklerna.

Patienter rapporterade att effekt inträffade 4 dagar efter behandling. Maximal effekt som en förbättring av muskeltonus uppnåddes inom 4 veckor. Normalt varade behandlingseffekten 12 veckor, men det kan vara betydligt längre eller kortare. Upprepad behandling bör i allmänhet inte utföras oftare än var 12:e vecka. Behandlingsintervaller bör bestämmas utifrån patientens faktiska kliniska behov.

Kronisk hypersalivering (vuxna)

En färdigberedd lösning med en koncentration på 5 enheter/0,1 ml ska användas.

Xeomin injiceras i parotiskörtlarna och submandibulariskörtlarna på båda sidor (totalt fyra injektioner per behandling). Dosen delas med ett förhållande på 3:2 mellan parotis- och submandibulariskörtlarna enligt följande:

Körtlar	Enheter	Volym
Parotiskörtlar	30 per sida	0,6 ml per injektion
Submandibulariskörtlar	20 per sida	0,4 ml per injektion

Injektionsstället ska vara nära körtelns mitt.

Rekommenderad dos per behandling är 100 enheter. Denna maxdosen ska inte överskridas.

Behandlingsintervallen ska bestämmas baserat på det faktiska kliniska behovet hos den enskilda patienten. Behandlingen bör inte upprepas oftare än var 16:e vecka.

Kronisk hypersalivering (barn/ungdomar)

En färdigberedd lösning med en koncentration på 2,5 enheter/0,1 ml ska användas.

Xeomin injiceras i parotis- och submandibulariskörtlarna på båda sidor (totalt fyra injektioner per behandling). Den kroppsviktsjusterade dosen delas med ett förhållande på 3:2 mellan parotis- och submandibulariskörtlarna enligt tabellen nedan.

Inga dosrekommendationer kan ges för barn som väger mindre än 12 kg.

Kroppsvikt	Parotiskörtel, varje sida		Submandibulariskörtel, varje sida		Total dos, båda körtlar, båda sidor
	Dos per körtel	Volym per injektion	Dos per körtel	Volym per injektion	
[kg]	[Enheter]	[ml]	[Enheter]	[ml]	[Enheter]
≥ 12 och < 15	6	0,24	4	0,16	20
≥ 15 och < 19	9	0,36	6	0,24	30
≥ 19 och < 23	12	0,48	8	0,32	40
≥ 23 och < 27	15	0,60	10	0,40	50
≥ 27 och < 30	18	0,72	12	0,48	60
≥ 30	22,5	0,90	15	0,60	75

Injektionsstället ska vara nära körtelns mitt.

Behandlingsintervallen ska bestämmas baserat på det faktiska kliniska behovet hos den enskilda patienten. Behandlingen bör inte upprepas oftare än var 16:e vecka.

Alla indikationer

Om behandlingen inte ger något resultat inom en månad efter den initiala injektionen bör följande åtgärder vidtas:

- Klinisk verifiering av neurotoxinetts effekt på den injicerade muskeln, t.ex. en elektromyografisk undersökning vid en specialistklinik
- Analys av orsaken till utebliven respons, t.ex. felaktigt val av muskler för injektionen, för låg dos, dålig injektionsteknik, kontrakturer, för svaga antagonistmuskler, eventuell utveckling av antikroppar
- Förnyad bedömning av botulinumneurotoxin typ A-behandling som adekvat terapi
- Om inga önskade effekter uppträder vid den första behandlingen kan en ytterligare behandlingsomgång genomföras under följande förutsättningar: 1) dosjustering med hänsyn till analysresultatet från den misslyckade behandlingen, 2) lokalisering av de involverade musklerna med teknik som elektromyografisk vägledning, 3) följa rekommenderat minimiintervall mellan initialbehandlingen och upprepad behandling

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten för Xeomin för andra indikationer än den som beskrivs för den pediatrika populationen i avsnitt 4.1 har inte fastställts. Ingen doseringsrekommendation kan fastställas för andra indikationer än kronisk hypersalivering hos barn och ungdomar i åldern 2 till 17 år som väger 12 kg eller mer.

Tillgänglig pediatrik klinisk information om Xeomin finns i avsnitt 5.1.

Administreringssätt

Alla indikationer

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6. Efter beredning får

Xeomin endast användas vid ett injektionstillfälle och för endast en patient.

Xeomin är avsett för intramuskulär och intraglandulär (i spottkörtel) användning.

Blefarospasm och hemifacial spasm

Efter beredning injiceras Xeominlösningen intramuskulärt med en lämplig, steril nål (t.ex. 27-30 gauge/0,30-0,40 mm diameter/12,5 mm lång). Elektromyografisk vägledning är inte nödvändig. Den rekommenderade injektionsvolymen är ungefär 0,05 till 0,1 ml.

Xeomin injiceras i mediala och laterala musculus orbicularis oculi i det övre ögonlocket och i laterala musculus orbicularis oculi i det nedre ögonlocket. Ytterligare områden runt ögonbrynen, laterala musculus orbicularis oculi samt i övre ansiktshalvan kan också injiceras om muskelkramper här påverkar synen.

Vid ensidig blefarospasm ska injektionerna begränsas till det berörda ögat.

Patienter med hemifacial spasm ska behandlas som vid ensidig blefarospasm.

Det finns ingen erfarenhet av injektioner i den nedre delen av ansiktet från kliniska prövningar med Xeomin. Muskler i den nedre delen av ansiktet ska inte injiceras på grund av den uttalade risken för lokal svaghet, vilket rapporterats i litteraturen efter injektion av botulinumtoxin i detta område på patienter med hemifacial spasm.

Spastisk torticollis

En lämplig steril, nål (t.ex. 25-30 gauge/0,30-0,50 mm diameter/37 mm lång) används för injektioner i ytliga muskler och t.ex. en 22 gauge/0,70 mm diameter/75 mm lång nål kan användas för injektioner i djupare liggande muskler. Den rekommenderade injektionsvolymen är ungefär 0,1 till 0,5 ml per injektionsställe.

Vid behandling av spastisk torticollis injiceras Xeomin i sternocleidomastoideus, levator scapulae, skalenus, splenius capitis och/eller trapeziusmuskeln/musklerna. Denna lista är inte fullständig eftersom alla de muskler som svarar för kontrollen av huvudets ställning kan vara involverad och därför behöva behandling. Om det uppstår svårigheter att identifiera enskilda muskler bör injektionen ges med vägledning av teknik som elektromyografi eller ultraljud. Muskelmassan och graden av hypertrofi eller atrofi är faktorer som måste beaktas vid valet av en lämplig dos.

Injektion av Xeomin på många ställen ger en jämnare täckning av innerverade områden i den dystoniska muskeln och är särskilt användbart för större muskler. Det optimala antalet injektionsställen är beroende av storleken på muskeln som ska denerveras på kemisk väg.

Sternocleidomastoideus ska inte injiceras bilateralt, då det finns en ökad risk för biverkningar (i synnerhet dysfagi) om bilaterala injektioner eller doser på över 100 enheter ges i denna muskel.

Spasticitet i övre extremiteter

Utspädd Xeomin injiceras med en lämplig steril nål (t.ex. 26 gauge/0,45 mm diameter/37 mm lång för ytliga muskler och en längre nål, t.ex. 22 gauge/0,7 mm diameter/75 mm lång för djupare liggande muskulatur).

Det rekommenderas att lokalisera de involverade musklerna med teknik som elektromyografisk vägledning eller ultraljud vid problem att isolera de enskilda musklerna. Injektion på flera ställen kan göra att Xeomin får en bättre kontakt med muskelns innervationsområden och är särskilt användbart när större muskler injiceras.

Kronisk hypersalivering (vuxna/barn/ungdomar)

Efter beredning injiceras Xeomin lösningen intraglandulärt med en lämplig, steril nål (t.ex. 27-30 gauge/0,30–0,40 mm diameter/12,5 mm lång).

Hos vuxna, kan anatomiska riktmärken och vägledning med ultraljud båda användas för att lokalisera de berörda spottkörtlarna, men ultraljud är att föredra eftersom det kan leda till ett bättre behandlingsresultat (se avsnitt 5.1).

För behandling av barn och ungdomar bör vägledning med ultraljud användas. Lokalbedövning (t.ex. lokalbedövningskräm), sedering eller anestesi i kombination med sedering kan erbjudas barn och ungdomar före injektion efter en noggrann nytta-risk utvärdering och enligt lokal praxis.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Generaliserad störning i muskelaktiviteten (t.ex. myastenia gravis eller Eaton-Lamberts syndrom).
- Infektion eller inflammation vid tillänt injektionsställe.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet:

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Allmänt:

Före administrering av Xeomin måste läkaren ha bekantat sig med patientens anatomi och med alla förändringar i anatomin som beror på tidigare kirurgiska ingrepp.

Försiktighet ska iakttas så att Xeomin inte injiceras i ett blodkärl.

Xeomin ska användas med försiktighet:

- om någon typ av blödningsrubbnig finns
- hos patienter som behandlas med antikoagulantia eller andra substanser som kan ha en antikoagulerande effekt.

De kliniska effekterna av botulinumneurotoxin typ A kan öka eller minska vid upprepade injektioner. Möjliga orsaker till förändrade kliniska resultat är olika beredningssätt, injektionsintervall, injektionsställen samt marginellt varierande toxinaktivitet beroende på de biologiska testmetoder som har använts eller sekundär icke-respons.

Lokal och avlägsen spridning av toxineffekt

Biverkningar kan uppstå av felplacerade injektioner av botulinumneurotoxin typ A som tillfälligt paralyserar närliggande muskelgrupper. Stora doser kan paralysera muskler som ligger långt bort från injektionsstället.

Biverkningar som möjligen har ett samband med spridning av botulinumtoxin typ A långt bort från injektionsstället har rapporterats (se avsnitt 4.8). Vissa av dessa kan vara livshotande och det finns rapporter om dödsfall, som i vissa fall associerades med sväljstörningar, lunginflammation och/eller betydande kraftlöshet.

Patienter behandlade med terapeutiska doser kan uppleva svår muskelsvaghet.

Patienter eller vårdare bör uppmanas att omedelbart uppsöka läkarvård om svårigheter att svälja, tala eller andas uppstår.

Dysfagi har även rapporterats efter injektion i andra ställen än i cervikala muskulaturen.

Befintliga neuromuskulära sjukdomar

Patienter med neuromuskulära sjukdomar kan löpa ökad risk för svår muskelsvaghet, i synnerhet vid intramuskulär behandling. Produkter med botulinumtoxin typ A ska användas under övervakning av en specialist hos dessa patienter och ska endast användas om fördelen bedöms överväga risken.

I allmänhet ska patienter med en historik av sväljsvårigheter och kraftlöshet behandlas med försiktighet. Extrem försiktighet ska utövas om dessa patienter behandlas för cervikal dystoni.

Xeomin ska användas med försiktighet:

- hos patienter som lider av amyotrofisk lateralskleros
- hos patienter med andra sjukdomar som leder till perifera neuromuskulära störningar
- i muskler som är mycket svaga eller atrofiska.

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats med läkemedel med botulinumneurotoxin typ A. Om allvarliga (t.ex. anafylaktiska reaktioner) och/eller omedelbara överkänslighetsreaktioner uppträder, ska lämplig medicinsk behandling sättas in.

Antikroppsbildning

Alltför frekventa eller för höga doser kan öka risken för antikroppsbildning vilket kan leda till behandlingssvikt (se avsnitt 4.2).

Risken för antikroppsbildning kan minimeras genom att den lägsta effektiva dosen injiceras med längsta angivna intervall mellan injektioner.

Pediatrisk population

Spontanrapporter av möjlig avlägsen spridning av toxin har rapporterats mycket sällan för andra beredningar av botulinumtoxin typ A hos pediatrika patienter med komorbiditeter, främst med cerebral pares. I allmänhet var dosen som användes i dessa fall högre än den rekommenderade dosen för dessa produkter. Det har förekommit sällsynta spontanrapporter av dödsfall, ibland förknippade med aspirationspneumoni hos barn med svår cerebral pares efter behandling med botulinumtoxinprodukter, inklusive off label-användning (t.ex. nackområdet). Risken anses vara särskilt hög hos pediatrika patienter med ett dåligt underliggande hälsotillstånd eller patienter som har avsevärd neurologisk svaghet eller dysfagi, eller hos patienter som nyligen har haft aspirationspneumoni eller lungsjukdom.

Indikationsspecifika varningar

Blefarospasm och hemifacial spasm

Injektioner nära musculus levator palpebrae superioris bör undvikas för att minska uppkomsten av ptos. Diplopi kan uppstå på grund av diffusion av botulinumneurotoxin typ A till musculus obliquus inferior. Risken för denna biverkan kan reduceras genom att man undviker mediala injektioner i nedre ögonlocket.

På grund av den antikolinerga effekten av botulinumneurotoxin typ A bör Xeomin användas med försiktighet till patienter som riskerar utveckla trångvinkelglaukom.

För att förebygga ektropion bör injektion i området vid nedre ögonlocket undvikas, och varje epiteldefekt ska behandlas omsorgsfullt. Detta kan kräva skyddande droppar, salva, förbandslinser eller tillslutning av ögat med lapp eller andra anordningar.

Nedsatt blinkning som följd av en injektion av Xeomin i orbikularismuskeln kan leda till en exponering av hornhinnan, bestående skador i epitelet och sårbildning i hornhinnan, särskilt hos patienter med störningar i ansiktsnerven. Noggrant test av känslan i hornhinnan bör utföras på patienter som genomgått ögonoperation.

Ekkymos uppträder lätt i den mjuka ögonlocksvävnaden. Detta kan minimeras genom ett lätt tryck på

injektionsstället omedelbart efter injektion.

Spastisk torticollis

Xeomin bör injiceras försiktigt vid injektion i områden nära känsliga strukturer som karotisartären vid lungspetsen och esofagus.

Tidigare akinetiska eller stillasittande patienter bör påminnas att gradvis öka på aktiviteten efter att ha injicerats med Xeomin.

Patienter som behandlas för spastisk torticollis ska informeras om risken att drabbas av lindrig till allvarlig dysfagi med risk för aspiration och dyspné. Läkarvård kan bli nödvändig (t.ex. i form av sondmatning) (se även avsnitt 4.8). Genom att begränsa dosen som injiceras i sternocleidomastoideus till mindre än 100 enheter kan risken för dysfagi minskas. Patienter med mindre nackmuskelmassa eller patienter som behöver bilaterala injektioner i sternocleidomastoideus löper större risk att få dysfagi. Dysfagin beror på spridning av den farmakologiska effekten av Xeomin som ett resultat av att neurotoxin sprids i esofagusmuskulaturen.

Spasticitet i övre extremiteter

Xeomin bör injiceras försiktigt vid injektion i områden nära känsliga strukturer som karotisartären vid lungspetsen och esofagus.

Tidigare akinetiska eller stillasittande patienter bör påminnas att gradvis öka på aktiviteten efter att ha injicerats med Xeomin.

Xeomin som en behandling av fokal spasticitet har studerats i kombination med vanliga standardbehandlingar och är inte avsett som ersättning för dessa behandlingssätt. Xeomin är troligen inte effektivt när det gäller att förbättra rörelseförmågan i en led som är fixerad på grund av muskelkontrakturer.

Uppkomst eller återkommande anfall har rapporterats, vanligtvis hos patienter som är predisponerade för dessa händelser. Det exakta förhållandet mellan dessa händelser och botulinumtoxininjektion har inte fastställts.

Kronisk hypersalivering (vuxna/barn/ungdomar)

I händelse av läkemedelsinducerad hypersalivering (t.ex. av aripiprazol, klozapin, pyridostigmin) ska först och främst möjligheten att byta, minska eller till och med sätta ut det inducerande läkemedlet övervägas innan Xeomin sätts in för behandling av hypersalivering. Effekt och säkerhet för Xeomin för patienter med läkemedelsinducerad hypersalivering har inte undersökts.

Om fall av ”muntorrhet” utvecklas i samband med administreringen av Xeomin bör en dosminskning övervägas.

Ett besök till tandläkaren i början av behandlingen rekommenderas. Tandläkaren ska informeras om behandlingen av hypersalivering med Xeomin för att kunna fatta beslut om lämpliga åtgärder för kariesprofylax.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Teoretiskt sett kan effekten av botulinumneurotoxin typ A förstärkas av aminoglykosidantibiotika eller andra läkemedel som interfererar med neuromuskulär transmission t.ex. muskelavslappnande medel av tubokurarintyp.

Samtidig användning av Xeomin och aminoglykosider eller spektinomycin kräver därför särskild försiktighet. Perifera muskelrelaxantia bör användas med försiktighet och om nödvändigt bör initialdosen av dessa minskas. Man kan också välja en substans med kortare effektduration såsom vekuron eller atrakurium, hellre än substanser med långtidseffekt.

Vid användning för behandling av kronisk hypersalivering kan dessutom strålning mot huvud och hals, inklusive spottkörtlarna, och/eller samtidig administrering av antikolinergika (t.ex. atropin, glykopyrrolonium, skopolamin) öka toxinets effekt. Behandling av hypersalivering med Xeomin under strålbehandling rekommenderas inte.

4-Aminokinoliner kan minska effekten av Xeomin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det saknas adekvata data från behandling av gravida kvinnor med botulinumneurotoxin typ A. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Xeomin ska därför inte användas under graviditet, såvida inte det är absolut nödvändigt och den potentiella nyttan överväger risken.

Amning

Det är okänt om botulinumneurotoxin typ A utsöndras i bröstmjölk. Xeomin ska inte användas under amning.

Fertilitet

Kliniska data från användning av botulinumneurotoxin typ A saknas. Inga avvikande effekter på han- eller hondjurs fertilitet har påvisats hos kaniner (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Xeomin har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna ska informeras om att om asteni, muskelsvaghet, yrsel, synrubbningar eller hängande ögonlock uppträder, ska de inte köra bil, använda maskiner eller delta i andra eventuellt farliga aktiviteter.

4.8 Biverkningar

Vanligen observeras biverkningar inom den första veckan efter behandlingen och är av övergående art. Biverkningarna kan vara relaterade till den aktiva substansen, injektionsproceduren eller båda.

Biverkningar oberoende av indikation

Administrationsrelaterade biverkningar

Lokal smärta, inflammation, parestesi, hypoestesi, ömhet, svullnad/ödem, erytem, klåda, lokal infektion, hematom, blödning och/eller blåmärken har förknippats med injektionen. Nårelaterad smärta och/eller oro kan resultera i vasovagal respons, inklusive övergående symtomatisk hypotension, illamående, tinnitus och synkope.

Biverkningar relaterade till substansklassen botulinumtoxin typ A

Lokal muskelsvaghet är en förväntad farmakologisk effekt av botulinumtoxin typ A.

Toxinspridning

Biverkningar relaterade till spridning av toxinet långt bort från administreringsstället har rapporterats i

mycket sällsynta fall ge symtom som överensstämmer med effekter från botulinumtoxin typ A (svår muskelsvaghet, dysfagi, aspirationspneumoni med dödsfall som följd i vissa fall) (se avsnitt 4.4).

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga och/eller omedelbara överkänslighetsreaktioner som anafylaxi, serumsjuka, urtikaria, mjukdelsödem och dyspné har rapporterats i sällsynta fall. Vissa av dessa reaktioner har rapporterats efter användning av konventionellt botulinumtoxin typ A-komplex antingen enbart eller i kombination med andra produkter som är kända för att orsaka liknande reaktioner.

Biverkningar baserade på klinisk erfarenhet

Följande biverkningar har rapporterats med Xeomin. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blefarospasm

Organsystemklass	Biverkningar	Frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, ansiktsförämning	Mindre vanliga
Ögon	Ögonlocksptos	Mycket vanliga
	Torra ögon, dimsyn, synnedläggning	Vanliga
	Diplopi, ökat tårflöde	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Vanliga
	Dysfagi	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelsvaghet	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta vid injektionsstället	Vanliga
	Trötthet	Mindre vanliga

Hemifacial spasm

Liknande biverkningar som för blefarospasm kan förväntas vid hemifacial spasm.

Spastisk torticollis

Organsystemklass	Biverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, presynkope, yrsel	Vanliga
	Talsvårigheter	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dysfoni, dyspné	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Dysfagi	Mycket vanliga
	Muntorrhet, illamående	Vanliga
Hud och subkutan vävnad	Hyderhidros	Vanliga
	Utslag	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Nacksmärta, muskelsvaghet, myalgi, muskelspasm, muskuloskeletal stelhet	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta vid injektionsstället, asteni	Vanliga

Behandlingen av spastisk torticollis kan förorsaka dysfagi av varierande svårighetsgrad som kan medföra aspiration och kräva läkarvård. Dysfagin kan kvarstå i två till tre veckor efter injektion, men har i ett fall rapporterats hålla i sig upp till fem månader.

Spasticitet i övre extremiteter

Organsystemklass	Biverkningar	Frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, hypoestesi	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Vanliga
	Dysfagi, illamående	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelsvaghet, smärta i extremiteterna, myalgi	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni	Mindre vanliga
	Smärta vid injektionsstället	Ingen känd frekvens

Kronisk hypersalivering (vuxna)

Organsystemklass	Biverkningar	Frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Parestesi	Vanliga
	Talsvårigheter	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Muntorrhet, dysfagi	Vanliga
	Förändrad (tjockare) saliv, dysgeusi	Mindre vanliga

Fall av ihållande muntorrhet (> 110 dagar) av svår intensitet har rapporterats, vilket kan leda till ytterligare komplikationer som gingivit, dysfagi och karies.

Kronisk hypersalivering (barn/ungdomar)

Organsystemklass	Biverkningar	Frekvens
Magtarmkanalen	Dysfagi	Mindre vanlig
	Förändrad (tjockare) saliv, muntorrhet, oral smärta, tandkaries	Ingen känd frekvens

Erfarenhet efter marknadsföring

Följande biverkningar har rapporterats som "ingen känd frekvens" efter användning av Xeomin efter lansering och oberoende av indikation:

Organsystemklass	Biverkningar
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner såsom svullnad, ödem (även långt bort från injektionsstället), erytem, klåda, hudutslag (lokalt och generaliserat) och andfåddhet
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelatrofi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Influensaliknande symtom

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Se informationen om risker associerade med lokal och avlägsen spridning av toxineffekt i avsnitt 4.4.

Symtom på överdosering

Förhöjda doser av botulinumneurotoxin typ A kan resultera i uttalad neuromuskulär paralyt utanför injektionsstället med flera olika symtom. Symtom kan inkludera allmän svaghet, ptos, diplopi, andningssvårigheter, talsvårigheter eller förlamning av andningsmuskulaturen eller sväljsvårigheter med aspirationspneumoni som följd.

Åtgärder i händelse av överdosering

I händelse av överdosering ska patienten övervakas medicinskt för symtom på påtaglig muskelsvaghet eller muskelförlamning. Symtomatisk behandling kan vara nödvändig. Andningsstöd kan krävas om förlamning av andningsmuskulaturen uppträder.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga muskelavslappande medel, perifert verkande
ATC-kod: M03AX01

Botulinumneurotoxin typ A blockerar den kolinerga transmissionen i den neuromuskulära synapsen genom att hämma frisättning av acetylkolin. Nervändsluten i den neuromuskulära synapsen svarar inte längre på nervimpulser, och frisättning av neurotransmittorn vid de motoriska ändplattorna hindras (kemisk denervering). Impulsöverföringen återställs genom att nya nervändslut bildas och återanslutning sker till de motoriska ändplattorna.

Verkningsmekanism

Mekanismen genom vilken botulinumneurotoxin typ A verkar på de kolinerga nervändsluten kan beskrivas som en fyrstegsprocess med följande steg:

- Bindning: Den tunga kedjan i botulinumneurotoxin typ A binder med exceptionellt hög selektivitet och affinitet till receptorer som endast finns i kolinerga nervändslut.
- Internalisering: Sammandragning av nervändmembranen och adsorption av toxinet in i nervändsluten (endocytos).
- Translokering: Det aminoterminala segmentet av neurotoxinets tunga kedja bildar en por i vesikelmembranet, disulfidbindningen klyvs och neurotoxinets lätta kedja passerar genom poren in i cytosolen.
- Effekt: När den lätta kedjan är frigjord klyvs det mycket specifika målproteinet (SNAP 25), som är viktigt för frisättningen av acetylkolin.

Fullständig återhämtning av ändplattefunktion/impulsöverföring efter den intramuskulära injektionen sker normalt inom 3-4 månader, då nervändslut vuxit ut och återförenats med den motoriska ändplattan.

Resultat av kliniska studier

Xeomin visade terapeutisk ekvivalens med avseende på effekt jämfört med jämförelsepreparatet Botox innehållande det botulinumtoxin typ A-komplex (onabotulinumtoxinA 900 kD), vilket visades i två jämförande singeldos fas 3-studier; en i patienter med blefarospasm (studie MRZ 60201-0003, n=300) och en i patienter med cervikal dystoni (studie MRZ 60201-0013, n=463). Studieresultaten tyder också på att Xeomin och jämförelsepreparatet har jämförbar effektivitets- och säkerhetsprofil hos patienter med blefarospasm eller cervikal dystoni vid användning med doskonverteringsförhållandet 1:1 (se avsnitt 4.2).

Blefarospasm

Xeomin har undersökts i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie i fas III

som omfattade totalt 109 patienter med blefarospasm. Patienterna hade en klinisk diagnos på benign essentiell blefarospasm, med "Jankovic Rating Scale" (JRS) svårighetsgrad ≥ 2 vid baseline, och ett stabilt tillfredsställande terapeutiskt svar vid tidigare administrering av jämförelsepreparatet (onabotulinumtoxinA).

Patienterna randomiserades (2:1) till en singeladministrering av Xeomin (n=75) eller placebo (n=34) med en dos som liknade (+/- 10 %) de 2 senaste injektionstillfällena med Botox före deltagande i studien. Den högsta tillåtna dosen i den här studien var 50 enheter per öga. Den genomsnittliga dosen av Xeomin var 32 enheter per öga.

Det primära resultatmättet var förändring av JRS svårighetsgrad från baseline till 6 veckor efter injektion hos ITT-populationen (intent-to-treat), med saknade värden ersatta av patientens senaste värde (senaste observationen överförd). I ITT-populationen var skillnaden i förändring av JRS svårighetsgrad mellan gruppen som fick Xeomin och gruppen som fick placebo från baseline till vecka 6 -1,0 (95 % CI -1,4; -0,5) poäng och statistiskt signifikant ($p < 0,001$).

Patienterna kunde fortsätta med förlängningsperioden om en ny injektion krävdes. Patienterna fick upp till fem injektioner av Xeomin med ett kortaste intervall mellan två injektioner på minst sex veckor (48-69 veckors total studieduration och en maxdos på 50 enheter per öga). Under hela studien var medianen för injektionsintervall hos patienter behandlade med Xeomin mellan 10,14 (intervall 1) och 12,00 veckor (intervall 2 till 5).

I en annan dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie med en öppen förlängningsperiod undersöktes effekten för Xeomin hos totalt 61 patienter med en klinisk diagnos på benign essentiell blefarospasm och med "Jankovic Rating Scale" (JRS) svårighetsgrad ≥ 2 vid baseline. Dessa var behandlingsnaiva för botulinumtoxin, dvs. de hade inte fått någon behandling med botulinumtoxin för blefarospasm på minst 12 månader före administreringen av Xeomin. Under huvudperioden (6–20 veckor) randomiserades patienterna till att få en singeladministrering av Xeomin i doserna 12,5 enheter per öga (n = 22), 25 enheter per öga (n = 19) eller placebo (n = 20). Patienterna som behövde en ny injektion kunde fortsätta med förlängningsperioden och få ytterligare en injektion av Xeomin.

Under huvudperioden var medianlängden på behandlingsintervallerna 6 veckor i placebogruppen, 11 veckor i gruppen som behandlades med 12,5 enheter per öga och 20 veckor i gruppen som behandlades med 25 enheter per öga. Den genomsnittliga skillnaden (LS) baserat på ANCOVA jämfört med placebo (95 % KI) i förändringen av JRS-svårighetsgraden från baseline fram till vecka 6 var -1,2 (-1,9, -0,6) i gruppen som fick 25 enheter Xeomin per öga och befanns vara statistiskt signifikant, medan respektive skillnad jämfört med placebo i gruppen som fick Xeomin 12,5 enheter var -0,5 (-1,1, 0,2), vilket inte var statistiskt signifikant.

Under förlängningsperioden fick patienterna en injektion av Xeomin (n = 39) med en genomsnittlig dos på nära 25 enheter (intervall: 15–30 enheter) per öga, och medianlängden på behandlingsintervallet var 19,9 veckor.

Spastisk tortikollis

Xeomin har undersökts i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie i fas III med total 233 patienter med cervikal dystoni. Patienterna hade en klinisk diagnos som i huvudsak var roterande cervikal dystoni med totalpoäng ≥ 20 på Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) vid baseline. Patienterna randomiserades (1:1:1) till en singeladministrering av Xeomin 240 enheter (n=81), Xeomin 120 enheter (n=78) eller placebo (n=74). Antalet injektioner och injektionsställen fastställdes av prövaren.

Den primära effektvariabeln var skillnad i minsta kvadratmedelvärde (LS mean) från baseline till vecka 4 efter injektion för totalpoäng på TWSTRS hos ITT-populationen (intent-to-treat), med saknade värden ersatta med patientens baselinevärden (full statistisk modell). Förändringen av totalpoäng på TWSTRS från baseline till vecka 4 var signifikant högre i Xeomingrupperna jämfört med förändringen i placebogruppen ($p < 0,001$ för alla statistiska modeller). Dessa skillnader var också kliniskt betydelsefulla, t.ex. -9,0 poäng för 240 enheter jämfört med placebo och -7,5 poäng för 120 enheter jämfört med placebo i den fulla statistiska modellen.

Patienterna kunde fortsätta med förlängningsperioden om en ny injektion krävdes. Patienterna fick upp till

fem injektioner av 120 enheter eller 240 enheter Xeomin med ett kortaste intervall mellan två injektioner på minst sex veckor (48-69 veckors total studieduration). Under hela studien var medianen för injektionsintervall hos patienter behandlade med Xeomin mellan 10,00 (intervall 1) och 13,14 veckor (intervall 3 och 6).

Spasticitet i övre extremiteter (vuxna)

I den pivotala studien (dubbelblind, placebokontrollerad, multicenter) som utfördes på patienter med spasticitet i övre extremiteter efter stroke, randomiserades 148 patienter att få Xeomin (n=73) eller placebo (n=75). Den kumulativa dosen efter 6 upprepade behandlingar i en klinisk prövning var i genomsnitt 1 333 enheter (max 2 395 enheter) under en period på upp till 89 veckor.

Såsom fastställts för den primära effektparametern (responsfrekvens för böjd handled med Ashworth-skalan vid vecka 4, respons definieras som förbättring av minst en poäng på den 5-gradiga Ashworth-skalan), hade patienter behandlade med Xeomin (responsfrekvens: 68,5 %) en 3,97-faldigt ökad chans för respons relativt de patienter som fick placebo (responsfrekvens: 37,3 %; 95 % KI: 1,90 till 8,30; p<0,001, ITT-population).

Denna fixerade dosstudie var inte designad att skilja mellan kvinnliga och manliga patienter, dock var responsfrekvensen i en post-hoc-analys högre hos kvinnliga (89,3 %) jämfört med manliga (55,6 %) patienter, där skillnaden statistiskt sett endast var signifikant för kvinnor. Emellertid var responsfrekvensen i Ashworth-skalan efter 4 veckor för manliga patienter behandlade med Xeomin konsekvent högre i alla behandlade muskelgrupper jämfört med placebo. Baserat på patientens begäran om återbehandling var medianlängden för effekten i denna pivotala studie, följt av den öppna förlängningsperioden, 14 veckor (kvartilintervall: 13-17 veckor) och i de flesta injektionscykler (95,9 %) var tiden till återbehandling mellan 12 och 28 veckor.

Responsfrekvens var liknande hos män jämfört med kvinnor i den öppna förlängningsperioden av den pivotala studien (flexibel dosering var möjlig under denna studieperiod) där 145 patienter inkluderades och upp till 5 injektionscykler utfördes, samt i den observatörblinda studien (EudraCT nummer 2006-003036-30) där effektivitet och säkerhet av Xeomin i två olika spädningar värderades hos 192 patienter med spasticitet av olika etiologi i övre extremiteter.

En annan dubbelblind, placebokontrollerad klinisk fas III-studie inkluderade totalt 317 behandlingsnaiva patienter med spasticitet i övre extremiteter minst tre månader efter stroke. Under huvudperioden administrerades en fast totaldos av Xeomin (400 enheter) intramuskulärt till det definierade primära kliniska målet som valdes ut bland böjd armbåge, böjd handled eller knuten näve och till andra drabbade muskelgrupper (n = 210). Den bekräftande analysen av de primära och co-primära effektvariablerna vid vecka 4 efter injektion visade statistiskt signifikanta förbättringar av antalet responders med Ashworth-skalan eller förändringar från baseline med Ashworth-skalan, och provarens globala intryck av förändring.

296 behandlade patienter slutförde huvudperioden och deltog i den öppna förlängningscykeln (OLEX - Open label Extension). Under förlängningsperioden fick patienter upp till tre injektioner. Varje OLEX-cykel bestod av ett behandlingstillfälle (totaldos 400 enheter Xeomin, flexibelt fördelad bland alla drabbade muskler) följt av en observationsperiod på 12 veckor. Den totala studielängden var 48 veckor.

Behandling av axelmuskler undersöktes i en öppen fas IIIstudie som inkluderade 155 patienter med kliniskt behov av behandling av kombinerad spasticitet i övre och nedre extremiteter. Studieprotokollet tillät administrering med doser upp till 600 enheter Xeomin till övre extremiteter. Studien visade ett positivt förhållande mellan ökad dos av Xeomin och förbättring av patienternas tillstånd enligt Ashworth-skalan och andra effektvariabler utan att äventyra patientens säkerhet eller tolerans av Xeomin.

Spasticitet i övre och nedre extremiteter på grund av cerebral pares (barn/ungdomar)

Utvärdering av nedre extremiteter

I en dubbelblind klinisk dos-respons-studie i fas III med parallella grupper ingick 311 barn och ungdomar (2-17 år) med ensidig eller dubbelsidig spasticitet i de nedre extremiteterna på grund av cerebral pares. För behandling av spasticitet i nedre extremiteter administrerades Xeomin i tre behandlingsgrupper (4 enheter/kg kroppsvikt och som högst 100 enheter, 12 enheter/kg kroppsvikt och som högst 300 enheter eller 16 enheter/kg kroppsvikt och som högst 400 enheter) för behandling av två utvalda kliniska mönster för nedre extremiteter (pes equinus, böjt knä och addukterat lår).

I denna studie var lågdosgruppen avsedd att fungera som kontrollgrupp. Inga statistiskt signifikanta skillnader visades i jämförelsen mellan den höga dosen och den låga dosen, varken vad gäller det primära eller det co-primära effektmåttet. Den genomsnittliga LS-förändringen (SE, 95 % KI) jämfört med baseline på Ashworth-skalan för plantarflexorer 4 veckor efter injektion var -0,70 (0,061, 95 % KI: -0,82, -0,58) för den höga dosen och -0,66 (0,084, 95 % KI: -0,82, -0,50) för den låga dosen med ett p-värde på 0,650. Förbättring av muskeltonus återspeglades inte i någon effekt på funktionen eller i prövarens globala intryck av förändring. Adekvat dosering av Xeomin för behandling av spasticitet i nedre extremiteter hos barn och ungdomar kan inte fastställas. Inga oväntade biverkningar rapporterades i den dubbelblinda behandlingen eller den öppna långsiktiga behandlingen med Xeomin över fyra injektionscykler.

Utvärdering av övre extremiteter

I en andra dubbelblind dos-respons-studie i fas III med parallella grupper behandlades totalt 350 barn och ungdomar (2-17 år) med spasticitet endast i övre extremiteter eller med kombinerad spasticitet i övre och nedre extremiteter på grund av cerebral pares med Xeomin. För behandling av spasticitet i övre extremiteter (böjd armbåge, böjd handled, knuten näve, pronerad underarm, inslagen tumme) eller kombinerad spasticitet i övre och nedre extremiteter (pes equinus, böjt knä, addukterat lår) administrerades Xeomin i tre behandlingsgrupper under huvudperioden med en injektionscykel: 2–5 enheter/kg kroppsvikt och som högst 50–125 enheter, 6–15 enheter/kg kroppsvikt och som högst 150–375 enheter och 8–20 enheter/kg kroppsvikt och som högst 200–500 enheter. Patienterna fortsatte med den högsta dosen under den öppna förlängningsperioden av studien med tre injektionscykler.

En statistisk signifikant skillnad mellan den låga och den höga dosen observerades i förändringen jämfört med baseline på Ashworth-skalan för armbågsflexor eller handledsflexor vid vecka 4 efter injektion (-0,22 [95 % KI: -0,4, -0,04] p=0,017). Förbättring av muskeltonus återspeglades inte i någon effekt på funktionen eller i prövarens globala intryck av förändring. Adekvat dosering av Xeomin för behandling av spasticitet i övre extremiteter hos pediatrika patienter kan därför inte fastställas utifrån den här studien.

Inga oväntade säkerhetsproblem rapporterades i behandlingen av spasticitet i övre och nedre extremiteter med Xeomin i upp till fyra injektionscykler (14± 2 veckor vardera).

Kronisk hypersalivering (vuxna)

Den pivotala dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska fas III-studien inkluderade totalt 184 patienter som lidit av hypersalivering i minst tre månader som ett resultat av Parkinsons sjukdom, atypisk parkinsonism, stroke eller traumatisk hjärnskada. Under huvudperioden administrerades en fast total dos av Xeomin (100 eller 75 enheter) eller placebo intraglandulärt vid ett definierat dosförhållande på 3:2 i parotiskörtlarna respektive submandibulariskörtlarna.

Behandling	Tidpunkt	uSFR (g/min)		GICS (skattningspunkt)	
		n obs	LS-medelvärde (SE)	n obs	LS-medelvärde (SE)
Placebo	Vecka 4	36	-0,04 (0,033)	36	0,67 (0,186)
100 enheter	Vecka 4	73	-0,13 (0,026)	74	1,25 (0,144)
100 enheter	Vecka 8	73	-0,13 (0,026)	74	1,30 (0,148)
100 enheter	Vecka 12	73	-0,12 (0,026)	74	1,21 (0,152)
100 enheter	Vecka 16	73	-0,11 (0,027)	74	0,93 (0,152)

uSFR: ostimulerad salivflödes hastighet (Unstimulated Salivary Flow Rate); GICS: skala för globalt intryck av förändring (Global Impression of Change Scale)
n obs: antal observationer; LS: genomsnittlig skillnad från baseline (Mean difference to baseline); SE: medelvärdets standardfel (Standard Error)

I vecka 4 observerades minst 1 punkts förbättring på GICS-skalan (co-primärt effektmått) hos 73 % av de patienter som behandlades med 100 enheter Xeomin jämfört med 44 % av patienterna i placebogruppen. Den bekräftande analysen av de båda co-primära effektvariablerna (uSFR och GICS i vecka 4 efter injektion) visade statistiskt signifikanta förbättringar i behandlingsgruppen som fick 100 enheter jämfört med placebo. Förbättringar i effektparametrar i vecka 8 och 12 efter injektion kunde visas och var bestående upp till den sista observationspunkten för huvudperioden i vecka 16. Co-primära effektvariabler i vecka 4 visade bättre resultat för ultraljudsledd tillämpning jämfört med anatomiska landmärken (uSFR p-värde 0,019 jämfört med 0,099 och GICS 0,003 jämfört med 0,171).

173 behandlade patienter slutförde huvudperioden och fortsatte till förlängningsperioden.

Förlängningsperioden bestod av tre dosblindade cykler, var och en med ett behandlingstillfälle (totaldos 100 eller 75 enheter Xeomin, med samma dosförhållande som i huvudperioden) följt av en 16 veckor lång observationsperiod. 151 patienter slutförde förlängningsperioden. Resultaten från förlängningsperioden bekräftade fynden i huvudperioden och visade på de fortsatta behandlingsfördelarna med 100 enheter Xeomin.

Kronisk hypersalivering (barn/ungdomar)

I en dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie behandlades totalt 255 barn och ungdomar (2-17 år) med en kroppsvikt på minst 12 kg, vilka led av kronisk hypersalivering till följd av neurologiska sjukdomar och/eller intellektuell funktionsnedsättning. Under huvudperioden fick 220 patienter i åldern 6-17 år Xeomin-behandling enligt kroppsviktsklass med upp till 75 enheter eller placebo. Behandlingen administrerades med vägledning av ultraljud intraglandulärt med ett definierat dosförhållande på 3:2 i parotiskörtlarna respektive submandibulariskörtlarna.

Behandling	Tidpunkt	uSFR (g/min)		GICS (skattningspunkter)	
		n obs	LS medelvärde (SE)	n obs	LS medelvärde (SE)
Placebo	Vecka 4	72	-0,07 (0,015)	72	0,63 (0,104)
XEOMIN enligt kroppsviktsklass	Vecka 4	148	-0,14 (0,012)	148	0,91 (0,075)
	Vecka 8	146	-0,16 (0,012)	146	0,94 (0,068)
	Vecka 12	147	-0,16 (0,013)	147	0,87 (0,073)
	Vecka 16	145	-0,15 (0,013)	146	0,77 (0,070)

uSFR: ostimulerad salivflödes hastighet (Unstimulated Salivary Flow Rate); GICS: skala för globalt intryck av förändring (Global Impression of Change Scale); n obs: antal observationer (Number observed); LS: genomsnittlig skillnad från baseline (Mean difference to baseline); SE: medelvärdets standardfel (Standard Error)

Den bekräftande analysen av de co-primära effektvariablerna (uSFR och GICS i vecka 4 efter injektion) visade statistiskt signifikanta och kliniskt relevanta förbättringar i Xeomingruppen jämfört med placebo. För båda effektparametrarna observerades statistiskt signifikanta skillnader mellan behandlingsgrupperna upp till slutet av huvudperioden i vecka 16.

Alla 35 barn i åldern 2-5 år behandlades med Xeomin enligt deras kroppsviktsklass. Ingen placebogrupp

användes som kontroll och de visade förbättringar av de undersökta effektvariablerna liknande dem som observerades i gruppen 6-17 år som behandlades med Xeomin.

247 patienter deltog i den efterföljande första cykeln av den öppna förlängningsperioden (Open-label Extension Period- OLEX). OLEX bestod av tre ytterligare cykler, var och en med ett enda behandlingstillfälle följt av en 16 veckor lång observationsperiod. Alla patienter fick Xeomin enligt samma förbestämda doseringsschema och samma dosförhållande som användes under huvudperioden. Totalt 222 patienter slutförde OLEX. Resultaten från OLEX bekräftade fynden från huvudperioden och visade på fortlöpande behandlingsfördelar.

Inga nya eller oväntade säkerhetsproblem identifierades.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Xeomin:

- för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av dystoni
- för spädbarn och småbarn 0-24 månader vid behandling av muskelpasticitet och kronisk hypersalivering.

Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Allmän beskrivning av den aktiva substansen:

Klassiska kinetiska studier och distributionsstudier kan inte utföras med botulinumneurotoxin typ A, då den aktiva substansen används i så små kvantiteter (pikogram per injektion) och binder snabbt och irreversibelt till de kolinerga nervändsluten.

Nativt botulinumtoxin typ A är ett komplex med hög molekylvikt, som förutom neurotoxinet (150 kD) innehåller andra icke-toxiska proteiner som hemagglutiner och nonhemagglutiner. Till skillnad från konventionella preparat innehållande botulinum toxin typ A så innehåller Xeomin rent (150 kD) neurotoxin eftersom det är fritt från komplexbildande proteiner och således har ett lågt innehåll av främmande proteiner. Det främmande proteininnehållet som administreras anses vara en av faktorerna för sekundär terapivikt.

Det har påvisats att botulinumneurotoxin typ A undergår retrograd axonal transport efter intramuskulär injektion. Retrograd transsynaptisk passage av botulinumneurotoxin typ A till centrala nervsystemet har dock inte påvisats vid terapeutiskt relevanta doser.

Receptorbundet botulinumneurotoxin typ A upptas av nervändslutet genom endocytos, innan det når sitt mål (SNAP-25) och därefter bryts ned intracellulärt. Fritt cirkulerande molekyler av botulinumneurotoxin typ A, som inte har bundit till receptorer i presynaptiska, kolinerga nervändslut, fagocyteras eller pinocyteras och förstörs som andra fritt cirkulerande proteiner.

Distribution av den aktiva substansen i patient

Farmakokinetiska studier med Xeomin på människa har inte utförts på grund av ovan nämnda skäl.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende kardiologisk och intestinal säkerhetsfarmakologi visade inte några särskilda risker för människa.

De fynd som gjorts vid toxikologiska studier vid upprepad dosering med Xeomin efter intramuskulär injektion till djur hänför sig framförallt till dess farmakodynamiska effekter, d.v.s. atoni, pares och atrofi i den injicerade muskeln.

På liknande sätt reducerades den injicerade submandibulära spottkörtelns vikt vid alla dosnivåer, och acinusatrofi i spottkörteln observerades vid den högsta dosen på 40 enheter/kg efter fyra upprepade injektioner av Xeomin i 8-veckorsintervall hos råttor.

Inga bevis för lokal intolerabilitet har visats. Reproduktionsstudier med Xeomin visade varken oönskade effekter på fertiliteten hos han- eller honkaniner eller några direkta effekter på embryofetal eller på pre- och postnatal utveckling hos råttor och/eller kaniner. Administrering varje dag, varje vecka eller varannan vecka av doser av Xeomin i embryotoxicitetsstudier som visade minskad kroppsvikt för moderdjuret ökade emellertid antalet missfall hos kaniner och minskade fostervikten hos råttor. En kontinuerlig systemisk exponering av honorna under den (okända) känsliga fasen av organogenesen som en förutsättning för framkallande av teratogena effekter kan inte nödvändigtvis förutsättas i dessa studier.

I en toxicitetsstudie på juvenila råttor efter avvänjning observerades atrofi i germinalepitelet i testiklarna och hypospermi vid de högsta testade doserna (30 enheter/kg/adm) utan inverkan på hanarnas fertilitet. När honor och hanar parades vid 14 veckors ålder var parningsresultatet reducerat hos hanar som fick en hög dos, vilket kan bero på svaghet i extremiteterna eller den avsevärt lägre kroppsvikten. Ingen effekt sågs i det genomsnittliga antalet gulkroppar, men preimplantationsförlusterna ökade vid 10 enheter/kg/adm och högre. Huruvida detta fynd var en han- eller honmedierad effekt kunde inte utredas fullständigt.

I enlighet härmed var säkerhetsmarginalerna med avseende på klinisk behandling i allmänhet små när det gäller höga kliniska doser.

Inga studier av gentoxicitet eller karcinogenicitet har utförts med Xeomin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Humant albumin
Sackaros

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Xeomin 50 enheter pulver till injektionsvätska, lösning: 3 år
Xeomin 100 enheter pulver till injektionsvätska, lösning: 4 år
Xeomin 200 enheter pulver till injektionsvätska, lösning: 3 år

Färdigberedd injektionslösning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet för det färdigblandade preparatet har visats i 24 timmar vid 2 °C till 8 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsbetingelser före användning användarens ansvar och bör vanligen inte överstiga 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, om inte beredning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska (typ 1-glas) med propp (bromobutylgummi) och säkerhetsförsegling (aluminium).

Xeomin 50 enheter pulver till injektionsvätska, lösning: Förpackningsstorlekar med 1, 2, 3 eller 6 flaskor, som innehåller 50 enheter vardera.

Xeomin 100 enheter pulver till injektionsvätska, lösning: Förpackningsstorlekar med 1, 2, 3, 4 eller 6 flaskor, som innehåller 100 enheter vardera.

Xeomin 200 enheter pulver till injektionsvätska, lösning: Förpackningsstorlekar med 1, 2, 3, 4 eller 6 flaskor, som innehåller 200 enheter vardera.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

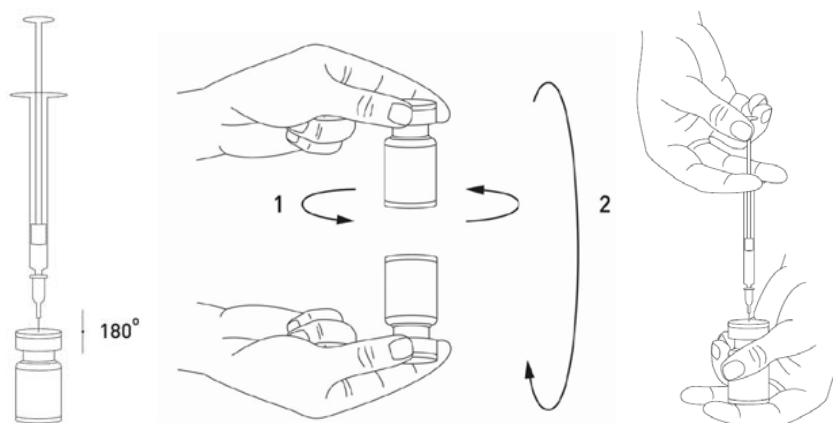
6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning

Xeomin rekonstitueras innan användning med natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %).

Beredning och spädning ska utföras enligt riktlinjer för god klinisk sed, med särskild hänsyn tagen till aseptik.

Beredning av injektionsflaskans innehåll och färdigställandet av sprutan bör ske över pappershanddukar med plastad yta för att fånga upp eventuellt spill. En lämplig mängd natriumkloridlösning (se tabell över spädningen) dras upp i en spruta. En 20-27 gauge kort avfasad nål rekommenderas för beredning. Efter vertikalt införande av nålen genom gummiproppen ska spädningvätskan injiceras försiktigt i injektionsflaskan för att förhindra skumbildning. Om vakuumet inte drar in spädningvätskan i injektionsflaskan ska injektionsflaskan kasseras. Sprutan ska tas bort från injektionsflaskan och Xeomin ska blandas med spädningvätskan genom att försiktigt snurra och vända injektionsflaskan – lösningen ska inte skakas kraftigt. Vid behov ska nålen som använts vid beredningen vara kvar i injektionsflaskan och den mängd lösning som krävs dras upp med en ny steril spruta lämplig för injektion.



Färdigberedd Xeomin är en klar färglös lösning.

Använd inte Xeomin om lösningen ser grumlig ut eller innehåller flock eller partiklar.

Försiktighet ska iakttagas så att rätt volym spädningsvätska används för den valda styrkan för att förhindra oavsiktlig överdosering. Om olika flaskstorlekar av Xeomin används som del av en injektionsbehandling, måste försiktighet iakttagas så att korrekt mängd spädningsvätska används för att lösa ett specifikt antal enheter per 0,1 ml. Mängden spädningsvätska varierar mellan Xeomin 50 enheter, Xeomin 100 enheter och Xeomin 200 enheter. Varje spruta ska märkas i enlighet med detta.

Följande tabell visar möjliga koncentrationer för Xeomin 50, 100 och 200 enheter:

Resulterande dos (i enheter per 0,1 ml)	Tillsatt spädningsvätska (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning)		
	Injektionsflaska med 50 enheter	Injektionsflaska med 100 enheter	Injektionsflaska med 200 enheter
20 enheter	0,25 ml	0,5 ml	1 ml
10 enheter	0,5 ml	1 ml	2 ml
8 enheter	0,625 ml	1,25 ml	2,5 ml
5 enheter	1 ml	2 ml	4 ml
4 enheter	1,25 ml	2,5 ml	5 ml
2,5 enheter	2 ml	4 ml	Ej relevant
2 enheter	2,5 ml	5 ml	Ej relevant
1,25 enheter	4 ml	Ej relevant	Ej relevant

All injektionslösning som har förvarats i mer än 24 timmar samt all oanvänd injektionslösning ska kasseras.

Rutin för säker destruktion av injektionsflaskor, sprutor och använt material

Alla oanvända injektionsflaskor eller resterande lösning i injektionsflaskan och/eller sprutor ska autoklaveras. Alternativt kan rester av Xeomin inaktiveras med tillsats av en följande lösningar: 70 % etanol, 50 % isopropanol, 0,1 % SDS (anjondetergent), utspädd natriumhydroxidlösning (0,1 N NaOH) eller med utspädd natriumhypokloritlösning (minst 0,1 % NaOCl).

Efter inaktivering ska injektionsflaskor, sprutor och material inte tömmas och måste kastas i lämpliga behållare och kasseras enligt gällande anvisningar.

Rekommendationer om någon incident uppkommer vid hantering av botulinumtoxin typ A

- Utspild produkt måste torkas upp: antingen med absorberande material impregnerat med någon av de lösningar som anges ovan för torr produkt, eller med torrt absorberande material för rekonstituerad produkt.
- Kontaminerade ytor ska rengöras med absorberande material impregnerat med någon av de lösningar som anges ovan och därefter torkas.
- Om en injektionsflaska krossas ska man fortsätta enligt ovan genom att försiktigt samla upp glasbitarna och torka upp produkten utan att skärsår uppkommer.
- Om produkten kommer i kontakt med hud, ska området sköljas med rikliga mängder vatten.
- Om produkt kommer in i ögonen ska de sköljas noga med rikliga mängder vatten eller med ögonskölj-lösning.
- Om produkt kommer i kontakt med ett sår eller på skadad hud ska huden sköljas noga med rikliga mängder vatten. Lämpliga medicinska åtgärder beroende på injicerad dos ska vidtas.

Dessa instruktioner för hantering och kassering ska följas strikt.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstrasse 100
D-60318 Frankfurt/Main
Tyskland

Box 11 13 53
60048 Frankfurt/Main
Tyskland

Telefon: +49-69/1503-1
Fax: +49-69/1503-200

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Xeomin 50 enheter: 28921
Xeomin 100 enheter: 22743
Xeomin 200 enheter: 32431

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17.04.2008 (100 enheter)
Datum för den senaste förnyelsen: Xeomin 50 enheter 03.06.2016
Datum för den senaste förnyelsen: Xeomin 100 enheter 03.06.2016
Datum för den senaste förnyelsen: Xeomin 200 enheter 30.04.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.9.2021