

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xeomin 100 LD<sub>50</sub> yksikköä injektiokuiva-aine, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 100 LD<sub>50</sub> yksikköä\* *Clostridium botulinum* A-tyypin neurotoksiinia (150kD), joka ei sisällä kompleksoivia proteiineja

\*Yksi yksikkö vastaa LD<sub>50</sub>-arvon mediaaniarvoa, kun valmistettua liuosta injisoidaan määritellyissä olosuhteissa hiirten vatsaonteloon.

LD<sub>50</sub>-arvon määrittymenetelmien eroista johtuen nämä yksiköt koskevat vain Xeominia, eivätkä ne ole vaihdettavissa muihin botulinumtoksiinivalmisteisiin.

Apuaineet:

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten

Valkoinen jauhe

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Xeomin on tarkoitettu blefarospasmin, servikaalisen dystonian eli spastisen tortikolliksen ja aivohalvauksen jälkeisen käsivarsien jäykkyyden, mikä ilmenee ranteen fleksiona ja nyrkkiin puristettuna kätenä, oireenmukaiseen hoitoon aikuisilla.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

**Xeominin yksiköihin (U) perustuvat suositukset eivät ole keskenään vaihdettavissa muiden botulinumtoksiinia sisältävien valmisteiden annosten kanssa.**

Xeominia saavat antaa vain asianmukaisen koulutuksen saaneet lääkärit, joilla on kokemusta tällaisesta hoidosta ja vaadittavien laitteiden käytöstä, esim. elektromyografia (EMG).

Käyttövalmis Xeomin-liuos on tarkoitettu annettavaksi lihaksensisäisenä injektiona.

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

Käyttövalmiin liuoksen valmistus/injektiopullon sisällön laimennusohjeet on esitetty kohdassa

6.6. Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen Xeomin tulee käyttää vain yhdellä antokerralla ja vain yhdelle potilaalle.

Xeominin annosta voidaan pienentää tai suurentaa injisoimalla pienempi tai suurempi määrä liuosta. Mitä pienempi injektion määrä on, sitä vähemmän on paineentunnetta ja A-tyypin botulinumneurotoksiinin leviämistä kohdelihaksessa. Tästä on hyötyä silloin, kun pieniä lihasryhmiä hoidettaessa halutaan vähentää viereisiin lihaksiin kohdistuvia vaikutuksia.

#### ***Blefarospasmi (luomikouristus)***

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

Xeomin 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 häiritsevät näkökykyä.

Suosittelava alkuannos on 1,25–2,5 yksikköä (U) (0,05–0,1 ml) per injektio kohta. Alkuannos ei saa olla yli 25 yksikköä (U) silmää kohti. Luomikouristuksen hoidossa kokonaisannos ei saa ylittää 100 yksikköä (U) joka 12. viikko annettuna.

Injektion antamista yläluomen kohottajalihaksen (levator palpebrae superioris) lähelle tulee välttää ptoosin välttämiseksi. Kaksoiskuvia voi ilmetä, jos A-tyypin botuliini-neurotoksiinia pääsee leviämään alempaan vinoon silmälihakseen (inferior oblique). Tämä haittavaikutus voitaneen välttää, jos vältetään injektioiden antoa alaluomen mediaaliosaan.

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

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

#### ***Spastinen tortikollis***

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

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

Käytännössä kokonaisannos ei yleensä ole suurempi kuin 200 yksikköä (U). On kuitenkin

mahdollista antaa enintään 300 yksikön (U) annoksia. Yhteenkään injektion antokohtaan ei pidä antaa yli 50 yksikköä (U).

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

Sternocleidomastenius-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 (U).

Vaikutus alkaa ilmetä seitsemän vuorokauden kuluessa (mediaani) injektion annosta. Jokaisen käsittelyn vaikutus kestää yleensä noin 3–4 kuukautta, mutta vaikutus voi kuitenkin kestää myös huomattavasti pidempään tai olla lyhyempi. Hoitokertojen välin tulee olla vähintään 10 viikkoa.

#### ***Aivohalvauksen jälkeinen käsivarsien jäykkyys***

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

Injektiokohtien paikallistaminen elektromyografialla tai hermostimuloinnilla voi olla hyödyllistä. Monen injektointikohdan käyttäminen mahdollistaa sen, että Xeomin pääsee tasaisemmin kosketuksiin hermotusalueen kanssa. Monen injektointikohdan käyttämisestä on hyötyä etenkin suurempien lihasten yhteydessä.

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

Kliinisissä pivotaalitutkimuksissa on käytetty seuraavanlaisia alkuannoksia (yksikköä) aivohalvauksen jälkeisen käsivarsien jäykkyyden hoitoon:

<b>Kliininen tila</b>	<b>Yksikköä</b>
<i>Lihäs</i>	
<b>Ranteen fleksio</b>	
<i>Flexor carpi radialis</i>	50
<i>Flexor carpi ulnaris</i>	40
<b>Nyrkkiin puristettu käsi</b>	
<i>Flexor digitorum superficialis</i>	40
<i>Flexor digitorum profundus</i>	40
<b>Kyynärpään fleksio</b>	
<i>Brachioradialis</i>	60
<i>Biceps</i>	80
<i>Brachialis</i>	50
<b>Kyynärvarren pronataatio</b>	
<i>Pronator quadratus</i>	25
<i>Pronator teres</i>	40
<b>Kämmeneen suuntautunut peukalo</b>	
<i>Flexor pollicis longus</i>	20

<i>Adductor pollicis</i>	10
<i>Flexor pollicis brevis/</i>	10
<i>Opponens pollicis</i>	

Kliinisessä pivotaalitutkimuksessa pienin käytetty annos oli 170 yksikköä (U) ja suurin 400 yksikköä (U).

Toistuvassa hoidossa käytettävä annos määritetään yksilöllisesti potilaan tarpeiden mukaan. Seuraavassa taulukossa esitetään Xeomin-valmisteen lihaskohtaiset annokset:

<b>Kliininen tila</b> <i>Lihäs</i>	<b>Yksikköä</b> <b>(vaihteluväli)</b>	<b>Injektiokohtien</b> <b>määrä lihasta</b> <b>kohti</b>
<b>Ranteen fleksio</b>		
<i>Flexor carpi radialis</i>	25-100	1-2
<i>Flexor carpi ulnaris</i>	20-100	1-2
<b>Nyrkkiin puristettu käsi</b>		
<i>Flexor digitorum superficialis</i>	40-100	2
<i>Flexor digitorum profundus</i>	40-100	2
<b>Kyynärpään fleksio</b>		
<i>Brachioradialis</i>	25-100	1-3
<i>Biceps</i>	75-200	1-4
<i>Brachialis</i>	25-100	1-2
<b>Kyynärvarren pronataatio</b>		
<i>Pronator quadratus</i>	10-50	1
<i>Pronator teres</i>	25-75	1-2
<b>Kämmeneen suuntautunut peukalo</b>		
<i>Flexor pollicis longus</i>	10-50	1
<i>Adductor pollicis</i>	5-30	1
<i>Flexor pollicis brevis/</i>	5-30	1
<i>Opponens pollicis</i>		

Suosittelu kokonaisannos on korkeintaan 400 yksikköä (U) hoitokertaa kohti.

Potilasraporttien mukaan vaikutus alkoi 4 vuorokauden kuluttua hoidosta. Paras teho lihastonuksen paranemisessa todettiin 4 viikon kuluessa. Hoidon teho kesti yleensä 12 viikkoa. Injektioita ei saa toistaa useammin kuin joka 12. viikko.

#### ***Kaikki käyttöaiheet***

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

- Lihakseen injisoidun neurotoksiinin kliinisen vaikutuksen varmistaminen, esim. EMG-tutkimuksella erikoisyksikössä
- Vasteen puuttumisen selvittäminen; esim. injisoitavien lihasten huono erottaminen, liian pieni annos, puutteellinen injektiotekniikka, fiksoitunut kontraktuura, liian heikko antagonistilihas, vasta-aineiden mahdollinen muodostuminen

- On harkittava, onko A-typin botuliinineurotoksiinihoito 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) Käytetään EMG-ohjausta. 3) Ensimmäisen ja seuraavan hoitokerran suositettua vähimmäishoitoväliä noudatetaan.

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

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, A-typin botuliinineurotoksiinille, tai jollekin apuaineista.

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

Infektio suunnitellussa injektio kohdassa.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

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

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

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

Nielemisvaikeuksia on raportoitu tapauksista, joissa injektio on annettu muualle kuin kaulan lihaksiin (ks. kohta 4.4 Spastinen tortikollis).

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

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

kärkiä.

Xeominin käytössä on oltava varovainen:

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

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

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

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

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

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

### ***Blefarospasmi***

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

Luomenreunan uloskääntymisen estämiseksi ei 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 Xeominia, voi altistaa sarveiskalvon kuivumiselle, mikä voi johtaa sarveiskalvon päällyskerroksen pitkäaikaiseen vaurioon ja haavautumiseen varsinkin potilailla, joilla on aivohermojen (kasvohermo) häiriöitä. Sarveiskalvon tuntoa on testattava varoen potilailla, joille on aikaisemmin tehty silmäleikkauksia.

Silmäluomien pehmytosiin tulee helposti pieniä verenpurkauksia. Verenpurkauksien riskiä voidaan vähentää, jos injektioita annetaan painetaan kevyesti välittömästi injektioita annettaessa.

jälkeen.

### ***Spastinen tortikollis***

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). Nielemisvaikeudet voivat kestää jopa kaksi tai kolme viikkoa injektion jälkeen, mutta on raportoitu yksi tapaus, jossa nielemisvaikeudet kestivät jopa viisi kuukautta.

Nielemisvaikeuksia voitaneen vähentää, jos sternocleidomastoideukseen injisoitu annos on enintään 100 yksikköä (U). Nielemisvaikeuksien riski on suurempi potilailla, joiden kaulalihakset ovat pienemmät tai joille joudutaan antamaan injektio kumpaankin sternocleidomasteniium-lihakseen. Vaikeudet johtuvat Xeominin farmakologisen vaikutuksen leviämisestä ruokatorven lihaksiin.

### ***Aivohalvauksen jälkeinen käsivarsien jäykkyys***

Fokaalisen spastisuuden hoidossa Xeominia 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 kontraktuura.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

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

4-aminokinokoliinit voivat heikentää Xeominin tehoa.

## **4.6 Raskaus ja imetys**

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

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

Ei tiedetä, erittyykö A-tyyppin botuliiniineurotoksiini äidinmaitoon. Sen vuoksi Xeominin määräämistä imettäville äideille ei suositella.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteiden vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Xeomin voi kuitenkin aiheuttaa väsymystä, lihasheikkoutta, huimausta ja näköhäiriöitä, jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn.

Hoidettavien sairauksien luonteesta johtuen ajokyky ja koneiden käyttökyky saattavat heikentyä. Koska haittavaikutukset voivat ilmetä vasta viiveen jälkeen, jotkut Xeominin hoito- ja/tai

haittavaikutuksista voivat vaikuttaa myös ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Sen vuoksi tällaisten henkilöiden tulee välttää näitä toimintoja, kunnes heidän toimintakykynsä on palautunut täysin.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutuksia voi ilmetä, jos väärin kohdistetut injektiot aiheuttavat viereisten lihasten tilapäistä paralyysia. Suuret annokset saattavat aiheuttaa injektiokohtaa kauempana olevien lihasten halvaantumisen. Haittavaikutukset havaitaan tavallisesti käsittelyn jälkeisen viikon aikana, ja ne ovat luonteeltaan tilapäisiä. Niitä voi esiintyä rajallisella alueella injektiokohdan ympärillä (esim. paikallinen kipu, injektiokohdan arkuus tai verenvuoto).

Kuten minkä tahansa injektion yhteydessä, paikallista kipua, tulehdusta, tuntoharhoja, hypoestesiaa, aristusta, turvotusta/edeemaa, punoitusta, paikallista infektiota, verenvuotoa ja/tai mustelmia voi esiintyä.

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

#### **Eri käyttöaiheiden mukaiset haittavaikutusten esiintyvyydet**

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

#### ***Blefarospasmi***

Seuraavia Xeomin-hoitoon liittyneitä haittavaikutuksia on raportoitu:

#### Hermosto

Melko harvinainen: parestesiat, päänsärky

#### Silmät

Yleinen: ptoosi, silmien kuivuminen

Melko harvinainen: Sidekalvotulehdus

#### Ruoansulatuselimistö

Melko harvinainen: suun kuivuminen

#### Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinainen: Ihottuma

#### Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen: lihasheikkous.

#### Vammat ja myrkytykset

Melko harvinainen: toimenpiteen aiheuttama vaurio

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

### Hermosto

Melko harvinainen: huimaus, kasvohalvaus

### Silmät

Yleinen: pinnallinen pistemäinen sarveiskalvotulehdus, avoluomi, silmä-ärsytys, valonarkuus, kyynelvuoto  
Melko harvinainen: sarveiskalvotulehdus, luomenreunan uloskääntymä, kaksoiskuvat, luomenreunan sisäänkääntymä, näköhäiriöt, sumea näkö  
Harvinainen: silmäluomen turvotus  
Hyvin harvinainen: ahdaskulmaglaukooma, sarveiskalvon haavauma

### Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinainen: dermatiitti

### Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen: kasvolihasten heikkous

### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat

#### haitat:

Melko harvinainen: väsymys

### ***Spastinen tortikollis***

Seuraavia Xeomin-hoitoon liittyneitä haittavaikutuksia on raportoitu:

### Hermosto

Melko harvinainen: päänsärky, vapina

### Silmät

Melko harvinainen: silmäkipu

### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: Dysphonia

### Ruoansulatuselimistö

Yleinen: nielemisvaikeudet  
Melko harvinainen: ripuli, suun kuivuminen, oksentelu, paksusuolitulehdus

### Iho ja ihonalainen kudος

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

### Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: lihasheikkous, selkäkipu  
Melko harvinainen: luustokivut, lihaskivut

### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinainen: heikkous, injektiokohdan tulehdus, injektiokohdan arkuus

Kun tavanomaisia A-tyypin botulinumtoksiinikompleksia sisältäviä valmisteita käytettiin

Xeominilla tehtyjen kliinisten kokeiden vertailuvalmisteina, esiintyi seuraavassa niiden yleisyyden mukaan kuvattuja haittavaikutuksia. Näitä haittavaikutuksia saattaa esiintyä myös Xeominia käytettäessä:

#### Hermosto

Yleinen: huimaus, puutuminen, uneliaisuus

#### Silmät

Melko harvinainen: kaksoiskuvat, ptoosi

#### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen: nuha, ylähengitystieinfektio

Melko harvinainen: hengenahdistus, äänen muutos

#### Ruoansulatuselimistö

Yleinen: pahoinvointi, suun kuivuminen

#### Iho ja ihonalainen kudος

Yleinen: ihon haavaumat

#### Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: jäykkyys, lihasjännitys

#### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat

##### haitat

Erittäin yleinen: kipu, paikallinen heikkous

Yleinen: yleistynyt heikkous, flunssan kaltaiset oireet, huonovointisuus

Melko harvinainen: kuume

Spastisen tortikolliksen hoito voi aiheuttaa eriasteisia nielemisvaikeuksia, mikä voi aiheuttaa aspiraation riskin, joka saattaa vaatia hoitotoimenpiteitä. Nielemisvaikeudet voivat kestää jopa kaksi tai kolme viikkoa injektion jälkeen, mutta on raportoitu tapauksia, joissa nielemisvaikeudet ovat kestäneet jopa viisi kuukautta. Nielemisvaikeudet näyttävät olevan annoksen suuruudesta riippuvaisia. A-tyypin botuliinitoksiinikompleksia sisältävillä valmisteilla tehdyistä kliinisistä kokeista on raportoitu, että nielemisvaikeuksia esiintyy harvemmin, jos kokonaisannos hoitokertaa kohti ei ylitä 200 yksikköä (U).

#### ***Aivohalvauksen jälkeinen käsivarsien jäykkyys***

Xeominin on raportoitu aiheuttaneen seuraavia haittavaikutuksia:

#### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: injektiokohdan kipu, injektiokohdan hematooma

Melko harvinainen: kuumotus, astenia, perifeerinen turvotus

#### Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: lihasheikkous

Melko harvinainen: raajakipu, nivelen turvotus, myalgia

#### Ruoansulatuselimistö

Melko harvinainen: dysfagia, pahoinvointi, suun kuivuminen

### Hermosto

Melko harvinainen: dysestesia, päänsärky, hypoestesia

### Verisuonisto

Melko harvinainen: hematooma

### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: yskä

### Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinainen: punoitus

Osa näistä haitoista voi liittyä sairauteen.

### ***Yleistä***

Xeominin markkinoille tulon jälkeen on harvoin raportoitu paikallisia allergisia reaktioita, kuten turvotusta, edeemaa, punoitusta, kutinaa tai ihottumaa.

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

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

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

Seuraavia muita haittatapahtumia on raportoitu tavanomaisten A-typin botuliinitoksiinikompleksia sisältävien valmisteiden antamisen jälkeen: dysartria, mahakipu, hyperhidroosi, anoreksia, huonokuuloisuus, tinnitus, hermojuurivauriot.

Joitakin harvoja raportteja on julkaistu sydän-verisuonijärjestelmän häiriöistä, kuten rytmihäiriöt ja sydänkohtaukset, joista jotkut ovat johtaneet kuolemaan, botuliinitoksiinia sisältävien valmisteiden antamisen jälkeen. On kuitenkin jäänyt epäselväksi, johtuivatko nämä kuolemantapaukset botuliinitoksiinia sisältävistä valmisteista vai potilaan jo ennestään sairastamasta sydän-verisuonisairaudesta. Vakavia ja/tai välittömiä yliherkkyysoireita on ilmoitettu harvoin. Näitä ovat olleet anafylaksia, seerumitauti, nokkosihottuma, pehmytkudosturvotus ja hengenahdistus. Osa näistä reaktioista on ilmoitettu joko yksinään annetun tavanomaista A-typin botuliinitoksiinikompleksia sisältävän valmisteen jälkeen tai käytettynä yhdessä muiden lääkeaineiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan samankaltaisia reaktioita.

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

Ahdaskulmaglaukoomaa on ilmoitettu esiintyneen hyvin harvoin hoidettaessa blefarospasmia tavanomaista A-typin botuliinitoksiinikompleksia sisältävällä valmisteella.

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

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

Tavanomaisen A-tyyppin botulinumtoksiinikompleksia sisältävän valmistein antoon on kuvattu liittyneen monimuotoista punavihottumaa (erythema multiforme), nokkosrokkoa ja psorinkaltaista ihottumaa, mutta syy-yhteys on jäänyt epäselväksi.

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

#### **4.9 Yliannostus**

##### Yliannostuksen oireet:

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

##### Toimenpiteet yliannostuksen sattuessa:

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

### **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

#### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

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

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

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

A-tyyppin botulinumneurotoksiinin raskas ketju sitoutuu poikkeuksellisen selektiivisesti ja

voimakkaasti reseptoreihin, joita esiintyy vain kolinergisissä päätteissä. Soluun siirtymisen jälkeen neurotoksiinin kevyt ketju pilkkoo spesifisen kohdeproteiinin (SNAP 25), joka on välttämätön asetyylikoliinin vapautumiselle.

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

Pivotaalitutkimuksessa (kaksoisokkoutettu, lumelääkekontrolloitu monikeskustutkimus, EudraCT-numero 2005-003951-11) 148 aivohalvauksen jälkeisestä yläraajan jäykkyydestä kärsivää potilasta satunnaistettiin saamaan Xeominia (N=73) tai lumelääkettä (N=75) valmisteyhteenvedon kohdassa 4.2 annettujen hoidon aloitusta koskevien annossuosituksen mukaisesti. 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 neliportaisella Ashworth-asteikolla) vasteen saavuttamisen mahdollisuus oli 3,97 kertaa suurempi NT 201-hoitoa saaneilla potilailla (hoitovaste: 68,5 %) kuin lumelääkettä saaneilla (hoitovaste: 37,3 %; 95 % luottamusväli: 1,90 - 8,30;  $p < 0.001$ , ITT-populaatio).

Vakioannoksella toteutetussa tutkimuksessa ei ollut tarkoitus erotella nais- ja miespotilaita, mutta post-hoc analyysissä huomattiin, että 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 NT 201-hoitoa saaneilla potilailla kuitenkin jatkuvasti suurempi kaikissa hoidetuissa lihasryhmissä lumelääkkeeseen verrattuna.

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.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### a) Vaikuttavan aineen yleiset ominaisuudet:

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

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

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

Reseptoriin sitoutunut A-typin botulinumtoksiinin siirtyy hermopäätteeseen endosytoosin välityksellä ennen kohteensa (SNAP-25) saavuttamista ja hajoaa lopulta solussa. Verenkierrassa

olevat vapaat A-tyypin botulinumneurotoksiinimolekyylit, jotka eivät ole sitoutuneet presynaptisiin kolinergisten hermopäätteiden reseptoreihin, fagosytoituvat tai pinosytoituvat ja hajoavat samalla tavoin kuin muutkin verenkierrossa kiertävät vapaat proteiinit.

**b) Vaikuttavan aineen jakautuminen potilaissa:**

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Ihmisen albumiini  
Sakkaroosi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

### **6.3 Kestoaika**

Avaamaton injektiopullo: 4 vuotta

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

### **6.4 Säilytys**

Avaamaton injektiopullo: Säilytä alle 25 °C.

Käyttövalmiiksi sekoitetun liuoksen säilytysolosuhteet, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Injektiopullo (tyypin 1 lasia), jossa on kumitulppa (bromobutylikumia) ja alumiinisuojustiiviste.

Pakkauskoot: 1 (yksittäispakkaus), 2, 3, 4 tai 6 (kerrannaispakkaus) pulloa. On myös saatavana sairaalapakkaus, joka sisältää 6 injektio-pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Xeomin-liuos saatetaan käyttövalmiiksi injektiota varten steriiliä säilöntäaineetonta 9 mg/ml (0,9-prosenttista) natriumkloridiliuosta käyttäen. Käyttövalmiiksi saattaminen ja laimennus on tehtävä hyvien laboratoriokäytäntöjen mukaisesti, etenkin aseptiset seikat huomioiden.

Sekä käyttöliuoksen valmistus että ruiskun valmistelu on hyvä tehdä muovitaustaisen paperipyyhkeen päällä kaikkien roiskeiden saamiseksi talteen. Vedä ruiskuun riittävä määrä liuotinta (ks. laimennustaulukkoa). Puhdista kumitulpan paljastettu osa 70-prosenttisellä alkoholilla ennen kun työnnät neulan sen läpi. Liuotin tulee ruiskuttaa varovasti injektio-pulloon. Injektio-pullo pitää hävittää, jos alipaine ei vedä liuotinta injektio-pulloon. Xeomin-liuos on kirkas ja väritön liuos, joka ei sisällä hiukkasia.

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

Seuraavassa taulukossa on kuvattu mahdolliset laimennokset:

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

Injektio-liuokset joita on säilytetty kauemmin kuin 24 tuntia ja käyttämätön injektio-liuos on hävitettävä kokonaan.

Turvallisen hävittämisen varmistamiseksi käyttämättömiin injektio-pulloihin on lisättävä hieman vettä, jonka jälkeen ne on autoklavoitava. Kaikki käytetyt injektio-pullot, ruiskut ja roiskeet jne. pitää autoklavoida ja kaikki jäljelle jäänyt Xeomin on inaktivoitava laimennetulla natriumhydroksidiliuoksella (0,1 N NaOH).

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Merz Pharmaceuticals GmbH

Eckenheimer Landstraße 100  
D-60318 Frankfurt/Main  
Saksa

PL 11 13 53  
60048 Frankfurt/Main  
Saksa

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

22743

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

17.4.2008

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

05.01.2011