

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

XEOMIN, 50 ühikut süstelahuse pulber
XEOMIN, 100 ühikut süstelahuse pulber
XEOMIN, 200 ühikut süstelahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

XEOMIN, 50 ühikut süstelahuse pulber

Üks viaal sisaldab 50 ühikut A-tüüpi *Clostridium botulinum*'i neurotoksiini (150 kD), kompleksvalkude vaba*.

XEOMIN, 100 ühikut süstelahuse pulber

Üks viaal sisaldab 100 ühikut A-tüüpi *Clostridium botulinum*'i neurotoksiini (150 kD), kompleksvalkude vaba*.

XEOMIN, 200 ühikut süstelahuse pulber

Üks viaal sisaldab 200 ühikut A-tüüpi *Clostridium botulinum*'i neurotoksiini (150 kD), kompleksvalkude vaba*.

* *Clostridium botulinum*'i (Halli tüve) kultuurist eraldatud A-tüüpi *botulinum* neurotoksiin

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber
Valge pulber

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

XEOMIN on näidustatud

- blefarospasmi ja hemifatsiaalse spasmi,
- peamiselt rotatoorse tüüpi kaeladüstoonia (spasmoodiline kõõrkaelus),
- käelihaste spastilisuse ja
- neuroloogilistest häiretest tingitud kroonilise sialorröa sümptomaatiliseks raviks täiskasvanutele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Tulenevalt ühikute erinevusest tugevuse määramisel, ei ühildu XEOMIN'i ühikannused teiste A-tüüpi *botulinum* toksiini preparaatide kohta antud annustega.

Lisateavet XEOMIN'i ja tavapärase (900 kD) A-tüüpi *botulinum* toksiini kompleksi võrdlevate kliiniliste uuringute kohta vt lõik 5.1.

XEOMIN'i võivad manustada üksnes A-tüüpi *botulinum* toksiini manustamise osas vastava kvalifikatsiooniga ning vajaliku kogemusega arstid.

Optimaalse annuse, sageduse ja süstekohtade arvu määrab arst iga patsiendi kohta individuaalselt. Annust tuleb tiitrida.

XEOMIN'i soovitatavaid üksikannuseid ei tohi ületada.

Annustamine

Blefarospasm ja hemifatsiaalne spasm

Soovitatav algannus on 1,25...2,5 ühikut süstekoha kohta. Algannus ei tohi ületada 25 ühikut ühe silma kohta. Koguannus ei tohi ületada 50 ühikut silma kohta ühe raviseansi jooksul. Korduvravi ei tohi üldjuhul teha sagedamini kui iga 12 nädala järel. Ravi intervallid tuleb määrata vastavalt patsiendi tegelikule individuaalsele kliinilisele vajadusele.

Esmase toime ilmnemise mediaan on nelja päeva jooksul pärast süstimist. XEOMIN'i toime kestab tavaliselt ligikaudu 3...5 kuud, kuid võib kesta märkimisväärselt lühemat või pikemat aega.

Korduval ravikuuril võib annust suurendada kuni kaks korda, kui esmase ravi tulemust peetakse ebapiisavaks. Siiski ei anna täiendavat toimet manustamine üle 5,0 ühiku süstekoha kohta.

Hemifatsiaalse spasmiga patsiente tuleb ravida samamoodi kui ühepoolse blefarospasmiga patsiente.

Spasmoodiline kõõrkaelsus

Spasmoodilise kõõrkaelsuse ravis tuleb XEOMIN'i annustamisel lähtuda individuaalsest patsiendist, arvestades patsiendi pea ja kaela asendit, võimalikku valu lokalisatsiooni, lihase hüpertroofiat, patsiendi kehakaalu ja ravivastust.

Esmakordse ravikuurina ei tohi süstida rohkem kui 200 ühikut, annust saab vastavalt ravivastusele kohandada edasistel ravikordadel. Ühe kuuri ajal ei tohi ületada koguannust 300 ühikut. Ühte süstekoha ei tohi manustada rohkem kui 50 ühikut.

Esmase toime ilmnemise mediaanne aeg on seitsme päeva jooksul pärast süstimist. XEOMIN'i toime kestab tavaliselt ligikaudu 3...4 kuud, kuid see võib kesta märkimisväärselt lühemat või pikemat aega. Ravi intervallid ei tohi soovitatavalt olla lühemad kui 10 nädalat. Ravi intervallid tuleb määrata vastavalt patsiendi tegelikule individuaalsele kliinilisele vajadusele.

Käelihaste spastilisus

Täpsed annused ja süstekohtade arv tuleb valida iga patsiendi jaoks eraldi, sõltuvalt haaratud lihaste suuruselt, arvust ja paiknemisest, spastilisuse raskusest ja lokaalse lihasnõrkuse esinemisest.

Soovitatavad raviannused lihase kohta:

Kliiniline pilt <i>Lihase</i>	Ühikud (vahemik)	Süstekohtade arv lihase kohta
Painutatud ranne		
<i>Flexor carpi radialis</i>	25...100	1...2
<i>Flexor carpi ulnaris</i>	20...100	1...2
Rusikassesurutud käsi		
<i>Flexor digitorum superficialis</i>	25...100	2
<i>Flexor digitorum profundus</i>	25...100	2
Painutatud küünarliiges		
<i>Brachioradialis</i>	25...100	1...3
<i>Biceps</i>	50...200	1...4
<i>Brachialis</i>	25...100	1...2
Sisepööratud küünarvars		
<i>Pronator quadratus</i>	10...50	1
<i>Pronator teres</i>	25...75	1...2
Pöial peopesas		
<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
Sisepööratud/sirutatud/lähendatud õlg		

<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

Maksimaalne koguannus käelihaste spastilisuse raviks ei tohi ületada 500 ühikut ravikuuri kohta ja õlalihastesse ei tohi manustada rohkem kui 250 ühikut.

Patsiendid on märkinud, et toime algas 4 päeva jooksul pärast süstimist. Maksimaalset toimet lihastoonuse paranemise näol täheldati 4 nädala jooksul. Üldjuhul kestis ravi toime 12 nädalat, kuid toime kestus võib olla ka märkimisväärselt pikem või lühem. Korduvravi ei tohi üldjuhul teha sagedamini kui iga 12 nädala järel. Ravi intervallid määratakse vastavalt konkreetse patsiendi tegelikule kliinilisele ravivajadusele.

Krooniline sialorröa

Kasutada tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahust, mille kontsentratsioon on 5 ühikut/0,1 ml.

XEOMIN'i süstitakse parotiid- ja submandibulaarnäärmetesse mõlemal kehapoolel (neli sütet ühe ravi kohta kokku). Annus jagatakse parotiid- ja submandibulaarnäärmete vahel suhtega 3:2, nagu on näidatud järgnevas tabelis:

Näärmed	Ühikud	Kogus
Parotiidnäärmed	30 ühikut kehapoolle kohta	0,6 ml süste kohta
Submandibulaarnäärmed	20 ühikut kehapoolle kohta	0,4 ml süste kohta

Süstekoht peab olema näärme keskosa lähedal.

Soovitatav annus ühe raviseansi kohta on 100 ühikut. Seda maksimaalset annust ei tohi ületada. Ravi intervallid määratakse vastavalt konkreetse patsiendi tegelikule kliinilisele ravivajadusele. Korduvravi ei ole soovitatav teha sagedamini kui iga 16 nädala järel.

Kõik näidustused

Kui kuu aja jooksul pärast esmast süstimist ei ilmne ravitoimet, tuleb kasutada järgmisi abinõusid:

- neurotoksiini toime kliiniline kontroll süstitavas lihases, nt elektromüograafiline uuring vastavas asutuses;
- toime puudumise põhjuse analüüs, nt süstitavate lihaste halb eristamine, liiga väike annus, halb süstetehnika, fikseerunud kontraktuur, liiga nõrk antagonistlihas, võimalik antikehade teke;
- A-tüüpi *botulinum* neurotoksiini ravi sobivuse ülevaatamine;
- kui esmase ravi käigus ei ilmnenud kõrvaltoimeid, võib teha lisasüstimise järgmistel tingimustel: 1) annuse kohandamine viimase ravivastuse puudumise analüüsi põhjal, 2) haaratud lihaste lokaliseerimine selliste tehnikate abil, nagu elektromüograafia, 3) minimaalne intervall esmase ja korduva ravikorra vahel ei ületa soovitatut.

Lapsed

XEOMIN'i ohutus ja efektiivsus lastel ning noorukitel vanuses 0...17 aastat ei ole veel tõestatud.

Soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda, välja arvatud lõigus 4.1 kirjeldatud näidustuste korral.

Praegu olemasolevaid laste kliiniliste uuringute andmeid XEOMIN'i kohta on kirjeldatud lõigus 5.1.

Manustamisviis

Kõik näidustused

Juhised ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmiseks vt lõik 6.6. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist võib XEOMIN'i kasutada ainult üheks protseduuriks ning ainult ühel patsiendil.

XEOMIN on mõeldud lihasesiseseks ja näärmesiseseks (süljenäärmesiseseks) süstimiseks.

Blefarospasm ja hemifatsiaalne spasm

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist süstitakse XEOMIN'i lahus intramuskulaarselt sobiva steriilse nõela (nt 27...30 G/0,30...0,40 mm läbimõõt/12,5 mm pikkus) abil. Elektromüograafiline kontroll ei ole vajalik. Soovitatav süstelahuse kogus on ligikaudu 0,05 kuni 0,1 ml.

XEOMIN'i süstitakse mediaalsesse ja lateraalsesse silmasõõrlihasesse ülalau piirkonnas ja lateraalsesse silmasõõrlihasesse alalau piirkonnas. Võimalik on kasutada lisasüstekohti kulmupiirkonnas, lateraalses silmasõõrlihases ja näo ülapiirkonnas, kui sealsed spasmid segavad nägemist.

Ühepoolse blefarospasmi korral tohib süsteid teha ainult haige silma pool.

Hemifatsiaalse spasmiga patsiente tuleb ravida samamoodi kui ühepoolse blefarospasmiga patsiente.

XEOMIN'i kliinilistes uuringutes puudub kogemus süstetega näo alaosas. Näo alumise poole lihastesse ei tohi süstida, sest esineb ilmne risk lokaalse nõrkuse tekkeks, nagu on kirjandusandmetel teatatud pärast *botulinum*'i toksiooni süstimist sellesse piirkonda hemifatsiaalse spasmiga patsientidel.

Spasmoodiline kõõrkaelsus

Pindmiste lihaste süstimiseks kasutatakse sobivat (nt 25...30 G/0,30...0,50 mm läbimõõt/37 mm pikkus) steriilset nõela, sügavama lihaskonna süstimiseks võib kasutada nt 22 G/0,70 mm läbimõõt/75 mm pikkus nõela. Soovitatav süstemaht on ligikaudu 0,1 kuni 0,5 ml süstekoha kohta.

Spasmoodilise kõõrkaelsuse ravis süstitakse XEOMIN'i järgmistesse lihastesse:

m. sternocleidomastoideus, abaluu tõsturi lihas, *m. scalenus*, *m. splenius capitis* ja/või trapetslihas(ed).

See nimekiri ei ole lõplik, sest peaaegu iga lihas, mis liigutuste eest vastutab võib olla kahjustatud ja seega vajada ravi. Kui haigestunud lihast on raske kindlaks teha, tuleb manustamisel kasutada tehnilisi meetodeid, nagu elektromüograafia või ultraheli. Sobiva annuse valimisel tuleb arvesse võtta lihasmassi ning hüpertroofia või atroofia astet.

Mitme süstekoha kasutamine võimaldab düstooniilise lihase innerveeritud alad XEOMIN'iga ühtlasemalt katta, eriti on see vajalik suuremate lihaste puhul. Süstekohtade optimaalne arv sõltub keemiliselt denerveeritava lihase suuruselt.

Sternocleidomastoid-lihast ei tohi süstida bilateraalselt, kuna bilateraalsete süstete või üle 100 Ü annuste kasutamine suurendab kõrvaltoimete (eriti neelamishäire) tekkeriski.

Käelihaste spastilisus

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist süstitakse XEOMIN'i lahus sobiva steriilse nõela abil (pindmistesse lihastesse nt 26 G/0,45 mm läbimõõt/37 mm pikkus ning sügavamasse lihaskonda nt 22 G/0,7 mm läbimõõt/75 mm pikkus).

Kui esineb mis tahes raskusi üksikute lihaste eristamisel, on soovitatav haaratud lihaste lokaliseerimine tehniliste meetoditega, nagu elektromüograafia või ultraheli. Mitme süstekoha kasutamine võib anda XEOMIN'iga ühtlasema kokkupuute lihase innerveeritud aladega, eriti on see vajalik suuremate lihaste puhul.

Krooniline sialorröa

XEOMIN'i manustamiskõlblikuks muudetud lahus süstitakse intraglandulaarselt sobiva steriilse nõela abil (nt 27...30 G/läbimõõt 0,30...0,40 mm/pikkus 12,5 mm). Haaratud süljenäärmete lokaliseerimiseks saab kasutada anatoomilisi asukohti või ultraheli kontrolli, kuid eelistada tuleks ultraheli kontrolli meetodit, sest see võib anda paremaid ravitulemusi (vt lõik 5.1).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Lihaskiivsuse üldised häired (nt *myasthenia gravis*, Lamberti-Eatoni sündroom).
- Infektsioon või põletik planeeritaval süstekohal.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enne XEOMIN'i manustamist peab arst tutvuma patsiendi anatoomia ja selle võimalike muutustega eelnevate kirurgiliste operatsioonide tõttu.

Tuleb olla hoolikas, et mitte süstida XEOMIN'i veresoonde.

XEOMIN'i tuleb kasutada ettevaatusega:

- mis tahes tüüpi veritsushäirete esinemisel
- patsientidel, kes saavad antikoagulantravi või teisi ravimeid, millel võib olla antikoaguleeriv toime.

A-tüüpi *botulinum* neurotoksiini kliiniline toime võib kordussüstimistel tugevneda või nõrgeneda. Kliinilise toime muutuste võimalikud põhjused on erinevad manustamiskõlblikuks muutmise tehnikad, valitud süstimisintervallid, süstekohad ja kasutatava bioloogilise testimise meetodist või sekundaarsest ravivastuse puudumisest tingitud toksiini marginaalsel määral varieeruv aktiivsus.

Lokaalselt ja kaugemale levinud toksiini toimed

Võivad tekkida kõrvaltoimed, mille põhjuseks on A-tüüpi *botulinum* neurotoksiini sattumine süstekohast kaugemale, mille tagajärjel tekib ajutine paralüüs lähedalasuvates lihasrühmades. Suured annused võivad põhjustada paralüüsi ka süstekohast kaugel olevates lihastes.

On teateid ka kõrvaltoimete kohta, mida võib seostada A-tüüpi *botulinum* toksiini süstekohast eemale levimisega (vt lõik 4.8). Mõned neist võivad olla eluohtlikud ja on olnud teateid surmajuhtudest, mis mõnel juhul olid seotud neelamishäire, kopsupõletiku ja/või märkimisväärse puude tekkega.

Raviannuseid saanud patsiendid võivad kogeda liigset lihasnõrkust.

Patsiente või hooldajaid tuleb teavitada, et neelamisraskuste, kõne- või hingamishäirete tekkimisel peavad nad kohe otsima arstiabi.

Düsfaagiast on teatatud ka pärast süsteid, mis tehti teistesse süstekohtadesse, mitte kaelalihastesse.

Olemasolevad neuromuskulaarsed häired

Neuromuskulaarsete haigustega patsientidel võib olla suurem risk liigse lihasnõrkuse tekkeks, eeskätt juhul kui nad saavad ravi intramuskulaarselt. A-tüüpi *botulinum* toksiini preparaate tohib nendel patsientidel kasutada ainult spetsialisti järelevalve all ja ainult juhul, kui ravist saadav kasu ületab kaasneva riski.

Üldiselt tuleb patsiente, kellel on esinenud aspiratsiooni või neelamishäireid, ravida ettevaatusega. Äärmist ettevaatust tuleb rakendada nende patsientide puhul, kellel ravitakse kaeladüstooniat.

XEOMIN'i tuleb kasutada ettevaatusega:

- amüotroofse lateraalskleroosiga patsientidel
- mõne teise perifeerset neuromuskulaarset häiret põhjustava haigusega patsientidel
- lihastes, milles on selgelt väljendunud nõrkus või atroofia.

Ülitundlikkusreaktsioonid

A-tüüpi *botulinum* neurotoksiini preparaatide kasutamisel on teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest. Kui tekivad tõsised (nt anafülaktilised reaktsioonid) ja/või kiired tüüpi ülitundlikkusreaktsioonid, tuleb rakendada sobivat ravi.

Antikehade moodustumine

Liiga sagedane annustamine võib suurendada riski antikehade tekkeks, mis võib põhjustada ravi ebaõnnestumist (vt lõik 4.2).

Võimalikku antikehade teket saab minimeerida, süstides patsiendile väikseima efektiivse annuse suurimate süstetevaheliste intervallidega, nagu kliiniliselt näidustatud.

Lapsed

Teiste A-tüüpi *Botulinum*'i toksiini sisaldavate ravimpreparaatide puhul on spontaansetes teadetes väga harva kirjeldatud toksiini võimalikku edasilevimist lastel, kellel on kaasnevaid haigusi, eeskätt tserebraalparalüüsi korral. Üldiselt oli nendel juhtudel kasutatud suuremaid annuseid, kui vastavate preparaate puhul soovitatav.

Harvadel juhtudel on spontaanselt teatatud surmajuhtudest, mis mõnikord olid seotud aspiratsioonipneumooniaga raske tserebraalparalüüsiga lastel pärast ravi botulismitoksiini sisaldavate ravimpreparaatidega, kaasa arvatud pärast näidustustevälisest kasutamist (nt kaela piirkonnas). Riski peetakse eriti suureks lastel, kelle üldine tervise seisund on halb, või patsientidel, kellel on märkimisväärne neuroloogiline häire, düsfaagia, või patsientidel, kellel on hiljuti olnud aspiratsioonipneumoonia või kopsuhaigus.

Näidustusespetsiifilised hoiatused

Blefarospasm ja hemifatsiaalne spasm

Ülalauvaje ärahoidmiseks tuleb vältida süsteid ülemise lau tõsturi lihase lähedusse. A-tüüpi *botulinum* neurotoksiini difusiooni tagajärjel alumisse põikilihasesse võib tekkida kahelinägemine. Mediaalsete süstide vältimine alalau piirkonnas võib selle kõrvaltoime võimalust vähendada.

A-tüüpi *botulinum* neurotoksiini antikolinergilise toime tõttu tuleb olla ettevaatlik XEOMIN'i kasutamisel suletudnurga glaukoomi riskiga patsientide ravimisel.

Ektroopioni ärahoidmiseks tuleb vältida süstimist alalau piirkonda ning ravida hoolikalt epiteliaalsed defektid. Selleks võib olla vajadus kasutada kaitsvaid tilku, salve, pehmeid kontaktläätsi, silma sulgemist sidemega või teisi vahendeid.

Vähenenud pilgutamine XEOMIN'i süstimiste järel silmasõõrlihasesse võib viia sarvkesta paljastumisele, püsivate epiteliaalsete defektide tekkele ja sarvkesta haavandumisele, seda eriti kraniaalnärvi (näonärvi) kahjustusega patsientidel. Eelnevate silmaoperatsioonidega patsientidel tuleb hoolikalt hinnata sarvkesta tundlikkust.

Silmalau pehmetes kudedes tekib kergesti ekhümoos. Seda saab vähendada, kui kohe pärast süsti suruda õrnalt süstekohta.

Spasmoodiline kõõrkaelsus

XEOMIN'i süstimisel tuleb olla ettevaatlik, kui süstekohad on tundlike struktuuride läheduses, nt unearter, kopsutipud ja söögitoru.

Eelnevalt akineetilistele või väheliikuvatele patsientidele tuleb meelde tuletada, et nad asuksid XEOMIN'i süstimise järel järk-järgult oma aktiivsust taastama.

Spastilise kõõrkaelsusega patsiente tuleb teavitada, et XEOMIN'i süstid võivad põhjustada kerge kuni rasket neelamishäiret, millega kaasneb aspiratsiooni ja hingelduse oht. Vajalik võib olla meditsiiniline abi (nt nasogastraalsondi vajadus) (vt ka lõik 4.8). *M. sternocleidomastoideus*-se süstitava annuse vähendamine alla 100 ühiku võib vähendada neelamishäire ilmnemist. Neelamishäire tekkerisk on suurem patsientidel, kellel on väiksem kaelalihase mass või kes vajavad *sternocleidomastoid*-lihasesse süste bilateraalset. Neelamishäiret põhjustab XEOMIN'i neurotoksiini valgumine söögitoru piirkonna lihastesse.

Käelihaste spastilisus

XEOMIN'i süstimisel tuleb olla ettevaatlik, kui süstekohad on tundlike struktuuride läheduses, nagu unearter, kopsutipud ja söögitoru.

Eelnevalt akineetilistele või väheliikuvatele patsientidele tuleb meelde tuletada, et nad asuksid XEOMIN'i süstimise järel järk-järgult oma aktiivsust taastama.

Koldelise spastilisuse ravimina on XEOMIN'i uuritud üksnes koos tavaliste standardsete ravirežiimidega ja see ei ole mõeldud nende raviviiside asendamiseks. Tõenäoliselt ei paranda XEOMIN liigese liikuvust fikseerunud lihaskontraktsiooni korral.

Teatatud on krampide tekkest või kordumisest, tüüpiliselt patsientidel, kellel on eelsoodumus selliste sündmuste tekkeks. Nende sündmuste täpne seos botulinum toksiooni süstega ei ole tõestatud.

Krooniline sialorröa

Ravimite (nt aripiprasool, klosapiin, püridostigmiin) poolt indutseeritud sialorröa korral tuleb kõigepealt kaaluda indutseeriva ravimi väljavahetamist, annuse vähendamist või isegi ravi lõpetamist, enne kui kasutada XEOMIN'i sialorröa raviks.

XEOMIN'i ohutus ja efektiivsus ravimite poolt indutseeritud sialorröaga patsientidel ei ole tõestatud.

Juhtudel kui seoses XEOMIN'i manustamisega tekib suukuivus, tuleb kaaluda annuse vähendamist.

Ravi alustamisel on soovitatav külastada hambaarsti. Hambaarsti tuleb teavitada sialorröa ravist XEOMIN'iga, et ta saaks otsustada sobivate kaariese ennetamise meetmete üle.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Teoreetiliselt võivad *botulinum* neurotoksiini toimet tugevdada aminoglükosiidantibiootikumid või teised ravimid, mis mõjutavad neuromuskulaarset ülekannet, nt tubokurariini tüüpi lihasrelaksandid.

Seega nõuab XEOMIN'i kasutamine koos aminoglükosiidantibiootikumide või spektinomütsiiniga ettevaatust. Perifeerseid lihaslõõgasteid tuleb kasutada ettevaatusega, langetades vajadusel relaksandi algannust või kasutades vahepealse toimeajaga aineid, nagu vekuroonium või atrakuurium, pikaajalise toimega ravimite asemel.

Lisaks tuleb meeles pidada, et kroonilise sialorröa ravimisel võib pea ja kaela, sh süljenäärmete kiiritusravi ja/või samaaegne antikolinergiliste ravimite (nt atropiin, glükopürroonium, skopolamiin) manustamine suurendada toksiooni toimet. Radioterapia ajal ei ole sialorröa ravi XEOMIN'iga soovitatav.

XEOMIN'i toimet võivad vähendada 4-aminokinoolidid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

A-tüüpi *botulinum* neurotoksiini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimestele ei ole teada. Seega ei tohi XEOMIN'i kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik ja kui oodatav kasu ei õigusta riski.

Imetamine

Ei ole teada, kas A-tüüpi *botulinum* neurotoksiin eritub rinnapiima. Seetõttu ei tohi XEOMIN'i rinnaga toitmise ajal kasutada.

Fertiilsus

A-tüüpi *botulinum* neurotoksiini kasutamise kohta puuduvad kliinilised andmed. Küülikutel ei täheldatud kõrvaltoimeid ei isas- ega emasloomade viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

XEOMIN mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsientidele tuleb selgitada, et kui neil esineb jõuetus, lihasnõrkus, pearinglus, nägemishäired või silmalau allavaje, siis peavad nad vältima sõiduki juhtimist või muid potentsiaalselt ohtlikke tegevusi.

4.8 Kõrvaltoimed

Tavaliselt ilmnevad kõrvaltoimed esimese nädala jooksul alates ravi algusest ja on oma olemuselt ajutised. Kõrvaltoimed võivad olla tingitud toimeainest, süstimisprotseduurist või mõlemast.

Näidustusest sõltumatud kõrvaltoimed

Manustamisega seotud kõrvaltoimed

Süstimisega võivad kaasneda paikne valu, põletik, paresteesia, hüpesteesia, tundlikkus, paistetused, turse, nahapunetus, sügelus, paikne nakkus, hematoom, veritsus ja/või verevalumid.

Nõelatorke valu ja/või ärevus võivad põhjustada vasovagaalreaktsioone, sh mööduvat sümptomaatilist vererõhu langust, iiveldust, tinnitust ja minestust.

A-tüüpi botulinum toksiooni ravimiklassi kõrvaltoimed

Paikne lihasnõrkus on A-tüüpi *botulinum* toksiooni oodatav farmakoloogiline toime.

Toksiini edasilevimine

Väga harva on teatatud A-tüüpi *botulinum* toksiooni sümptomitega analoogsetest kõrvaltoimetest, mille põhjuseks on toksiooni levimine manustamiskohast kaugemale (liigne lihasnõrkus, düsfaagia ja aspiratsioonipneumoonia, mõnel juhul surmaga lõppenud) (vt lõik 4.4).

Ülitundlikkusreaktsioonid

Harva on teatatud tõsistest ja/või kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsioonidest, sh anafülaksia, seerumtõbi, urtikaaria, pehmete kudede turse ja düspnoe. Mõnikord on neist reaktsioonidest teatatud pärast tavapärase A-tüüpi *botulinum* toksiooni kompleksi kasutamist kas eraldi või kombinatsioonis teiste ravimitega, mis teadaolevalt võivad põhjustada sarnaseid reaktsioone.

Kõrvaltoimed kliinilise kogemuse jooksul

XEOMIN'i kasutamisel on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest. Esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Blefarospasm

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Närvisüsteemi häired	Peavalu, näo parees	Aeg-ajalt
Silma kahjustused	Silmalau ptoos	Väga sage
	Silmade kuivus, hägune nägemine, nägemiskahjustus	Sage
	Diploopia, suurenenud pisaravool	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Suukuivus	Sage
	Düsfaagia	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve	Aeg-ajalt
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihasnõrkus	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha valu	Sage
	Väsimus	Aeg-ajalt

Hemifatsiaalne spasm

Hemifatsiaalse spasmi korral on oodatavad kõrvaltoimed samasugused kui blefarospasmi korral.

Spasmoodiline kõrkaelsus

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioon	Sage
Närvisüsteemi häired	Peavalu, presünkoop, pearinglus	Sage
	Kõnehäire	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düsfoonia, düspnoe	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Düsfaagia	Väga sage
	Suukuivus, iiveldus	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Hüperhidroos	Sage
	Lööve	Aeg-ajalt
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Kaelavalu, lihaskrambid, müalgia, lihasspasmid, lihas-skeleti jäikus	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha valu, jõuetus	Sage

Spasmoodilise kõrkaelsuse ravi võib põhjustada erineva raskusastmega düsfaagiat koos võimaliku aspiratsioonihuga, mille tõttu võib olla vajalik meditsiiniline sekkumine. Düsfaagia võib püsida kaks kuni kolm nädalat pärast süstimist, kuid ühel juhul teatati ka viis kuud kestnud kõrvaltoimest.

Käelihaste spastilisus

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Närvisüsteemi häired	Peavalu, hüpesteesia	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Suukuivus	Sage
	Düsfaagia, iiveldus	Aeg-ajalt
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihaskrambid, valu jäses, müalgia	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Jõuetus	Aeg-ajalt
	Süstekoha valu	Teadmata

Krooniline sialorröa

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Närvisüsteemi häired	Paresteesia	Sage
	Kõnehäire	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Suukuivus, düsfaagia	Sage
	Muutunud (tihkenenud) sülg, düsgeusia	Aeg-ajalt

Teatatud on raskekujulisest püsivast suukuivusest (> 110 päeva), mis võib põhjustada edasisi tüsistusi, nt gingiviiti, düsfaagiat ja kaariesi.

Turuletulekujärgne kogemus

Turuletulekujärgselt on XEOMIN'i kasutamisel sõltumata näidustusest teatatud järgnevatest kõrvaltoimetest teadmata esinemissagedusega:

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkusreaktsioonid, nagu paistetus, turse (ka süstekohast eemal), nahapunetus, kihelus, lööve (paikne ja üldine) ning õhupuudus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihatroofia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Gripilaadsed sümptomid

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Vt lõigust 4.4 teavet riskide kohta, mis on seotud toksiini toime lokaalse ja kauglevimisega.

Üleannustamise sümptomid

A-tüüpi *botulinum* neurotoksiini suuremad annused võivad põhjustada tugeva neuromuskulaarse paralüüsi süstekohast eemal mitmesuguste sümptomitega. Sümptomid võivad hõlmata üldist nõrkust, ülalauvajet, topeltnägemist, hingamisraskust, kõnehäireid, hingamislihaste halvatust või neelamisraskust, mis võib põhjustada aspiratsioonipneumooniat.

Abinõud üleannustamise korral

Üleannustamise korral tuleb patsienti meditsiiniliselt jälgida liigse lihasnõrkuse või lihasparalüüsi sümptomite suhtes. Vajalik võib olla sümptomaatiline ravi. Hingamislihaste halvatuse tekkimisel võib olla vajalik respiratoorne tugi (masinhingamine).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised perifeerse toimega müorelaksandid, ATC-kood: M03AX01

A-tüüpi *botulinum* neurotoksiin blokeerib kolinergilise neuromuskulaarse ülekande, pärssides atsetüülkoliini vabanemist. Neuromuskulaarsel ülekandel ei vasta närvilõpmed enam närviimpulssidele ja neurotransmitteri sekretsioon mootorsetel lõpp-plaatidel on pärsitud (keemiline denervatsioon). Impulsiülekande paranemine toimub uute närvilõpmete moodustumise ja mootorsete lõpp-plaatidega ühinemise abil.

Toimemehhanism

Mehhanism, mille abil A-tüüpi *botulinum* neurotoksiin kolinergilistele närvilõpmetele toimet avaldab, kujutab neljaastmelist protsessi järgmiste etappidega:

- Seondumine: A-tüüpi *botulinum* neurotoksiin seondub väga suure selektiivsuse ja afiinsusega ainult kolinergilistes lõpmetes paiknevate retseptoritega.
- Sisenemine: närvilõpme membraani kokkutõmbumine ja toksiini absorptsioon närvilõpmesse (endotsütoos).
- Translokatsioon: neurotoksiini amino-ots põhjustab põiekese membraani poori, disulfiidside lõhutakse ja neurotoksiini kerge ahel liigub läbi poori tsütosooli.
- Toime: pärast kerge ahela vabanemist lõikab kerge ahel väga spetsiifiliselt läbi sihtvalgu (SNAP 25), mis on atsetüülkoliini vabanemiseks oluline.

Täielik lõpp-plaatide funktsiooni/impulsiülekande taastumine toimub harilikult 3...4 kuu jooksul pärast intramuskulaarset süstimist, kui närvilõpmed harunevad ja taasühenduvad lõpp-plaadiga.

Kliiniliste uuringute tulemused

XEOMIN'i terapeutilist samaväärsust võrreldes A-tüüpi *botulinum* toksiini kompleksi (*onabotulinum* toksiin A, 900 kD) sisaldava võrdlustootega Botox näidati kahes ühekordse annusega III faasi uuringus, üks neist blefarospasmiga patsientidega (MRZ 60201-0003, n=300) ja teine kaeladüstooniaga patsientidega (MRZ 60201-0013, n=463). Lisaks sellele viitavad uuringu tulemused, et XEOMIN ja võrdlustoode on ühesugustes (1:1) annustes kasutamisel blefarospasmi või kaeladüstoonia patsientidel sarnase efektiivsuse ja ohutusega (vt lõik 4.2).

Blefarospasm

XEOMIN'i uuriti III faasi randomiseeritud topeltblindas platseebokontrolliga mitmekeskuselises uuringus kokku 109 blefarospasmiga patsiendil. Patsientide kliiniline diagnoos oli healoomuline essentsiaalne blefarospasm, Jankovic'i hinnanguskaala (JRS, *Jankovic Rating Scale*) raskusastme

alaskoor oli algselt ≥ 2 ning patsientidel oli varasemal võrdlusravimi (*onabotulinum* toksiin A) manustamisel saadud rahuldav ravivastus.

Patsiendid randomiseeriti (2:1) kas ühekordse XEOMIN'i süste (n=75) või platseebo (n=34) rühma, kusjuures annus oli sarnane (+/- 10%) 2 kõige viimati enne uuringusse kaasamist tehtud Botox'i süstetega. Suurim lubatud annus selles uuringus oli 50 ühikut silma kohta; keskmine XEOMIN'i annus oli 32 ühikut silma kohta.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli muutus JRS raskusastme alaskooris 6 nädalat pärast süstet võrreldes ravieelsega ravikavatsuslikus (ITT, *intent-to-treat*) populatsioonis. Puuduvate andmete korral kasutati patsiendi kõige hilisemaid andmeid (viimase läbivaatuse andmed). Võrreldes JRS raskusastme alaskoori muutusi ravieelselt vs. 6 nädalat ITT populatsioonis, oli erinevus XEOMIN'i rühma ja platseeborühma vahel -1,0 (95% CI -1,4; -0,5) punkti, mis on statistiliselt oluline ($p < 0,001$).

Patsiendid, kes vajasisid uut süstet, osalesid uuringu jätkufaasis. Patsiendid said kuni viis XEOMIN'i süstet, kusjuures minimaalsed intervallid kahe süstimiskorra vahel olid vähemalt kuus nädalat (uuringu kogukestus oli 48...69 nädalat ja maksimaalne annus oli 50 ühikut ühe silma kohta). Kogu uuringus ulatus keskmine süstetevaheline intervall NT 201 ravi saanud patsientidel 10,14 (1. intervall) kuni 12,00 nädalani (2. kuni 5. intervall).

Teises topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi kliinilises uuringus, millel oli avatud jätkuperiood, uuriti XEOMIN'i efektiivsust kokku 61 patsiendil, kellel oli healoomulise essentsiaalse blefarospasmi kliiniline diagnoos ja ravieelne Jankovic'i hinnanguskaala (JRS) raskusastme alaskoor ≥ 2 ning kes ei olnud varem saanud ravi *Botulinum*'i toksiiniga (st ei olnud kordagi saanud blefarospasmi ravi *Botulinum*'i toksiiniga vähemalt 12 kuu jooksul enne XEOMIN'i manustamist). Põhiperioodil (6...20 nädalat) randomiseeriti patsiendid XEOMIN'i ühekordseks manustamiseks vastavalt annustes 12,5 ühikut silma kohta (n=22), 25 ühikut silma kohta (n=19) või platseebot. Uut süstet vajavad patsiendid võisid osaleda jätkuperioodil ning said veel ühe XEOMIN'i süste.

Põhiperioodil oli ravi intervalli kestuse mediaan 6 nädalat platseeborühmas, 11 nädalat rühmas, kus manustati 12,5 ühikut silma kohta, ning 20 nädalat rühmas, kus manustati 25 ühikut silma kohta. Ravieelsete kuni 6. nädala JRS raskusastme alaskooride ANCOVA vähimruutude keskmiste erinevus võrreldes platseeboga (95% CI) oli -1,2 (-1,9; -0,6) rühmas, kus manustati 25 ühikut XEOMIN'i silma kohta. Seda peeti statistiliselt oluliseks, samas vastav erinevus platseeboga rühmas, kus manustati 12,5 ühikut XEOMIN'i silma kohta, oli -0,5 (-1,1; 0,2), mis ei olnud statistiliselt oluline.

Jätkuperioodil manustati patsientidele üks XEOMIN'i süste (n=39) keskmise annusega ligikaudu 25 ühikut (vahemik: 15...30 ühikut) silma kohta ning ravi intervalli kestuse mediaan oli 19,9 nädalat.

Spasmoodiline kõõrkaelsus

XEOMIN'i uuriti III faasi randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskuselises uuringus kokku 233 tservikaalse düstooniaga patsiendil. Patsientide kliiniline diagnoos oli ülekaalukalt rotatoorset tüüpi kaeladüstoonia. Ravieelselt oli TWSTRS (*Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale*) koguskoor ≥ 20 . Patsiendid randomiseeriti (1:1:1) ja neile manustati ühekordse ravina kas 240 ühikut XEOMIN'i (n=81), 120 ühikut XEOMIN'i (n=78) või platseebot (n=74). Süstete ja süstekohtade arvu määras uuringuarst.

Esmaseks efektiivsusmuutujaks oli LS keskmine muutus 4. nädalaks võrreldes ravieelsega ravikavatsuslikus (ITT) populatsioonis TWSTRS koguskoori alusel. Andmete puudumisel kasutati patsiendi ravieelset väärtust (täielik statistiline mudel). TWSTRS koguskoori muutus 4. nädalal võrreldes ravieelsega oli oluliselt suurem NT 201 rühmas, võrreldes muutusega platseeborühmas ($p < 0,001$ läbiv väärtus kõigis statistilistes mudelites). Need erinevused olid ka kliiniliselt tähendusrikkad: nt täielikus statistilises mudelis saadi tulemuseks -9,0 punkti 240 ühiku *versus* platseebo kasutamisel ja -7,5 punkti 120 ühiku *versus* platseebo kasutamisel.

Patsiendid, kes vajasisid uut süstet, osalesid uuringu jätkufaasis. Patsientidele manustati kuni viis süstet 120 ühiku või 240 ühiku XEOMIN'i annusega, kusjuures minimaalsed intervallid kahe süstekorra vahel olid vähemalt kuus nädalat (uuringu kogukestus 48...69 nädalat).. Kogu uuringus ulatus keskmine süstetevaheline intervall NT 201 ravi saanud patsientidel 10,00 (1. intervall) kuni 13,14 nädalani (3. ja 6. intervall).

Käelihaste spastilisus (täiskasvanud)

Keskmes uuringus (topeltpime, platseebokontrolliga, mitmekeskuseline) insuldijärgse käelihaste spastilisusega patsientidel randomiseeriti 148 patsienti XEOMIN'i (n=73) või platseebo (n=75) rühma

annustega vastavalt algse ravi annusesoovitustele ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.2. Summaarne annus pärast kuni 6 ravikorda kliinilises uuringus oli 1333 ühikut (maksimaalne 2395 ühikut) kuni 89 nädala jooksul.

Esmase tõhususnäitaja põhjal (ravivastus randmepainutajate Ashworthi skaala hinded 4. nädalal, vastuse piiriks oli vähemalt 1-punktiline paranemine 5-punktilises Ashworthi skaala hinded) oli XEOMIN'i saanud patsientidel (ravivastuse määr: 68,5%) 3,97 korda suurem ravivastuse tõenäosus võrreldes platseeborühma patsientidega (ravivastuse määr: 37,3%; 95% usaldusvahemik: 1,90...8,30; $p < 0,001$, ravikavatsuslik populatsioon).

See fikseeritud annusega uuring ei olnud kavandatud nais- ja meespatsiente eristama, siiski näitas tagantjärele tehtud andmeanalüüs naispatsientide seas kõrgemat ravivastuse määra (89,3%) kui meespatsientide seas (55,6%), kusjuures vahe oli statistiliselt oluline ainult naispatsientide seas. Meespatsientide seas oli ravivastuse määr Ashworthi skaalal XEOMIN'iga ravitud patsientide seas 4. nädalal kõigi ravitud lihasrühmade puhul aga järjepidevalt kõrgem kui platseeborühmas.

Keskkes uuringus 145 patsiendiga ja kuni 5 ravitsükliga avatud jätku-uuringus (annus ei olnud fikseeritud) oli ravile allumise määr mees- ja naispatsientide seas sarnane. Samasugune oli tulemus vaatleja-pimendatud uuringus (EudraCT nr 2006-003036-30), kus hinnati kahe XEOMIN'i lahjenduse efektiivsust ja ohutust 192 patsiendil, kellel oli erineva tekkemehhanismiga käelihase spastilisus.

Teine topeltpime platseebokontrolliga III faasi kliiniline uuring hõlmas kokku 317 eelnevalt ravimata käe spastilisusega patsienti, kellel oli insuldist möödunud vähemalt 3 kuud. Põhiperioodil (PP) manustati XEOMIN'i fikseeritud koguanus (400 ühikut) intramuskulaarselt kindlaksmääratud kliinilisse sihtkohta kas painutatud küünarliigese, painutatud randme või rusikas käe piirkonnas ning teistesse kahjustatud lihasrühmadesse ($n=210$). Esmaste efektiivsuse tulemusnäitajate ja kaastulemusnäitajate kinnitaval analüüsil 4 nädalat pärast süstimist tõestati statistiliselt oluline Ashworth'i skoorina mõõdetud ravivastuse määrade paranemine või paranemine Ashworth'i skooris ja uurija üldhinnangus muutusele võrreldes algtasemega.

296 ravi saanud patsienti läbisid PP ja osalesid esimeses avatud jätkutsükklis (OLEX, *Open-label Extension*). Jätkuperioodil said patsiendid kuni kolm sütet. Iga OLEX tsükkel koosnes ühest raviseansist (XEOMIN'i koguanus 400 ühikut, paindlikult jagatuna kõigi kahjustatud lihaste vahel) koos sellele järgnenud 12-nädalase jälgimisperioodiga. Uuringu kogukestus oli 48 nädalat.

Õlalihaste ravi uuriti avatud III faasi uuringus, milles osales 155 patsienti, kellel oli kliiniliselt põhjendatud ravivajadus kombineeritud üla- ja alajäseme spastilisuse tõttu. Uuringuprotokoll võimaldas manustada XEOMIN'i annuseid kuni 600 ühikut ülajäseme kohta.

Selles uuringus näidati positiivset seost XEOMIN'i annuse suurendamise ja patsiendi seisundi paranemise vahel, hinnatuna Ashworth'i skaalal ning teiste efektiivsusnäitajate puhul, ilma et patsientide ohutus või XEOMIN'i talutavus oleks vähenenud.

Jala- ja käelihaste spastilisus tserebraalparalüüsi tagajärjel (lapsed/noorukid)

Jalalihaste uuring

Topeltpimedas paralleelrühmadega annuse-ravivastuse III faasi kliinilisse uuringusse kaasati 311 last ja noorukit (vanuses 2...17 aastat), kellel oli tserebraalparalüüsi tagajärjel ühe- või mõlemapoolne jalalihaste spastilisus. XEOMIN'i manustati jalalihaste spastilisuse raviks kolmes ravirühmas (vastavalt 4 ühikut/kg kehakaalu kohta, maksimaalselt 100 ühikut; 12 ühikut/kg kehakaalu kohta, maksimaalselt 300 ühikut; või 16 ühikut/kg kehakaalu kohta, maksimaalselt 400 ühikut) alajäseme kahe valitud kliinilise probleemi raviks (kompööid, painutatud põlv, sissepööratud reis).

Selles uuringus oli väikese annuse rühma ülesandeks toimida kontrollrühmana. Suure annuse ja väikese annuse võrdlemisel ei täheldatud statistiliselt olulisi erinevusi efektiivsuse esmase ega ka kaastulemusnäitaja puhul. Vähimruutude keskmine muutus (SE, 95% CI) võrreldes ravieelsega plantaarsete painutajalihaste Ashworthi skaalal 4 nädalat pärast sütet oli suure annuse puhul -0,70 (0,061; 95% CI: -0,82; -0,58) ja väikese annuse puhul -0,66 (0,084; 95% CI: -0,82; -0,50), p-väärtusega 0,650. Lihastoonuse paranemine ei kajastunud mõjus funktsioonile ega uurija üldhinnangus muutusele (*Investigator's Global Impression of Change*). XEOMIN'i piisavat annustamist jalalihaste spastilisuse

raviks lastel ja noorukitel ei ole võimalik välja selgitada. XEOMIN'i topeltpimeda ravi ja avatud pikaajalise ravi ajal ei täheldatud ootamatuid kõrvaltoimeid nelja süstetsükli jooksul.

Käelihaste uuring

Teises topeltpimedes paralleelrühmadega annuse-ravivastuse III faasi uuringus said ravi XEOMIN'iga kokku 350 last ja noorukit (vanuses 2...17 aastat), kellel oli kas ainult käelihaste spastilisus või kombineeritud käe- ja jalalihaste spastilisus tserebraalparalüüsi tagajärjel. XEOMIN'i manustati käelihaste (painutatud küünarliiges, painutatud randmeliiges, rusikas käsi, sissepööratud käsivars, põial peopesas) või kombineeritud käe- ja jalalihaste (kompoid, painutatud põlv, sissepööratud reis) spastilisuse raviks kolmes ravirühmas uuringu põhiperioodil ühe süstetsükliks: 2...5 ühikut/kg kehakaalu kohta, maksimaalne annus 50...125 ühikut; 6...15 ühikut/kg kehakaalu kohta, maksimaalne annus 150...375 ühikut; ning 8...20 ühikut/kg kehakaalu kohta, maksimaalne annus 200...500 ühikut. Patsiendid jätkasid ravi suurima annusega uuringu avatud jätkuperioodil kolme süstetsükli jooksul.

Suure ja väikese annuse puhul täheldati statistiliselt olulist erinevust Ashworthi skaalal küünarliigese painutajalihase või randme painutajalihase skooride muutustes 4 nädalat pärast süstet võrreldes ravieelsega (-0,22 [95% CI -0,4;-0,04] p=0,017). Lihastoonuse paranemine ei kajastunud mõjus funktsioonile ega uurija üldhinnangus muutusele (*Investigator's Global Impression of Change*). XEOMIN'i piisavat annustamist käelihaste spastilisuse raviks lastel ei ole seega antud uuringust võimalik välja selgitada.

Käe- ja jalalihaste spastilisuse ravis XEOMIN'iga ei teatatud ootamatutest ohutusalastest probleemidest kuni nelja süstetsükli jooksul (iga tsükkel 14±2 nädalat).

Krooniline sialorröa

Olulise tähtsusega topeltpime platseebokontrolliga III faasi kliiniline uuring hõlmas kokku 184 patsienti, kellel vähemalt viimase kolme kuu jooksul esines sialorröa Parkinsoni tõve, atüüpilise parkinsonismi, insuldi või peaaegu traumaatilise vigastuse tagajärjel. Põhiperioodil (PP) manustati XEOMIN'i fikseeritud koguannus (100 või 75 ühikut) või platseebot intraglandulaarselt kindlaksmääratud suhtega 3:2 parotiidi- ja submandibulaarnäärmetesse.

Ravi	Ajapunkt	uSFR (g/min)		GICS (skooripunktid)	
		n obs	LS keskmine (SE)	n obs	LS keskmine (SE)
Platseebo	4. nädal	36	-0,04 (0,033)	36	0,67 (0,186)
100 ühikut	4. nädal	73	-0,13 (0,026)	74	1,25 (0,144)
100 ühikut	8. nädal	73	-0,13 (0,026)	74	1,30 (0,148)
100 ühikut	12. nädal	73	-0,12 (0,026)	74	1,21 (0,152)
100 ühikut	16. nädal	73	-0,11 (0,027)	74	0,93 (0,152)

uSFR: sülje voolukiirus ilma stimulatsioonita (Unstimulated Salivary Flow Rate); GICS: üldine tajutud muutuse skaala (Global Impression of Change Scale)
n obs: jälgitud patsientide arv (Number observed); LS: keskmine erinevus võrreldes algtasemega; SE: keskmise standardhälve (Standard error of the mean)

4. nädalal täheldati GICS (esmane kaastulemusnäitaja) vähemalt 1-punktilist paranemist 73% patsientidest, kes said ravi 100 ühiku XEOMIN'iga, võrreldes 44%-ga platseeborühma patsientidest. Mõlema esmase kaastulemusnäitaja muutujate (uSFR ja GICS 4 nädalat pärast süstimist) kinnitav analüüs näitas 100 ühiku rühmas statistiliselt olulist paranemist võrreldes platseeboga.

Efektivsuse näitajate paranemist sai näidata 8 ja 12 nädalat pärast süstimist ning see püsis vähemalt kuni viimase PP jälgimispunktini 16. nädalal. Esmase kaastulemusnäitaja muutujad 4. nädalal näitasid ultraheli kontrolli meetodi paremust, võrreldes anatoomiliste asukohtade meetodiga (uSFR p-väärtus 0,019 vs 0,099 ja GICS 0,003 vs 0,171).

PP läbis 173 ravitud patsienti, kes sisenesid jätkuperioodi (JP). JP koosnes kolmest pimendatud annusega tsüklist, igas tsükliks üks raviseans (100 või 75 ühikut XEOMIN'i koguannus, sama annusesuhtega nagu PP), millele järgnes 16-nädalane jälgimisperiod. JP läbis 151 patsienti. JP tulemused kinnitasid PP leitud, tõendades kasu ravi jätkamisel 100 ühiku XEOMIN'iga.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama XEOMIN'iga läbi viidud uuringute tulemusi:

- laste kõigi alarühmade kohta düstoonia ravis ja 0...24 kuu vanuste imikute ning väikelaste kohta lihasspastilisuse ravis
- laste vanuserühmas sünnist kuni < 2 aastat ning on peatanud selle kohustuse kroonilise sialorröa ravis lastel vanuses 2 aastat kuni < 18 aastat.

Teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Toimeaine üldised omadused

Klassikalisi kineetilisi ja jaotumise uuringuid ei ole võimalik A-tüüpi *botulinum* neurotoksiiniga läbi viia, sest toimeainet manustatakse nii väikestes kogustes (pikogrammides süste kohta) ja see seondub kiiresti ning pöördumatult kolinergiliste närvilõpmetega.

Looduslik A-tüüpi *botulinum* toksiin on kõrge molekulaarmassiga kompleks, mis lisaks neurotoksiinile (150 kD) sisaldab ka teisi mittetoksilisi valke, nagu hemaglutiniinid ja mitte-hemaglutiniinid. Vastupidiselt tavapärasest A-tüüpi *botulinum* toksiooni kompleksi sisaldavatele ravimitele sisaldab XEOMIN puhast, kompleksvalkudest vaba 150 kD neurotoksiini ja on seega väikse võõrvalkude sisaldusega. Manustatavate võõrvalkude sisaldust peetakse üheks teguriks sekundaarses ravivastuse puudumises.

Nagu paljud teised valgud, allub ka A-tüüpi *botulinum* neurotoksiin pärast lihasesisest süsti vastassuunalisele aksonitranspordile. Samas, aktiivse A-tüüpi *botulinum* neurotoksiini retrograadset transporti läbi sünapsi kesknärvisüsteemi ei ole leitud terapeutiliselt asjakohaste annuste puhul.

Retseptoriga seotud A-tüüpi *botulinum* neurotoksiin endotsüteerub närvilõpmesse, jõuab siis sihtmärgini (SNAP 25) ja laguneb siis raku sees. Vabad ringlevad A-tüüpi *botulinum* neurotoksiini molekulid, mis ei ole seotud närvilõpmete presünaptiliste kolinergiliste retseptoritega, fagotsüteeritakse või pinotsüteeritakse ning lagundatakse nagu iga teine vaba ringlev valk.

Toimeaine jaotumine patsientides

Farmakokineetilisi uuringuid XEOMIN'iga ei ole eespool toodud põhjustel inimestel läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kardiovaskulaarse ja intestinaalse farmakoloogilise ohutuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Korduvtoksilisuse uuringutest saadud tulemused XEOMIN'i süsteemse toksilisuse kohta pärast intramuskulaarset süstimist loomadel olid peamiselt seotud ravimi farmakodünaamilise toimega, st atoonia, parees ja atrofia süstitud lihases.

Samamoodi vähenes kõigi annusetasemetel korral süstitud submandibulaarse näärme kaal ning täheldati süljenäärme atsinaarset atroofiat suurima annuse 40 ühikut/kg kasutamisel pärast rottidele XEOMIN'i korduvat süstimist neljal korral 8-nädalaste intervallide järel.

Paiksele talumatusele viitavaid tunnuseid ei täheldatud. XEOMIN'i reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei täheldatud kõrvaltoimeid ei isas- ega emasloomade viljakusele küülikutel ega ka otsest toimet embrüo-loote või pre- ja postnataalsele arengule rottidel ja/või küülikutel. Siiski suurendas XEOMIN'i igapäevane, kord nädalas või kahe nädalaste intervallidega manustamine embrüotoksilisuse uuringutes annusetasemel, mis kutsus esile emaslooma kehamassi vähenemise, abortide arvu küülikutel ja mõnevõrra vähendas loote kehamassi rottidel. Nende uuringute järgi ei saa kindlalt järeldada, et emasloomade püsiv süsteemne kokkupuude organogeneesi tundlikus faasis (teadmata) avaldab teratogeenset toimet.

Võõrutamisjärgse juveniilse toksilisuse uuringus rottidel täheldati suurima testitud annuse (30 ühikut/kg kohta annustamiskorral) puhul munandite germinaalse epiteeli atroofiat ja hüpospermiat, mis ei mõjutanud kuidagi isasloomade fertiilsust. Isas- ja emasloomade paaritamisel 14 nädala vanuses oli

suure annuse rühma isastel paaritumisooritus vähenenud jäsemete nõrkuse või oluliselt väiksema kehamassi tõttu. Puudus mõju kollaskehade keskmisele arvule, kuid implantatsioonieelne kadu oli suurenenud annustega alates 10 ühikut/kg kohta annustamiskorral ja rohkem. Kas see leid oli tingitud isas- või emasloomadest, ei olnud võimalik lõplikult välja selgitada.

Sellele vastavalt on ohutuspiirid kliinilise ravi puhul suurte kliiniliste annustega võrreldes madalad.

XEOMIN'iga ei ole tehtud genotoksilisuse ega kantserogeensuse uuringuid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Humaanalbumiin
Sahharoos

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

XEOMIN, 50 ühikut, süstelahuse pulber: 3 aastat
XEOMIN, 100 ühikut, süstelahuse pulber: 4 aastat
XEOMIN, 200 ühikut, süstelahuse pulber: 3 aastat

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C kuni 8°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Viaal (I tüüpi klaas) bromobutüülkummist korgi ja pitseeritud alumiiniumist ümbrisega.

XEOMIN, 50 ühikut, süstelahuse pulber: pakendi suurused on 1, 2, 3 või 6 viaali, iga viaal sisaldab 50 ühikut.

XEOMIN, 100 ühikut, süstelahuse pulber: pakendi suurused on 1, 2, 3, 4 või 6 viaali, iga viaal sisaldab 100 ühikut.

XEOMIN, 200 ühikut, süstelahuse pulber: pakendi suurused on 1, 2, 3, 4 või 6 viaali, iga viaal sisaldab 200 ühikut.

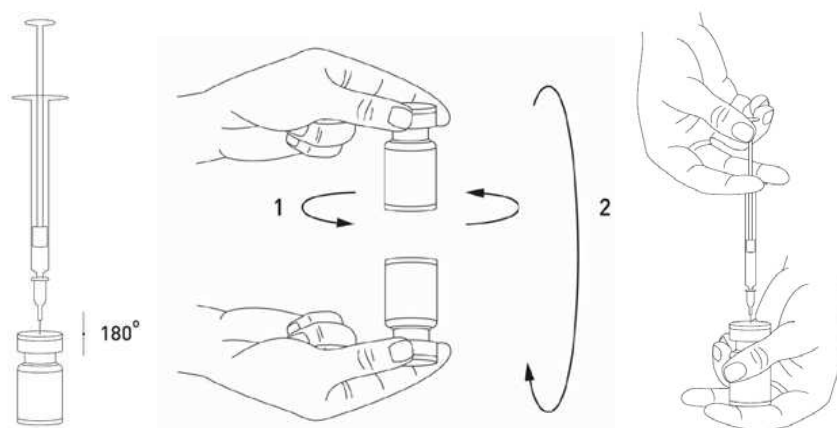
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Manustamiskõlblikuks muutmine

XEOMIN muudetakse manustamiskõlblikuks enne süstimist 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuses. Manustamiskõlblikuks muutmisel ja lahjendamisel tuleb järgida head kliinilist tava, eriti aseptika osas.

Hea tava on muuta viaali sisu manustamiskõlblikuks ja valmistada süstal ette plastkattega paberrätiku kohal, et vältida ravimi maha tilkumist. Süstlasse tõmmatakse õige kogus naatriumkloriidi lahust (vt lahjendustabelist). Ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks on soovitatav kasutada 20...27 G lühikest viltulõigatud otsaga nõela. Kui nõel on vertikaalselt sisestatud läbi kummikorgi, süstitakse lahusti ettevaatlikult viaali, püüdes ära hoida vahu tekkimist. Kui vaakum ei tõmba lahustit viaali, tuleb viaal ära visata. Süstal tuleb eemaldada viaali küljest ja XEOMIN tuleb segada lahustiga, viaali ettevaatlikult keerates ja ümber/tagurpidi pöörates – viaali ei tohi jõuliselt loksutada. Vajadusel võib manustamiskõlblikuks muutmiseks kasutatud nõel jääda viaali ning selle kaudu tõmmatakse uude steriilsesse süstlasse süsteks sobiv vajalik kogus lahust.



Manustamiskõlblikuks muudetud XEOMIN on selge värvitu lahus.

XEOMIN'i ei tohi kasutada, kui manustamiskõlblikuks muudetud lahus on hägune või sisaldab helbeid või tahkeid osakesi.

Tuleb olla hoolikas, et kasutada valitud ravimvormile sobivat korrektset lahusti kogust, et ära hoida ravimi tahtmatut üleannustamist. Kui ühe süstimisprotseduuri käigus kasutatakse XEOMIN'i erineva suurusega viaale, tuleb olla tähelepanelik ja kasutada õiget lahusti kogust, et saada kontsentratsiooniks kindel arv ühikuid 0,1 ml lahuses. XEOMIN 50 ühikut, XEOMIN 100 ühikut ja XEOMIN 200 ühikut sisaldava süstelahuse pulbri lahjendamisel kasutatakse erinevaid lahusti koguseid. Iga süstal tuleb vastavalt märgistada.

Võimalikud kontsentratsioonid XEOMIN 50, 100 ja 200 ühikut sisaldava süstelahuse pulbri kasutamisel on toodud järgnevas tabelis:

Saadav annus (ühikutes 0,1 ml kohta)	Lisatava lahusti hulk (9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahus)		
	50 ühikuga viaal	100 ühikuga viaal	200 ühikuga viaal
20 ühikut	0,25 ml	0,5 ml	1 ml
10 ühikut	0,5 ml	1 ml	2 ml
8 ühikut	0,625 ml	1,25 ml	2,5 ml
5 ühikut	1 ml	2 ml	4 ml
4 ühikut	1,25 ml	2,5 ml	5 ml
2,5 ühikut	2 ml	4 ml	Ei kasutata
2 ühikut	2,5 ml	5 ml	Ei kasutata
1,25 ühikut	4 ml	Ei kasutata	Ei kasutata

Kasutamata või kauem kui 24 tundi hoitud süstelahus tuleb hävitada.

Kasutatud viaalide, süstalde ja materjalide ohutu hävitamine

Kõik kasutamata viaalid või allesjäänud lahus viaalis ja/või süstaldes tuleb autoklaavida. Teise võimalusena saab kasutamata XEOMIN'i inaktiveerida, lisades ühte järgmistest lahustest: 70% etanool, 50% isopropanool, 0,1% SLS (anioondetergent), lahjendatud naatriumhüdroksiidi lahus (0,1N NaOH) või lahjendatud naatriumhüpokloriti lahus (vähemalt 0,1% NaOCl).

Pärast inaktiveerimist ei tohi kasutatud viaale, süstlaid ja materjale tühjendada, need tuleb ära visata vastavatesse nõudesse ja hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Soovitused mis tahes juhtumite puhuks A-tüüpi *botulinum* toksiini käsitlemisel

- Igasugune maha läinud materjal tuleb kokku koguda, kasutades selleks kas imavat materjali, mis on immutatud mõne eespool loetletud lahusega (pulbri kogumiseks) või kuiva imavat materjali (manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kogumiseks).
- Saastunud pinnad tuleb puhastada mõne eespool loetletud lahusega immutatud imava materjaliga ning kuivatada.
- Viaali purunemisel tuleb jätkata samuti nagu eespool kirjeldatud ning koguge klaasitükid ja tootejäägid kokku ilma nahka vigastamata.
- Kokkupuutel nahaga tuleb seda kohta loputada põhjalikult rohke veega.
- Ravimi sattumisel silma tuleb kohe hoolikalt loputada silma rohke vee või silmaloputusvedelikuga.
- Ravimi sattumisel haavale, naha sisselõikesse või nahakahjustusse tuleb nahka hoolikalt loputada rohke veega. Tuleb rakendada organismi viidud annusele vastavaid meditsiinilisi abinõusid.

Seda kasutamise-, käsitlemis- ja hävitamisjuhendit tuleb hoolikalt järgida.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
P.O. Box 11 13 53
60048 Frankfurt/Main
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

XEOMIN, 50 ühikut süstelahuse pulber: 833513
XEOMIN, 100 ühikut süstelahuse pulber: 833613
XEOMIN, 200 ühikut süstelahuse pulber: 912216

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

XEOMIN, 50 ühikut süstelahuse pulber:
Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.12.2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.07.2016

XEOMIN, 100 ühikut süstelahuse pulber:
Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.12.2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.07.2016

XEOMIN, 200 ühikut süstelahuse pulber:
Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.06.2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.06.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuni 2020