

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xeomin 50 enheter pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Xeomin 100 enheter pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Xeomin 200 enheter pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Xeomin 50 enheter pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass inneholder 50 enheter av Clostridium botulinum nevrotoksin type A (150 kD), uten kompleksiserende proteiner*.

Xeomin 100 enheter pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass inneholder 100 enheter av Clostridium botulinum nevrotoksin type A (150 kD), uten kompleksiserende proteiner*.

Xeomin 200 enheter pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass inneholder 200 enheter av Clostridium botulinum nevrotoksin type A (150 kD), uten kompleksiserende proteiner*.

* Botulinumtoksin type A, rensset fra kulturer av Clostridium botulinum (Hall-stamme)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Hvitt pulver

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Xeomin er indisert til symptomatisk behandling av voksne med

- blefarospasme og hemifacial spasme
- cervikal dystoni hovedsakelig av rotasjonsart (spastisk torticollis)
- spastisitet i armer eller hender
- kronisk sialoré som følge av nevrologiske sykdommer.

Xeomin er indisert til symptomatisk behandling av barn og ungdom i alderen 2 til 17 år som veier ≥ 12 kg med

- kronisk sialoré som følge av nevrologiske sykdommer/utviklingsforstyrrelser.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

På grunn av forskjeller i styrkeanalysen kan enhetsdoser for Xeomin ikke brukes om hverandre med de som brukes for andre botulinumtoksin type A-preparater.

For detaljert informasjon om kliniske studier med Xeomin sammenlignet med konvensjonelt botulinumtoksin type A-kompleks (900 kD), se pkt. 5.1.

Xeomin skal bare gis av leger med relevante kvalifikasjoner og nødvendig erfaring med bruk av botulinumtoksin type A.

Optimal dose, frekvens og antall injeksjonssteder bør bestemmes av legen på individuell basis for hver enkel pasient. Det bør gjøres dosetitrering.

Anbefalt enkeltdose av Xeomin bør ikke overskrides.

Dosering

Blefarospasme og hemifacial spasme

Anbefalt startdose er 1,25 til 2,5 enheter per injeksjonssted. Startdosen bør ikke overstige 25 enheter per øye. Totaldosen bør ikke overstige 50 enheter per øye per behandlingsrunde. Gjentatt behandling bør vanligvis ikke gis hyppigere enn hver 12. uke. Behandlingsintervaller bør fastsettes ut fra den enkelte pasients aktuelle kliniske behov.

Median tid til effekten merkes første gang er innen fire dager etter injeksjon. Effekten av en Xeomin-behandling varer vanligvis i ca 3-5 måneder, men den kan vare betydelig lenger eller kortere.

Ved gjentatte behandlinger kan dosen økes inntil det dobbelte hvis responsen på første behandling vurderes som utilstrekkelig. Det synes imidlertid ikke å være noen ytterligere nytte av injeksjon av mer enn 5,0 enheter per sted.

Pasienter med hemifacial spasme skal behandles som ved unilateral blefarospasme.

Spastisk torticollis

Ved behandling av spastisk torticollis skal Xeomin-doseringen tilpasses den enkelte pasient, ut fra stillingen til pasientens hode og hals, hvor den eventuelle smerten er lokalisert, muskelhypertrofi, pasientens kroppsvekt og respons på injeksjonen.

Det bør ikke injiseres mer enn 200 enheter ved første behandling, og ved påfølgende behandlinger bør justeringer foretas basert på respons. En totaldose på 300 enheter per behandlingsrunde bør ikke overskrides. Det bør ikke administreres mer enn 50 enheter på hvert injeksjonssted.

Median tid til effekten merkes første gang er innen syv dager etter injeksjon. Effekten av en Xeomin-behandling varer vanligvis i ca. 3-4 måneder, men den kan vare betydelig lenger eller kortere. Behandlingsintervaller kortere enn 10 uker anbefales ikke. Behandlingsintervaller bør fastsettes ut fra den enkelte pasients reelle kliniske behov.

Spastisitet i armer eller hender

Nøyaktig dose og antall injeksjonssteder bør tilpasses den enkelte pasient ut fra størrelse, antall og lokalisering av involverte muskler, grad av spastisitet og forekomst av lokal muskelsvakhet.

Anbefalte behandlingsdoser per muskel:

Klinisk mønster <i>Muskel</i>	Enheter (område)	Antall injeksjonssteder per muskel
Bøyd håndledd		
<i>Flexor carpi radialis</i>	25-100	1-2
<i>Flexor carpi ulnaris</i>	20-100	1-2
Knyttet hånd		
<i>Flexor digitorum superficialis</i>	25-100	2
<i>Flexor digitorum profundus</i>	25-100	2
Bøyd albue		
<i>Brachioradialis</i>	25-100	1-3
<i>Biceps</i>	50-200	1-4
<i>Brachialis</i>	25-100	1-2

Vridd underarm		
<i>Pronator quadratus</i>	10-50	1
<i>Pronator teres</i>	25-75	1-2
Tommel i håndflate		
<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
Internt rotert/ekstendert/addusert skulder		
<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

Maksimal totaldose ved behandling av spastisitet i armer eller hender bør ikke overskride 500 enheter per behandlingsrunde, og det bør ikke administreres mer enn 250 enheter i skuldermusklene. Pasientene rapporterte at effekt første gang inntraff 4 dager etter behandling. Maksimal effekt, i form av bedring av muskeltonus, ble registrert innen 4 uker. Behandlingseffekten varte vanligvis i 12 uker, men den kan være signifikant lengre eller kortere. Gjentatt behandling bør vanligvis ikke gis hyppigere enn hver 12. uke. Behandlingsintervaller bør fastsettes ut fra den enkelte pasients reelle kliniske behov.

Kronisk sialoré (voksne)

Det skal brukes en rekonstituert oppløsning med en konsentrasjon på 5 enheter/0,1 ml.

Xeomin injiseres i parotid- og submandibulærkjertlene på begge sider (per behandling totalt fire injeksjoner). Dosen fordeles i forholdet 3:2 mellom parotid- og submandibulærkjertlene som følger:

Kjertler	Enheter	Volum
Parotidkjertler	30 per side	0,6 ml per injeksjon
Submandibulærkjertler	20 per side	0,4 ml per injeksjon

Injeksjonsstedet bør ligge nær midten av kjertelen.

Anbefalt dose per behandling er 100 enheter. Denne maksimaldosen bør ikke overskrides. Behandlingsintervaller bør fastsettes ut fra den enkelte pasients reelle kliniske behov. Gjentatt behandling hyppigere enn hver 16. uke anbefales ikke.

Kronisk sialoré (barn/ungdom)

Det skal brukes en rekonstituert oppløsning med en konsentrasjon på 2,5 enheter/0,1 ml.

Xeomin injiseres i parotid- og submandibulærkjertlene på begge sider (per behandling totalt fire injeksjoner). Den kroppsvektjusterte dosen fordeles i forholdet 3:2 mellom parotid- og submandibulærkjertlene som vist i tabellen nedenfor.

Ingen doseringsanbefalinger kan gis for barn som veier mindre enn 12 kg.

Kropps- vekt	Parotidkjertel, hver side		Submandibulærkjertel, hver side		Totaldose, begge kjertler, begge sider
	Dose per kjertel	Volum per injeksjon	Dose per kjertel	Volum per injeksjon	
[kg]	[Enheter]	[ml]	[Enheter]	[ml]	[Enheter]
≥ 12 og < 15	6	0,24	4	0,16	20
≥ 15 og < 19	9	0,36	6	0,24	30
≥ 19 og < 23	12	0,48	8	0,32	40
≥ 23 og < 27	15	0,60	10	0,40	50
≥ 27 og < 30	18	0,72	12	0,48	60
≥ 30	22,5	0,90	15	0,60	75

Injeksjonsstedet bør ligge nær midten av kjertelen.

Behandlingsintervaller bør fastsettes ut fra den enkelte pasients reelle kliniske behov. Gjentatt behandling hyppigere enn hver 16. uke anbefales ikke.

Alle indikasjoner

Hvis det ikke ses noen behandlingseffekt innen én måned etter første injeksjon bør følgende tiltak iverksettes:

- Klinisk bekreftelse av nevrotoksineffekt på den injiserte muskelen: f. eks. elektromyografisk (EMG) undersøkelse ved en spesialistklinikk.
- Analyse av årsakene til manglende respons, f.eks. dårlig isolasjon av muskelen som skulle injiseres, for lav dose, dårlig injeksjonsteknikk, fast kontraktur, for svak antagonist, mulig utvikling av antistoffer
- Revurdering av hvorvidt behandling med botulinumtoksin type A er egnet
- Dersom det ikke har oppstått bivirkninger ved den første behandlingen kan det gjennomføres en ny behandlingsrunde under følgende betingelser: 1) dosejustering i forhold til analysen av siste tilfelle av behandlingssvikt, 2) lokalisering av de involverte musklene ved teknikker som elektromyografisk styring, 3) anbefalt minimumsintervall mellom første og gjentatt behandling overholdes

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Xeomin ved andre indikasjoner enn den som er beskrevet for den pediatriske populasjonen i pkt. 4.1 har ikke blitt fastslått. Ingen doseringsanbefalinger kan gis for andre indikasjoner enn kronisk sialoré hos barn og ungdom i alderen 2 til 17 år som veier ≥ 12 kg. For tiden tilgjengelige pediatriske kliniske data for Xeomin er beskrevet i pkt. 5.1.

Administrasjonsmåte

Alle indikasjoner

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6. Etter rekonstituering skal Xeomin kun brukes ved én injeksjonsbehandling og til én pasient.

Xeomin er beregnet til intramuskulær og intraglandulær (i spyttkjertel) bruk.

Blefarospasme og hemifacial spasme

Etter rekonstituering injiseres Xeomin-oppløsningen intramuskulært ved hjelp av en egnet steril nål (f. eks. 27-30 gauge / 0,30-0,40 mm diameter / 12,5 mm lengde). Det er ikke behov for elektromyografisk styring. Det anbefales et injeksjonsvolum på ca 0,05 til 0,1 ml.

Xeomin injiseres i medial og lateral orbicularis oculi-muskel i øvre øyelokk og i lateral orbicularis oculi-muskel i nedre øyelokk. Ytterligere injeksjonssteder i området ved øyebrynet, lateral orbicularis oculi-muskel og i øvre del av ansiktet kan også benyttes hvis krampene her påvirker synet.

Ved unilateral blefarospasme skal injeksjonene begrenses til det affiserte øyet.

Pasienter med hemifacial spasme skal behandles som ved unilateral blefarospasme.

Det er ingen erfaring med injeksjoner i nedre del av ansiktet fra kliniske studier med Xeomin. Muskler i nedre del av ansiktet skal ikke injiseres på grunn av uttalt risiko for lokal svakhet, som rapportert i litteraturen etter injeksjoner med botulinumtoksin i dette området hos pasienter med hemifacial spasme.

Spastisk torticollis

Det brukes en egnet steril nål (f. eks. 25-30 gauge / 0,30-0,50 mm diameter / 37 mm lengde) til injeksjoner i overflatemuskler, og f. eks. en 22 gauge / 0,70 mm diameter / 75 mm lengde nål til injeksjoner i dypere muskulatur. Det anbefales et injeksjonsvolum på ca. 0,1 til 0,5 ml per injeksjonssted.

Ved behandling av spastisk torticollis injiseres Xeomin i musklene sternocleidomastoideus, levator scapulae, scalenus, splenius capitis og/eller trapezius. Denne oversikten er ikke fullstendig da alle musklene som styrer hodeposisjon kan være innblandet og derfor kreve behandling. Hvis det er vanskelig å isolere enkeltmuskler bør injeksjonene gjennomføres ved bruk av teknikker som elektromyografisk styring eller ultralyd. Muskelmassen og graden av hypertrofi eller atrofi er faktorer som må tas i betraktning når riktig dose skal fastsettes.

Flere ulike injeksjonssteder gjør at Xeomin kan fordeles jevnere i de innerverte områdene av den dystoniske muskelen. Dette er særlig nyttig i større muskler. Optimalt antall injeksjonssteder er avhengig av størrelsen på muskelen som skal denerveres kjemisk.

Sternocleidomastoideus bør ikke injiseres bilateralt da det er økt risiko for bivirkninger (spesielt dysfagi) når bilaterale injeksjoner eller doser over 100 enheter settes i denne muskelen.

Spastisitet i armer eller hender

Rekonstituert Xeomin injiseres med en egnet steril nål (f. eks. 26 gauge / 0,45 mm diameter / 37 mm lengde, til overflatemuskler og en lengre nål, f. eks. 22 gauge / 0,7 mm diameter / 75 mm lengde, til dypere muskulatur).

Lokalisering av de involverte musklene ved teknikker som elektromyografisk styring eller ultralyd anbefales ved eventuelle vansker med å isolere de enkelte musklene. Flere ulike injeksjonssteder kan bidra til at Xeomin kan fordeles jevnere i de innerverte områdene. Dette er særlig nyttig ved injeksjon i større muskler.

Kronisk sialoré (voksne/barn/ungdom)

Etter rekonstituering injiseres Xeomin-oppløsningen intraglandulært ved hjelp av en egnet steril nål (f. eks. 27-30 gauge/0,30-0,40 mm diameter/12,5 mm lengde).

Hos voksne er både anatomiske markører og ultralydstyring mulig for lokalisering av de involverte spyttkjertlene, men metoden med ultralydstyring bør foretrekkes, siden den kan gi et bedre terapeutisk resultat (se pkt. 5.1).

Ved behandling av barn og ungdom skal det brukes ultralydstyring. Lokalanestesi (som lokalbedøvende krem), sedasjon eller anestesi i kombinasjon med sedasjon kan tilbys til barn og ungdom før injeksjon, etter en grundig nytte/risikovurdering og i henhold til lokal praksis.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Generelle forstyrrelser i muskelaktivitet (f. eks. myasthenia gravis, Lambert-Eatons syndrom).
- Infeksjon eller betennelse ved det planlagte injeksjonssted.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet:

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet journalføres.

Generelt:

Før administrasjon av Xeomin skal legen gjøre seg kjent med pasientens anatomi og eventuelle endringer i anatomen forårsaket av tidligere kirurgiske inngrep.

Det skal utvises spesiell forsiktighet for å sikre at Xeomin ikke injiseres i en blodåre.

Xeomin bør brukes med forsiktighet:

- hvis det foreligger noen form for blødningsforstyrrelse
- hos pasienter som får antikoagulasjonsbehandling eller andre legemidler som kan ha antikoagulerende effekt

De kliniske effektene av botulinumtoksin type A kan øke eller minske ved gjentatte injeksjoner. Mulige årsaker til endringer i kliniske effekter er forskjellige rekonstitueringsteknikker, valgte injeksjonsintervall, injeksjonssteder og marginalt varierende toksinaktivitet som følge av den biologiske testprosedyren som brukes eller sekundær ikke-respons.

Lokal og utstrakt spredning av toksineffekt

Det kan oppstå bivirkninger etter feilplasserte injeksjoner av botulinumtoksin type A som kan lamme nærliggende muskelgrupper midlertidig. Store doser kan gi lammelse av muskler som ligger langt unna injeksjonsstedet.

Det har vært rapporter om bivirkninger som kan være en følge av spredning av botulinumtoksin type A til steder langt unna injeksjonsstedet (se pkt. 4.8). Noen av disse tilfellene kan være livstruende og det har vært rapporter om dødsfall, og i noen tilfeller forbundet med dysfagi, pneumoni og/eller signifikant debilitet.

Pasienter som behandles med terapeutiske doser kan oppleve betydelig muskelsvakhet.

Pasienter eller omsorgspersoner bør rådes til å søke legehjelp omgående hvis svelgevansker, tale- eller pusteproblemer oppstår.

Dysfagi er også rapportert etter injeksjon på andre steder enn i cervikal muskulatur.

Underliggende nevromuskulære sykdommer

Pasienter med nevromuskulære sykdommer kan ha økt risiko for betydelig muskelsvakhet, særlig ved intramuskulær behandling. Botulinumtoksin type A-preparater bør brukes under spesialistveiledning hos denne pasientgruppen og bør kun brukes hvis nytten av behandlingen vurderes å oppveie for risikoen.

Generelt bør pasienter med aspirasjon eller dysfagi i anamnesen behandles med forsiktighet. Ekstrem forsiktighet bør utvises ved behandling av disse pasientene for cervikal dystoni.

Xeomin bør brukes med forsiktighet:

- hos pasienter med amyotrofisk lateralsklerose
- hos pasienter med andre sykdommer som gir perifer nevromuskulær dysfunksjon
- dersom utpakte muskler viser uttalt svakhet eller atrofi

Overfølsomhetsreaksjoner

Overfølsomhetsreaksjoner er rapportert med botulinumtoksin type A-preparater. Ved alvorlige (f.eks. anafylaktiske reaksjoner) og/eller umiddelbare overfølsomhetsreaksjoner skal relevant medisinsk behandling startes.

Antistoffdannelse

For hyppige doser kan øke risikoen for antistoffdannelse og føre til behandlingssvikt (se pkt. 4.2). Risikoen for antistoffdannelse kan begrenses ved injeksjon av laveste effektive dose og lengste tidsintervall mellom injeksjonene, som klinisk indisert.

Pediatrisk populasjon

Det har vært svært sjeldne tilfeller av spontanrapporter om mulig utstrakt toksinspredning for andre legemidler med botulinumtoksin type A hos pediatriske pasienter med samtidige sykdommer, hovedsakelig cerebral parese. Generelt var dosen brukt i disse tilfellene høyere enn anbefalt for disse legemidlene.

Det har vært sjeldne spontanrapporter om dødsfall, noen ganger forbundet med aspirasjonspneumoni, hos barn med alvorlig cerebral parese etter behandling med legemidler med botulinumtoksin, inkludert etter bruk utenom godkjent indikasjon (f.eks. halsområdet). Risikoen anses spesielt høy hos pediatriske pasienter med dårlig allmenntilstand og hos pasienter med signifikant nevrologisk funksjonshemming, dysfagi samt hos pasienter med en nylig historie med aspirasjonspneumoni eller lungesykdom.

Indikasjonsspesifikke advarsler

Blefarospasme og hemifacial spasme

Injeksjoner i nærheten av levator palpebrae superioris-muskelen bør unngås for å redusere forekomsten av ptose. Det kan utvikles diplopi som følge av diffusjon av botulinumtoksin type A inn i obliquus inferior-muskelen. Denne bivirkningen kan reduseres ved å unngå mediale injeksjoner i nedre øyelokk.

På grunn av den antikolinerge effekten av botulinumtoksin type A, bør Xeomin brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for å utvikle trangvinklet glaukom.

For å hindre ektropion bør injeksjoner i området ved nedre øyelokk unngås, og kraftig behandling av enhver epiteldefekt er nødvendig. Dette kan kreve beskyttende dråper, salver, kontaktlinser med myke omslag eller tildekking av øyet med øyelapp eller lignende.

Nedsatt blinking etter Xeomin-injeksjon i orbicularis-muskelen kan medføre hornhinneeksponering, vedvarende epiteldefekter og sårdannelse i hornhinnen, spesielt hos pasienter med nerveforstyrrelser i hjernen (ansiktsnerven). Grundig testing av hornhinnefølsomhet bør foretas hos pasienter som har hatt øyeoperasjoner.

Ekkymose oppstår lett i øyelokkets bløtvev. Omgående lett trykk mot injeksjonsstedet kan begrense denne risikoen.

Spastisk torticollis

Xeomin skal injiseres forsiktig ved injeksjon på steder i nærheten av følsomme strukturer som halspulsåren, lungespissene og spiserøret.

Tidligere akinetiske eller stillesittende pasienter bør minnes om gradvis å gjenoppta aktiviteter etter Xeomin-injeksjonen.

Pasientene skal informeres om at injeksjoner av Xeomin ved behandling av spastisk torticollis kan gi lett til alvorlig dysfagi med fare for aspirasjon og dyspné. Det kan være nødvendig med medisinske tiltak (f. eks. i form av sondeernæring) (se også pkt. 4.8). Begrensning av dosen som injiseres i sternocleidomastoideus til under 100 enheter kan minske forekomsten av dysfagi. Pasienter med lavere muskelmasse i nakke/hals eller pasienter som trenger bilaterale injeksjoner i sternocleidomastoideus har høyere risiko. Forekomsten av dysfagi kan tilskrives spredning av den farmakologiske effekten av Xeomin som følge av nevrotoksinspredning til øsofagusmuskulaturen.

Spastisitet i armer eller hender

Xeomin skal injiseres forsiktig ved injeksjon på steder i nærheten av følsomme strukturer som halspulsåren, lungespissene og spiserøret.

Tidligere akinetiske eller stillesittende pasienter bør minnes om gradvis å gjenoppta aktiviteter etter Xeomin-injeksjonen.

Xeomin som behandling ved fokal spastisitet er undersøkt i forbindelse med vanlige standardbehandlingsregimer, og er ikke ment som en erstatning for disse behandlingsformene. Det er ikke sannsynlig at Xeomin vil kunne bedre bevegeligheten i ledd med en fast muskelkontraktur.

Ny forekomst av eller tilbakevendende krampeanfoll er rapportert, vanligvis hos pasienter som er disponert for slike tilfeller. Nøyaktig sammenheng mellom disse hendelsene og botulinumtoksininjeksjon har ikke blitt fastslått.

Kronisk sialoré (voksne/barn/ungdom)

Ved tilfeller av legemiddelindusert sialoré (f.eks. forårsaket av aripiprazol, klozapin, pyridostigmin), skal i første rekke muligheten for erstatning, reduksjon eller seponering av det induserende legemidlet overveies før bruk av Xeomin til behandling av sialoré.

Effekt og sikkerhet av Xeomin hos pasienter med legemiddelindusert sialoré er ikke undersøkt.

Dersom "munntørrehet" oppstår i forbindelse med bruk av Xeomin, bør reduksjon av dosen vurderes.

Et tannlegebesøk ved behandlingsstart anbefales. Tannlegen bør informeres om sialorébehandlingen med Xeomin, for å kunne velge relevante tiltak for forebygging av tannrâte.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Teoretisk kan effekten av botulinumtoksin forsterkes av aminoglykosidantibiotika eller andre legemidler som påvirker nevromuskulær overføring, f. eks. muskelrelakserende midler av tubokurarin typen.

Samtidig bruk av Xeomin og aminoglykosider eller spektinomycin krever derfor spesiell forsiktighet. Perifert virkende muskelrelakserende midler bør brukes med forsiktighet. Om nødvendig bør startdosen av det relakserende midlet reduseres, eller det bør benyttes en substans med middels virketid som vekuronium eller atrakurium i stedet for mer langtidsvirkende substanser.

Ved bruk til behandling av kronisk sialoré, kan i tillegg strålebehandling av hode og hals, inkludert spyttkjertler, og/eller samtidig bruk av antikolinergika (f.eks. atropin, glykopyrronium, skopolamin) øke effekten av toksinet. Behandling av sialoré med Xeomin anbefales ikke ved strålebehandling.

4-Aminokinoliner kan redusere effekten av Xeomin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av botulinumtoksin type A hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Xeomin skal derfor ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig og den mulige nytten berettiger risikoen.

Amming

Det er ukjent om botulinumtoksin type A blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Xeomin skal derfor ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske data på bruk av botulinumtoksin type A. Det er ikke påvist bivirkninger på fertilitet hos hanner eller hunner hos kaniner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Xeomin har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør få råd om å unngå å kjøre eller delta i andre aktiviteter som kan innebære risiko dersom asteni, muskelsvakhet, svimmelhet, synsforstyrrelser eller hengende øyelokk oppstår.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger ses vanligvis i løpet av den første uken etter behandlingen og er av forbigående karakter. Bivirkningene kan være relatert til virkestoffet, injeksjonsprosedyren eller begge deler.

Bivirkninger uavhengig av indikasjon

Administrasjonsrelaterte bivirkninger

Lokale smerter, betennelse, parestesi, hypoestesi, ømhet, hevelse, ødem, erytem, kløe, lokal infeksjon, hematom, blødning og/eller blåmerker være forbundet med injeksjonen.

Nålerelaterte smerter og/eller angst kan medføre vasovagale responser, inkludert forbigående symptomatisk hypotensjon, kvalme, tinnitus og synkope.

Bivirkninger av substansgruppen botulinumtoksin type A

Lokal muskelsvakhet er én forventet farmakologisk effekt av botulinumtoksin type A.

Toksinspredning

Bivirkninger relatert til spredning av toksin fra injeksjonsstedet har vært rapportert svært sjelden å medføre symptomer forenlige med botulinumtoksin type A-effekter (betydelig muskelsvakhet, dysfagi og aspirasjonspneumoni i noen tilfeller med fatal utgang) (se pkt. 4.4).

Overfølsomhetsreaksjoner

Alvorlige og/eller umiddelbare overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi, serumsyke, urticaria, bløtvevsødem og dyspné, er rapportert i sjeldne tilfeller. Noen av disse reaksjonene er rapportert etter bruk av konvensjonelt botulinumtoksin type A-kompleks, alene eller i kombinasjon med andre substanser som forårsaker tilsvarende reaksjoner.

Bivirkninger basert på klinisk erfaring

Følgende bivirkninger er rapportert med Xeomin. Frekvensgruppene er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Blefarospasme

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, ansiktsslammelse	Mindre vanlige
Øyesykdommer	Øyelokksptose	Svært vanlige
	Tørre øyne, tåkesyn, nedsatt syn	Vanlige
	Diplopi, økt tåreproduksjon	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Munntørhet	Vanlige
	Dysfagi	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	Mindre vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og	Muskelsvakhet	Mindre vanlige

skjelett		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Smerter på injeksjonsstedet	Vanlige
	Fatigue	Mindre vanlige

Hemifacial spasme

Tilsvarende bivirkninger som for blefarospasme kan forventes ved hemifacial spasme.

Spastisk torticollis

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjon	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, presynkope, svimmelhet	Vanlige
	Taleforstyrrelser	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dysfoni, dyspné	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Dysfagi	Svært vanlige
	Munntørrehet, kvalme	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Hyperhidrose	Vanlige
	Utslett	Mindre vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Nakkesmerter, muskelsvakhet, myalgi, muskelspasmer, stivhet i muskler og skjelett	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Smerter på injeksjonsstedet, asteni	Vanlige

Behandling av spastisk torticollis kan gi dysfagi av varierende alvorlighetsgrad med fare for aspirasjon som kan kreve medisinske tiltak. Dysfagi kan vare i to til tre uker etter injeksjon, men er i ett tilfelle rapportert å vare i fem måneder.

Spastisitet i armer eller hender

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, hypoestesi	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Munntørrehet	Vanlige
	Dysfagi, kvalme	Mindre vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelsvakhet, smerter i ekstremiteter, myalgi	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni	Mindre vanlige
	Smerter på injeksjonsstedet	Ikke kjent

Kronisk sialoré (voksne)

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Nevrologiske sykdommer	Parestesi	Vanlige
	Taleforstyrrelser	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Munntørrehet, dysfagi	Vanlige
	Endret (tykkere) spytt, dysgeusi	Mindre vanlige

Tilfeller av vedvarende munntørrehet (> 110 dager) av alvorlig intensitet er rapportert, noe som kan medføre ytterligere komplikasjoner, slik som gingivitt, dysfagi og tannråte.

Kronisk sialoré (barn/ungdom)

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Gastrointestinale sykdommer	Dysfagi	Mindre vanlige

	Endret (tykkere) spytt, munntørhet, orale smerter, tannr�te	Ikke kjent
--	---	------------

Erfaring etter markedsføring

Følgende bivirkninger er rapportert med frekvensen ikke kjent, ved bruk av Xeomin etter markedsføring, uavhengig av indikasjon:

Organklassesystem	Bivirkning
Forstyrrelser i immunsystemet sykdommer	Overfølsomhetsreaksjoner, som hevelse, �dem (også langt unna injeksjonsstedet), erytem, pruritus, utslett (lokalt og generalisert) og åndenød
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelatrofi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Influensalignende symptomer

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Se informasjon om risiko forbundet med lokal og utstrakt spredning av toksineffekt i pkt. 4.4.

Symptomer på overdosering

 kte doser av botulinumtoksin type A kan gi uttalt nevromuskulær lammelse langt unna injeksjonsstedet med ulike symptomer. Symptomer kan omfatte generell svakhet, ptose, diplopi, pustevansker, talevansker, lammelse i  ndedrettsmuskler eller svelgevansker som kan gi aspirasjonspneumoni.

Tiltak ved overdosering

Ved overdosering bør pasienten ha medisinsk overvåking for symptomer på betydelig muskelsvakhet eller muskellammelse. Symptomatisk behandling kan være nødvendig. Kunstig åndedrett kan være nødvendig ved lammelse av  ndedrettsmuskulene.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre perifert virkende muskelrelakserende preparater, ATC-kode: M03A X01

Botulinumtoksin type A blokkerer kolinerg overføring ved den nevromuskulære koblingen ved å hemme frigjøring av acetylkolin. Nerveterminalene i den nevromuskulære koblingen vil ikke lenger respondere på nerveimpulser, og utskillelse av nevrotransmitteren ved motoriske endeplater hindres (kjemisk denervering). Impulsoverf ringen gjenopprettes ved dannelse av nye nerveterminaler og gjenopprettet kobling med motoriske endeplater.

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen som botulinumtoksin type A utøver på kolinerge nerveterminaler kan beskrives ved en firetrinnsprosess med følgende trinn:

- Binding: Den tunge kjeden av botulinumtoksin type A bindes med eksepsjonelt høy selektivitet og affinitet til reseptorer som kun finnes på kolinerge nerveterminaler.
- Internalisering: Sammentrekning av nerveterminalens membran og absorpsjon av toksinet i nerveterminalen (endocytose).
- Translokering: Det terminale aminosegmentet i nevrotoksinets tunge kjede danner en pore i vesikkelmembranen, disulfidbindingen spaltes og nevrotoksinets lette kjede passerer gjennom poren inn i cytosolen.
- Effekt: Etter frisetting spalter den lette kjeden svært spesifikt målproteinene (SNAP 25) som er essensielt for frigjøringen av acetylcholin.

Full restitusjon av endeplatefunksjon/impulsoverføring etter intramuskulær injeksjon finner vanligvis sted innen 3-4 måneder ettersom nerveterminalene sprer seg og gjenoppretter kontakt med den motoriske endeplaten.

Resultater fra kliniske studier

Det ble vist terapeutisk ekvivalens mellom Xeomin og sammenligningspreparatet Botox inneholdende botulinumtoksin type A-komplekset (onabotulinumtoxinA 900 kD) i to komparative fase 3-studier med enkeltdoser, én med pasienter med blefarospasme (studie MRZ 60201-0003, n=300) og én med pasienter med cervikal dystoni (studie MRZ 60201-0013, n=463). Studieresultatene indikerer også at Xeomin og dette sammenligningspreparatet har tilsvarende effekt- og sikkerhetsprofil ved bruk med et doseforhold på 1:1 hos pasienter både med blefarospasme og cervikal dystoni (se pkt. 4.2).

Blefarospasme

Xeomin har blitt undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, multisenter, fase 3-studie med totalt 109 pasienter med blefarospasme. Pasientene hadde den kliniske diagnosen benign essensiell blefarospasme, med baseline alvorlighetsgrad ≥ 2 på JRS-skalaen (Jankovic Rating Scale), og en stabil tilfredsstillende terapeutisk respons på tidligere administrasjon av sammenligningspreparatet (onabotulinumtoxinA).

Pasienter ble randomisert (2:1) til å få en enkel administrasjon av Xeomin (n=75) eller placebo (n=34) i en dose tilsvarende (+/- 10 %) som ved de to siste injeksjonsrundene med Botox før studiestart.

Høyeste tillatte dose i denne studien var 50 enheter per øye, og gjennomsnittlig Xeomin-dose var 32 enheter per øye.

Det primære effektendepunktet var endring i alvorlighetsgrad på JRS-skalaen fra baseline til uke 6 etter injeksjon, i "intent-to-treat" (ITT)-populasjonen, der manglende verdier ble erstattet med pasientens nyeste verdi (last observation carried forward). I ITT-populasjonen var forskjellen mellom Xeomin-gruppen og placebogruppen i endring i alvorlighetsgrad på JRS-skalaen fra baseline til uke 6, -1,0 (95 % KI -1,4, -0,5) poeng og statistisk signifikant ($p < 0,001$).

Pasientene kunne fortsette i forlengelsesperioden ved behov for en ny injeksjon. Pasientene fikk inntil fem injeksjoner med Xeomin med et minste intervall mellom to injeksjoner på minst seks uker (48-69 ukers total studievarighet) og en maksimaldose på 50 enheter per øye. Gjennom hele studien var median injeksjonsintervall hos forsøkspersoner behandlet med NT 201 mellom 10,14 (1. intervall) og 12,00 uker (2. til 5. intervall).

En annen dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3-studie med en åpen forlengelsesperiode undersøkte effekt av Xeomin hos totalt 61 pasienter, med den kliniske diagnosen benign essensiell blefarospasme og baseline alvorlighetsgrad ≥ 2 på JRS-skalaen (Jankovic Rating Scale), som var behandlingsnaive for botulinumtoksin, dvs. som ikke hadde fått behandling med botulinumtoksin mot blefarospasme de siste 12 månedene før administrasjon av Xeomin. I hovedperioden (6-20 uker) ble pasientene randomisert til å få en enkel administrasjon av Xeomin i dosene 12,5 enheter per øye (n=22), 25 enheter per øye (n=19) eller placebo (n=20). Pasienter med behov for en ny injeksjon kunne fortsette i forlengelsesperioden og få én ytterligere Xeomin-injeksjon.

I hovedperioden var median varighet av behandlingsintervallet 6 uker i placebogruppen, 11 uker i gruppen behandlet med 12,5 enheter per øye og 20 uker i gruppen behandlet med 25 enheter per øye. ANCOVA LS gjennomsnittlig forskjell vs. placebo (95 % KI) i endring i alvorlighetsgrad på JRS-skalaen fra baseline til uke 6 var -1,2 (-1,9, -0,6) i gruppen som fikk 25 enheter Xeomin per øye, og

ble funnet å være statistisk signifikant, mens forskjellen vs. placebo i gruppen som fikk Xeomin 12,5 enheter var -0,5 (-1,1, 0,2), som ikke var statistisk signifikant. I forlengelsesperioden fikk pasientene en Xeomin-injeksjon (n=39) i en gjennomsnittlig dose nær 25 enheter (område: 15-30 enheter) per øye, og median varighet av behandlingsintervallet var 19,9 uker.

Spastisk torticollis

Xeomin har blitt undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, multisenter, fase 3-studie med totalt 233 pasienter med cervikal dystoni. Pasientene hadde den kliniske diagnosen cervikal dystoni hovedsakelig av rotasjonsart, med baseline totalskår ≥ 20 på TWSTRS-skalaen (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale). Pasientene ble randomisert (1:1:1) til å få en enkel administrasjon av Xeomin 240 enheter (n=81), Xeomin 120 enheter (n=78) eller placebo (n=74). Antall injeksjonssteder skulle bestemmes av utprøver.

Primær effektvariabel var LS gjennomsnittlig endring fra baseline til uke 4 etter injeksjon i TWSTRS-totalskår i "intent-to-treat" (ITT)-populasjonen. Manglende verdier ble erstattet med pasientens baselineverdi (full statistisk modell). Endringene i TWSTRS-totalskår fra baseline til uke 4 var signifikant større i NT 201-gruppene sammenlignet med endringen i placebogruppen ($p < 0,001$ for alle statistiske modeller). Disse forskjellene var også klinisk relevante: dvs. -9,0 poeng for 240 enheter vs. placebo, og -7,5 poeng for 120 enheter vs. placebo ved full statistisk modell.

Pasientene kunne fortsette i forlengelsesperioden ved behov for en ny injeksjon. Pasientene fikk inntil fem injeksjoner med 120 enheter eller 240 enheter Xeomin med et minste intervall mellom to injeksjoner på minst seks uker (48-69 ukers total studievarighet). Basert på pasientens forespørsel om gjentatt behandling var median varighet av respons etter Xeomin-behandling i denne studien (både dobbeltblindet og åpen forlengelsesperiode) 12 uker (interkvartilområde: 9 til 15 uker). I de fleste injeksjonssyklusene (96,3 %) var tid til gjentatt behandling mellom 6 og 22 uker, og i enkelte tilfeller inntil 28 uker.

Spastisitet i armer eller hender (voksne)

I hovedstudien (dobbeltblindet, placebokontrollert, multisenter) med pasienter med spastisitet i armer eller hender etter slag, ble 148 pasienter randomisert til å få Xeomin (n=73) eller placebo (n=75). Kumulativ dose etter inntil 6 gjentatte behandlinger i en klinisk studie var gjennomsnittlig 1333 enheter (maksimalt 2395 enheter) over en periode på inntil 89 uker.

Basert på den primære effektparameter (responsgrad for bøydd håndledd på Ashworth-skala i uke 4, respons definert som minst 1 poeng bedring på 5 poengs Ashworth-skala), hadde pasienter behandlet med Xeomin (responsgrad: 68,5 %) 3,97 ganger høyere sjanse for å respondere i forhold til pasienter behandlet med placebo (responsgrad: 37,3 %; 95 % KI: 1,90 til 8,30, $p < 0,001$, ITT-populasjon).

Fastdosestudien var ikke designet for å skille mellom kvinner og menn, men i en post-hoc-analyse var responsgraden høyere hos kvinner (89,3 %) enn hos menn (55,6 %), og forskjellen var kun statistisk signifikant for kvinner. Hos menn var imidlertid responsgraden på Ashworth-skalaen etter 4 uker konsekvent høyere for alle muskelgrupper behandlet med Xeomin sammenlignet med placebo. Basert på pasientens forespørsel om gjentatt behandling var median varighet av effekt i denne hovedstudien etterfulgt av den åpne forlengelsesperioden 14 uker (interkvartilområde: 13 til 17 uker), og i de fleste injeksjonssyklusene (95,9 %) var tid til gjentatt behandling mellom 12 og 28 uker.

Responderandelen var lik hos menn og kvinner i hovedstudiens åpne forlengelsesperiode (fleksibel dosering var mulig i denne studieperioden), hvor 145 pasienter fikk inntil 5 injeksjonssyklus, samt i den observatørblindede studien (EudraCT-nummer 2006-003036-30) hvor effekt og sikkerhet av Xeomin i to forskjellige fortynninger ble vurdert hos 192 pasienter med spastisitet i armer eller hender av ulik etiologi.

En annen dobbeltblindet, placebokontrollert, klinisk fase 3-studie inkluderte totalt 317 behandlingsnaive pasienter med spastisitet i armer eller hender minst tre måneder etter slag. I hovedperioden ble en fast totaldose av Xeomin (400 enheter) administrert intramuskulært i det definerte primære målet for klinisk mønster valgt blant mønstrene bøydd albue, bøydd håndledd og

knyttet hånd, og i andre affiserte muskelgrupper (n=210). Den bekreftende analysen av primær og ko-primære effektvariabler i uke 4 etter injeksjon viste statistisk signifikante bedringer i responsgrad på Ashworth-skala, eller endringer fra baseline i Ashworth-skala og utprøvers totalvurdering av endring (Investigator's Global Impression of Change).

296 behandlete pasienter fullførte hovedperioden og deltok i den første åpne forlengelses (OLEX)-syklusen. I forlengelsesperioden fikk pasientene inntil tre injeksjoner. Hver OLEX-syklus besto av en enkelt behandlingsrunde (400 enheter Xeomin totaldose, distribuert fleksibelt mellom alle affiserte muskler) etterfulgt av en 12 ukers observasjonsperiode. Total studievarighet var 48 uker.

Behandling av skuldermuskler ble undersøkt i en åpen fase 3-studie som inkluderte 155 pasienter med klinisk behov for behandling av kombinert spastisitet i armer eller hender og ben eller føtter.

Studieprotokollen tillot administrering av doser inntil 600 enheter Xeomin i armer eller hender.

Denne studien viste en positiv sammenheng mellom økende doser av Xeomin og bedring av pasientens tilstand vurdert ved Ashworth-skala og andre effektvariabler, uten å redusere pasientens sikkerhet eller tolerabilitet overfor Xeomin.

Spastisitet i ben eller føtter og armer eller hender som følge av cerebral parese (barn/ungdom)

Evaluering av ben eller føtter

I en dobbeltblindet, parallellgruppe, dose-respons, fase 3-studie ble 311 barn og ungdom (i alderen 2-17 år) med uni- eller bilateral spastisitet i ben eller føtter som følge av cerebral parese, inkludert. Til behandling av spastisitet i ben eller føtter ble Xeomin administrert i tre behandlingsgrupper (henholdsvis 4 enheter/kg kroppsvekt, maksimalt 100 enheter, 12 enheter/kg kroppsvekt, maksimalt 300 enheter, eller 16 enheter/kg kroppsvekt, maksimalt 400 enheter) til behandling av to utvalgte kliniske mønstre for ben eller føtter (pes equinus, bøyd kne, addusert lår).

I denne studien var lavdosegruppen tiltenkt å fungere som en kontrollgruppe. Ingen statistisk signifikante forskjeller ble vist ved sammenligning av høy dose og lav dose, verken med hensyn til det primære eller det ko-primære effektendepunktet. LS gjennomsnittlig endring (SE, 95 % KI) fra baseline på Ashworth-skala for plantarfleksjon 4 uker etter injeksjon var -0,70 (0,061, 95 % KI: -0,82; -0,58) for den høye dosen og -0,66 (0,084, 95 % KI: -0,82; -0,50) for den lave dosen med en p-verdi på 0,650. Bedring i muskeltonus ble ikke gjenspeilet i en effekt på funksjon eller utprøvers totalvurdering av endring (Investigator's Global Impression of Change). Riktig dosering av Xeomin til behandling av spastisitet i ben eller føtter hos barn og ungdom kan ikke fastslås. Ingen uventede bivirkninger ble rapportert ved dobbeltblindet behandling og åpen langtidsbehandlingen med Xeomin over fire injeksjonssykluser.

Evaluering av armer eller hender

I en annen dobbeltblindet, parallellgruppe, dose-respons, fase 3-studie ble totalt 350 barn og ungdom (i alderen 2-17 år) med spastisitet i kun armer eller hender eller med kombinert spastisitet i armer eller hender og ben eller føtter som følge av cerebral parese, behandlet med Xeomin. Til behandling av spastisitet i armer eller hender (bøyd albue, bøyd håndledd, knyttet hånd, vridt underarm, tommel i håndflate) eller kombinert spastisitet i armer eller hender og ben eller føtter (pes equinus, bøyd kne, addusert lår) ble Xeomin administrert i tre behandlingsgrupper i hovedperioden med én injeksjonssyklus: 2 til 5 enheter/kg kroppsvekt, maksimalt 50 til 125 enheter, 6 til 15 enheter/kg kroppsvekt, maksimalt 150 til 375 enheter, og 8 til 20 enheter/kg kroppsvekt, maksimalt 200 til 500 enheter. Pasientene fortsatte med den høyeste dosen i studiens åpne forlengelsesperiode med tre injeksjonssykluser.

En statistisk signifikant forskjell mellom lav og høy dose ble sett for endring fra baseline på Ashworth-skala for bøyd albue eller bøyd håndledd i uke 4 etter injeksjon (-0,22 [95 % KI: -0,4; -0,04] p = 0,017). Bedring i muskeltonus ble ikke gjenspeilet i en effekt på funksjon eller utprøvers totalvurdering av endring (Investigator's Global Impression of Change). Riktig dosering av Xeomin til behandling av spastisitet i armer eller hender hos pediatriske pasienter kan derfor ikke fastslås basert på denne studien.

Ingen uventede sikkerhetsfunn ble rapportert ved behandling av spastisitet i armer eller hender og ben eller føtter med Xeomin i opptil fire injeksjonssykluser (hver på 14±2 uker).

Kronisk sialoré (voksne)

Den dobbeltblindede, placebokontrollerte, kliniske fase 3, hovedstudien inkluderte totalt 184 pasienter som i minst tre måneder hadde hatt sialoré som følge av Parkinsons sykdom, atypisk parkinsonisme, slag eller traumatisk hjerneskade. I hovedperioden ble en fast totaldose av Xeomin (100 eller 75 enheter) eller placebo administrert intraglandulært i et definert doseforhold på 3:2 i henholdsvis parotid- og submandibulærkjertlene.

Behandling	Tidspunkt	uSFR (g/minutt)		GICS (skårpoeng)	
		n obs	LS gjennomsnitt (SE)	n obs	LS gjennomsnitt (SE)
Placebo	Uke 4	36	-0,04 (0,033)	36	0,67 (0,186)
100 enheter	Uke 4	73	-0,13 (0,026)	74	1,25 (0,144)
100 enheter	Uke 8	73	-0,13 (0,026)	74	1,30 (0,148)
100 enheter	Uke 12	73	-0,12 (0,026)	74	1,21 (0,152)
100 enheter	Uke 16	73	-0,11 (0,027)	74	0,93 (0,152)
uSFR: ustimulert spyttproduksjon (Unstimulated Salivary Flow rate); GICS: totalvurdering av endring (Global Impression of Change Scale)					
n obs: Antall observert; LS: Gjennomsnittsforskjell fra baseline; SE: Standardfeil					

I uke 4 ble det observert minst 1 poengs forbedring i GICS (koprimært endepunkt) hos 73 % av pasientene behandlet med 100 enheter Xeomin sammenlignet med 44 % av pasientene i placebogruppen. Den bekreftende analysen av begge de koprimære effektvariablene (uSFR og GICS i uke 4 etter injeksjon) viste statistisk signifikante forbedringer i behandlingsgruppen med 100 enheter sammenlignet med placebo. Forbedringer i effektparametre i uke 8 og 12 etter injeksjon kunne påvises og vedvarte til siste observasjonspunkt i hovedperioden i uke 16. Komprimære effektvariabler i uke 4 viste bedre resultater for ultralydstyrt administrasjon sammenlignet med metoden med anatomiske markører (uSFR p-verdi 0,019 vs. 0,099 og GICS 0,003 vs. 0,171).

173 behandlede pasienter fullførte hovedperioden og gikk over i forlengelsesperioden.

Forlengelsesperioden besto av tre doseblindede sykluser, hver med en enkeltbehandling (100 eller 75 enheter Xeomin totaldose, med samme doseforhold som i hovedperioden) etterfulgt av en 16 ukers observasjonsperiode. 151 pasienter fullførte forlengelsesperioden. Resultater fra forlengelsesperioden bekreftet funnene i hovedperioden og viste vedvarende behandlingseffekt av 100 enheter Xeomin.

Kronisk sialoré (barn/ungdom)

I en dobbeltblindet, placebokontrollert, klinisk fase 3-studie ble det behandlet totalt 255 barn og ungdom (2-17 år) med en kroppsvekt på minst 12 kg, med kronisk sialoré i forbindelse med nevrologiske sykdommer og/eller psykisk utviklingshemming. I hovedperioden fikk 220 pasienter i alderen 6-17 år Xeomin-behandling basert på kroppsvektgruppe, inntil 75 enheter, eller placebo. Behandlingen ble administrert ultralydstyrt intraglandulært i et definert doseforhold på 3:2 i henholdsvis parotid- og submandibulærkjertlene.

Behandling	Tidspunkt	uSFR (g/minutt)		GICS (skårpoeng)	
		n obs	LS gjennomsnitt (SE)	n obs	LS gjennomsnitt (SE)
Placebo	Uke 4	72	-0,07 (0,015)	72	0,63 (0,104)
Xeomin basert på kroppsvektgruppe	Uke 4	148	-0,14 (0,012)	148	0,91 (0,075)
	Uke 8	146	-0,16 (0,012)	146	0,94 (0,068)
	Uke 12	147	-0,16 (0,013)	147	0,87 (0,073)
	Uke 16	145	-0,15 (0,013)	146	0,77 (0,070)
uSFR: ustimulert spyttproduksjon (Unstimulated Salivary Flow rate); GICS: totalvurdering av endring (Global Impression of Change Scale)					
n obs: Antall observert; LS: Gjennomsnittsforskjell fra baseline; SE: Standardfeil					

Den bekreftende analysen av de koprime effektvariablene (uSFR og GICS i uke 4 etter injeksjon) viste statistisk signifikante og klinisk relevante forbedringer i Xeomin-gruppen sammenlignet med placebo. For begge effektparametre ble det observert statistisk signifikante forskjeller mellom behandlingsgruppene til slutten av hovedperioden i uke 16.

Alle 35 barn i alderen 2-5 år ble behandlet med Xeomin basert på sin kroppsvektgruppe, ingen placebogruppe ble brukt som kontroll, og det ble vist en forbedring i de undersøkte effektvariablene tilsvarende det som ble observert i Xeomin-behandlingsgruppen hos barn i alderen 6-17 år. 247 pasienter deltok i den påfølgende første syklusen i den åpne forlengelsesperioden (OLEX). OLEX besto av tre ekstra sykluser, hver med en enkeltbehandling etterfulgt av en 16 ukers observasjonsperiode. Alle pasienter fikk Xeomin basert på den samme forhåndsbestemte doseringsplanen og samme doseforhold som i hovedperioden. Totalt 222 pasienter fullførte OLEX. Resultater fra OLEX bekreftet funnene i hovedperioden og viste vedvarende behandlingseffekt. Ingen nye eller uventede sikkerhetsfunn ble identifisert.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Xeomin:

- i alle undergrupper av den pедиатriske populasjonen ved behandling av dystoni
- hos spedbarn og småbarn i alderen 0-24 måneder ved behandling av muskelspastisitet og kronisk silaoré

Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Virkestoffets generelle egenskaper

Klassiske studier av kinetikk og distribusjon kan ikke utføres med botulinumtoksin type A da virkestoffet tilføres i så små mengder (pikogram per injeksjon) og bindes raskt og irreversibelt til de kolinerge nerveterminalene.

Nativ botulinumtoksin type A er et kompleks med høy molekylvekt som i tillegg til nevrotoksinet (150 kD), inneholder andre ikke-toksiske proteiner, som hemagglutinin og ikke-hemagglutinin. I motsetning til konvensjonelle preparater inneholdende botulinumtoksin type A-kompleks, inneholder Xeomin rent (150 kD) nevrotoksin fordi det er uten komplekserende proteiner og derfor har lavt innhold av fremmedproteiner. Innholdet av fremmedproteiner som administreres anses som en av årsakene til sekundær behandlingssvikt.

Botulinumtoksin type A er vist å gjennomgå retrograd aksonal transport etter intramuskulær injeksjon. Retrograd transsynaptisk passasje av aktivt botulinumtoksin type A inn i sentralnervesystemet er imidlertid ikke påvist ved terapeutisk relevante doser.

Reseptorbundet botulinumtoksin type A endocytteres inn i nerveterminalen før det når sitt mål (SNAP 25) og degraderes deretter intracellulært. Fritt sirkulerende botulinumtoksin type A-molekyler som ikke er bundet til presynaptiske kolinerge nerveterminalreseptorer, fagocytteres eller pinocytteres og degraderes som ethvert fritt sirkulerende protein.

Distribusjon av virkestoffet hos pasienter

Humane farmakokinetikkstudier med Xeomin er av grunner gitt ovenfor ikke utført.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av kardiovaskulær og intestinal sikkerhetsfarmakologi.

Funn fra toksisitetstester ved gjentatt dosering vedrørende systemisk toksisitet av Xeomin etter intramuskulær injeksjon hos dyr var hovedsakelig relatert til dets farmakodynamiske virkning, dvs. atoni, parese og atrofi i injisert muskel.

Tilsvarende ble vekten av den injiserte submandibulære spyttkjertelen redusert ved alle dosenivåer, og acinær atrofi i spyttkjertelen ble sett ved den høyeste dosen på 40 enheter/kg etter fire gjentatte injeksjoner av Xeomin med 8 ukers intervaller hos rotter.

Det er ingen holdepunkter for lokal intoleranse. Studier av reproduksjonstoksisitet med Xeomin viste verken skadelige effekter på fertilitet hos hanner eller hunner hos kaniner eller direkte påvirkning av embryo/foster- eller pre- og postnatal utvikling hos rotter og/eller kaniner. Administrasjon av Xeomin ved daglige, ukentlige eller toukers intervaller i studier av embryotoksisitet ved dosenivåer som viste maternal vektreduksjon, økte imidlertid antallet aborter hos kaniner og reduserte fostervekten litt hos rotter. Det kan ikke nødvendigvis antas at kontinuerlig systemisk eksponering av moren under den (ukjente) sensitive fasen av organogenesen er en forutsetning for utløsning av teratogene effekter i disse studiene.

I en toksisitetsstudie av juvenile rotter etter avvenning, ble det observert atrofi i germinalt testikkelepitel og hypospermi ved den høyeste undersøkte dosen (30 enheter/kg/adm) uten påvirkning av fertilitet hos hanner. Når hanner og hunner ble paret ved 14 ukers alder, var paringsevnen redusert hos hanner som fikk høy dose, muligens på grunn av svakhet i lemmer eller betydelig lavere kroppsvekt. I fravær av påvirkning av gjennomsnittlig antall gule legemer, økte preimplantasjonstapet ved 10 enheter/kg/adm eller mer. Det er ikke klart om dette funnet var en effekt mediert av hanner eller hunner.

Sikkerhetsmarginer med hensyn til klinisk behandling var derfor generelt lave i form av høye kliniske doser.

Ingen studier av gentoksisitet eller karsinogenitet er utført med Xeomin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Humant albumin
Sukrose

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Xeomin 50 enheter pulver til injeksjonsvæske, oppløsning: 3 år
Xeomin 100 enheter pulver til injeksjonsvæske, oppløsning: 4 år
Xeomin 200 enheter pulver til injeksjonsvæske, oppløsning: 3 år

Rekonstituert oppløsning

Kjemisk og fysisk stabilitet er vist i 24 timer ved 2 °C til 8 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør preparatet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar, og bør vanligvis ikke overstige 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre rekonstituering er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

For oppbevaring etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass (type 1-glass) med propp (brombutylgummi) og forsegling (aluminium).

Xeomin 50 enheter pulver til injeksjonsvæske, oppløsning: Pakningsstørrelser på 1, 2, 3 eller 6 hetteglass, hvert inneholdende 50 enheter

Xeomin 100 enheter pulver til injeksjonsvæske, oppløsning: Pakningsstørrelser på 1, 2, 3, 4 eller 6 hetteglass, hvert inneholdende 100 enheter

Xeomin 200 enheter pulver til injeksjonsvæske, oppløsning: Pakningsstørrelser på 1, 2, 3, 4 eller 6 hetteglass, hvert inneholdende 200 enheter

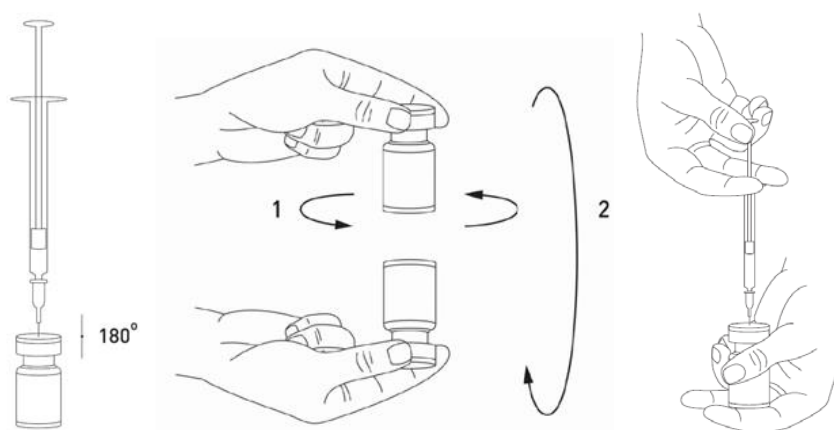
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Rekonstituering

Xeomin rekonstitueres før bruk med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Rekonstituering og fortynning skal utføres i samsvar med retningslinjer for god klinisk praksis, spesielt med hensyn til aseptiske forhold.

Det er god praksis å rekonstituere hetteglassets innhold og tilberede sprøyten over plastbelagte papirhåndklær for å fange opp søl. Nødvendig mengde natriumkloridoppløsning (se fortynningstabell) trekkes opp i en sprøyte. En 20-27 gauge kort skrå nål anbefales til rekonstituering. Etter vertikal innføring av nålen gjennom gummiproppen, injiseres væsken forsiktig i hetteglasset for å unngå skumdannelse. Hvis vakuomet ikke trekker væsken inn i hetteglasset, skal hetteglasset kastes. Sprøyten skal fjernes fra hetteglasset, og Xeomin skal blandes med væsken ved å svinge og snu/vippe hetteglasset forsiktig. Oppløsningen skal ikke ristes kraftig. Ved behov bør nålen brukt til rekonstituering bli værende i hetteglasset og nødvendig mengde oppløsning trekkes opp med en ny steril sprøyte egnet for injeksjon.



Rekonstituert Xeomin er en klar, fargeløs oppløsning.

Xeomin skal ikke brukes hvis den rekonstituerte oppløsningen har et uklart utseende eller inneholder f. eks. partikler eller klumper.

Det skal utvises forsiktighet slik at det brukes korrekt væskevolum til den valgte formuleringen, for å forhindre utilsiktet overdosering. Dersom det brukes forskjellige hetteglassstørrelser av Xeomin som del av én injeksjonsprosedyre, skal det utvises forsiktighet slik at det brukes korrekt mengde væske ved rekonstituering av et gitt antall enheter per 0,1 ml. Mengden av væske varierer for Xeomin 50 enheter, Xeomin 100 enheter og Xeomin 200 enheter. Hver sprøyte skal merkes riktig.

Mulige konsentrasjoner for Xeomin 50, 100 og 200 enheter er gitt i følgende tabell:

Resulterende dose (i enheter per 0,1 ml)	Tilsatt væske (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning)		
	Hetteglass med 50 enheter	Hetteglass med 100 enheter	Hetteglass 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	Ikke relevant
2 enheter	2,5 ml	5 ml	Ikke relevant
1,25 enheter	4 ml	Ikke relevant	Ikke relevant

Injeksjonsvæske, oppløsning som har vært lagret i mer enn 24 timer, og ubrukt injeksjonsvæske, oppløsning skal kastes.

Prosedyrer som skal følges for trygg destruksjon av hetteglass, sprøyter og brukt materiell

Ubrukte hetteglass eller rester av oppløsning i hetteglasset og/eller sprøyter bør autoklaveres.

Alternativt kan rester av Xeomin inaktiveres ved å tilsette én av følgende oppløsninger: 70 % etanol, 50 % isopropanol, 0,1 % SDS (anionisk vaskemiddel), fortynnet natriumhydroksidoppløsning (0,1 N NaOH) eller fortynnet natriumhypoklorittoppløsning (minst 0,1 % NaOCl).

Etter inaktivering skal brukte hetteglass, sprøyter og materiell ikke tømmes, men kastes i egnede beholdere og destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Anbefalinger ved eventuelle uhell ved håndtering av botulinumtoksin

- Søl av preparatet skal tørkes opp: med absorberende materiell impregnert med noen av de ovennevnte oppløsningene hvis det er pulver, eller med tørt absorberende materiell hvis det er rekonstituert preparat.
- Kontaminerte overflater skal rengjøres med absorberende materiell impregnert med noen av de ovennevnte oppløsningene og deretter tørkes.
- Hvis et hetteglass knuses, skal man gjøre som nevnt over etter at knust glass er plukket opp forsiktig slik at kutt i huden unngås.
- Hvis preparatet kommer i kontakt med hud, skal det berørte området skylles med masse vann.
- Hvis preparatet kommer i øynene, skal de skylles godt med masse vann eller øyebadevann.
- Hvis preparatet kommer i kontakt med et sår, kutt eller skadet hud, skal huden skylles godt med masse vann. Nødvendige medisinske tiltak skal iverksettes avhengig av injisert dose.

Disse instruksene for bruk, håndtering og destruksjon skal følges nøye.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
Tyskland

Postboks 11 13 53
60048 Frankfurt/Main
Tyskland

Telefon: +49-69/15 03-1
Faks: +49-69/15 03-200

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Xeomin 50 enheter: 10-7752
Xeomin 100 enheter: 06-4456
Xeomin 200 enheter: 14-10204

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Xeomin 50 enheter:
Dato for første markedsføringstillatelse: 19.07.2011
Dato for siste fornyelse: 31.05.2015

Xeomin 100 enheter:
Dato for første markedsføringstillatelse: 12.11.2007
Dato for siste fornyelse: 31.05.2015

Xeomin 200 enheter:
Dato for første markedsføringstillatelse: 26.05.2016
Dato for siste fornyelse: 31.01.2020

10. OPPDATERINGSDATO

17.02.2022