

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för
vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Xeomin 50 enheter pulver till injektionsvätska, lösning

Xeomin 100 enheter pulver till injektionsvätska, lösning

Xeomin 200 enheter pulver till injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Xeomin 50 enheter pulver till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller 50 enheter Clostridium

Botulinum-neurotoxin typ A (150 kD), fritt från komplexbildande proteiner.*

Xeomin 100 enheter pulver till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller 100 enheter Clostridium

Botulinum-neurotoxin typ A (150 kD), fritt från komplexbildande proteiner.*

Xeomin 200 enheter pulver till injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller 200 enheter Clostridium

Botulinum-neurotoxin typ A (150 kD), fritt från komplexbildande proteiner.*

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning

Vitt pulver

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Xeomin är indicerat för symtomatisk behandling hos vuxna av

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

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

- kronisk hypersalivering till följd av neurologiska/utvecklingsneurologiska sjukdomar.

4.2 Dosering och administreringssätt

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

För detaljerad information om kliniska studier med Xeomin i jämförelse med konventionellt botulinumtoxin typ A-komplex (900 kD), se avsnitt 5.1.

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

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

De rekommenderade singeldoserna Xeomin ska inte överskridas.

Dosering

Blefarospasm och hemifacial spasm

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

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

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

Patienter med hemifacial spasm ska behandlas som vid ensidig blefarospasm.

Spastisk torticollis

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

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

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

Spasticitet i övre extremiteter

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

Rekommenderade behandlingsdoser per muskel:

Kliniskt mönster	Enheter (Variation)	Antal injektioner per muskel
<i>Muskel</i>		
Böjd handled		

Kliniskt mönster	Enheter (Variation)	Antal injektioner per muskel
<i>Muskel</i>		
<i>Flexor carpi radialis</i>	25-100	1-2
<i>Flexor carpi ulnaris</i>	20-100	1-2
Knuten näve		
<i>Flexor digitorum superficialis</i>	25-100	2
<i>Flexor digitorum profundus</i>	25-100	2
Böjd armbåge		
<i>Brachioradialis</i>	25-100	1-3
<i>Biceps</i>	50-200	1-4
<i>Brachialis</i>	25-100	1-2
Pronerad underarm		
<i>Pronator quadratus</i>	10-50	1
<i>Pronator teres</i>	25-75	1-2
Inslagen tumme		
<i>Flexor pollicis longus</i>	10-50	1
<i>Adductor pollicis</i>	5-30	1
<i>Flexor pollicis brevis/ Opponens pollicis</i>	5-30	1
Inuti roterad/förlängd/addukterad axel		

Kliniskt mönster	Enheter (Variation)	Antal injektioner per muskel
<i>Muskel</i>		
<i>Deltoideus, pars clavicularis</i>	20-150	1-3
<i>Latissimus dorsi</i>	25-150	1-4
<i>Pectoralis major</i>	20-200	1-6
<i>Subscapularis</i>	15-100	1-4
<i>Teres major</i>	20-100	1-2

Den högsta totala dosen för behandling av spasticitet i övre extremiteter bör inte överskrida 500 enheter per behandlingstillfälle och högst 250 enheter får ges i axelmusklerna. Patienter rapporterade att effekt inträffade 4 dagar efter behandling. Maximal effekt som en förbättring av muskeltonus uppnåddes inom 4 veckor. Normalt varade behandlingseffekten 12 veckor, men det kan vara betydligt längre eller kortare. Upprepad behandling bör i allmänhet inte utföras oftare än var 12:e vecka. Behandlingsintervaller bör bestämmas utifrån patientens faktiska kliniska behov.

Kronisk hypersalivering (vuxna)

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

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

Körtlar	Enheter	Volym
---------	---------	-------

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

Injektionsstället ska vara nära körtelns mitt.

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

Behandlingsintervallen ska bestämmas baserat på det faktiska kliniska behovet hos den enskilda patienten.

Behandlingen bör inte upprepas oftare än var 16:e vecka.

Kronisk hypersalivering (barn/ungdomar)

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

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

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

Kroppsvikt	Parotiskörtel, varje sida		Submandibulariskörtel, varje sida		Total dos, båda körtlar, båda sidor
	Dos per körtel	Volym per injektion	Dos per körtel	Volym per injektion	
[kg]	[Enheter]	[ml]	[Enheter]	[ml]	[Enheter]
≥ 12 och < 15	6	0,24	4	0,16	20

≥ 15 och < 19	9	0,36	6	0,24	30
≥ 19 och < 23	12	0,48	8	0,32	40
≥ 23 och < 27	15	0,60	10	0,40	50
≥ 27 och < 30	18	0,72	12	0,48	60
≥ 30	22,5	0,90	15	0,60	75

Injektionsstället ska vara nära körtelns mitt.

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

Alla indikationer

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

- Klinisk verifiering av neurotoxinets effekt på den injicerade muskeln, t.ex. en elektromyografisk undersökning vid en specialistklinik
- Analys av orsaken till utebliven respons, t.ex. felaktigt val av muskler för injektionen, för låg dos, dålig injektionsteknik, kontrakturer, för svaga antagonistmuskler, eventuell utveckling av antikroppar
- Förnyad bedömning av botulinumneurotoxin typ A-behandling som adekvat terapi
- Om inga oönskade effekter uppträder vid den första behandlingen kan en ytterligare behandlingsomgång

genomföras under följande förutsättningar: 1) dosjustering med hänsyn till analysresultatet från den misslyckade behandlingen, 2) lokalisering av de involverade musklerna med teknik som elektromyografisk vägledning, 3) följa rekommenderat minimiintervall mellan initialbehandlingen och upprepad behandling

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten för Xeomin för andra indikationer än den som beskrivs för den pediatrika populationen i avsnitt 4.1 har inte fastställts. Ingen doseringsrekommendation kan fastställas för andra indikationer än kronisk hypersalivering hos barn och ungdomar i åldern 2 till 17 år som väger 12 kg eller mer. Tillgänglig pediatrik klinisk information om Xeomin finns i avsnitt 5.1.

Administreringssätt

Alla indikationer

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6. Efter beredning får Xeomin endast användas vid ett injektionstillfälle och för endast en patient.

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

Blefarospasm och hemifacial spasm

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

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

Vid ensidig blefarospasm ska injektionerna begränsas till det berörda ögat.

Patienter med hemifacial spasm ska behandlas som vid ensidig blefarospasm.

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

Spastisk torticollis

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

Vid behandling av spastisk torticollis injiceras Xeomin i sternocleidomastoideus, levator scapulae, skalenus, splenius capitis och/eller trapeziusmuskeln/muskler. Denna lista är inte fullständig eftersom alla de muskler som svarar för kontrollen av huvudets ställning kan vara involverad och därför behöva

behandling. Om det uppstår svårigheter att identifiera enskilda muskler bör injektionen ges med vägledning av teknik som elektromyografi eller ultraljud. Muskelmassan och graden av hypertrofi eller atrofi är faktorer som måste beaktas vid valet av en lämplig dos.

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

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

Spasticitet i övre extremiteter

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

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

Kronisk hypersalivering (vuxna/barn/ungdomar)

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

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

Allmänt:

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

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

Xeomin ska användas med försiktighet:

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

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

Lokal och avlägsen spridning av toxineffekt

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

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

Patienter behandlade med terapeutiska doser kan uppleva svår muskelsvaghet.

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

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

Befintliga neuromuskulära sjukdomar

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

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

Xeomin ska användas med försiktighet:

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

Överkänslighetsreaktioner

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

Antikroppsbildning

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

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

Pediatriisk population

Spontanrapporter av möjlig avlägsen spridning av toxin har rapporterats mycket sällan för andra beredningar av botulinumtoxin typ A hos pediatriiska patienter med komorbiditeter, främst med cerebral pares. I allmänhet var dosen som användes i dessa fall högre än den rekommenderade dosen för dessa produkter.

Det har förekommit sällsynta spontanrapporter av dödsfall, ibland förknippade med aspirationspneumoni hos barn med svår cerebral pares efter behandling med botulinumtoxinprodukter, inklusive off label-användning (t.ex. nackområdet). Risken anses vara särskilt hög hos pediatriiska patienter med ett dåligt underliggande hälsotillstånd eller patienter som har avsevärd neurologisk svaghet eller dysfagi, eller hos patienter som nyligen har haft aspirationspneumoni eller lungsjukdom.

Indikationsspecifika varningar

Blefarospasm och hemifacial spasm

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

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

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

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

Ekkymos uppträder lätt i den mjuka ögonlocksvävnaden. Detta kan minimeras genom ett lätt tryck på injektionsstället omedelbart efter injektion.

Spastisk torticollis

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

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

Patienter som behandlas för spastisk torticollis ska informeras om risken att drabbas av lindrig till allvarlig dysfagi med risk för

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

Spasticitet i övre extremiteter

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

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

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

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

Kronisk hypersalivering (vuxna/barn/ungdomar)

I händelse av läkemedelsinducerad hypersalivering (t.ex. av aripiprazol, klozapin, pyridostigmin) ska först och främst möjligheten att byta, minska eller till och med sätta ut det

inducerande läkemedlet övervägas innan Xeomin sätts in för behandling av hypersalivering.

Effekt och säkerhet för Xeomin för patienter med läkemedelsinducerad hypersalivering har inte undersökts.

Om fall av "muntorrhet" utvecklas i samband med administrering en av Xeomin bör en dosminskning övervägas.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

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

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

Vid användning för behandling av kronisk hypersalivering kan dessutom strålning mot huvud och hals, inklusive spottkörtlarna, och/eller samtidig administrering av antikolinergika (t.ex. atropin,

glykopyrronium, skopolamin) öka toxinets effekt. Behandling av hypersalivering med Xeomin under strålbehandling rekommenderas inte.

4-Aminokinoliner kan minska effekten av Xeomin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

Biverkningar oberoende av indikation

Administrationsrelaterade biverkningar

Lokal smärta, inflammation, parestesi, hypoestesi, ömhet, svullnad/ödem, erytem, klåda, lokal infektion, hematom, blödning och/eller blåmärken har förknippats med injektionen.

Nålrelaterad smärta och/eller oro kan resultera i vasovagal respons, inklusive övergående symtomatisk hypotension, illamående, tinnitus och synkope.

Biverkningar relaterade till substansklassen botulinumtoxin typ A

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

Toxinspridning

Biverkningar relaterade till spridning av toxinet långt bort från administreringsstället har rapporterats i mycket sällsynta fall ge symtom som överensstämmer med effekter från botulinumtoxin typ A (svår muskelsvaghet, dysfagi, aspirationspneumoni med dödsfall som följd i vissa fall) (se avsnitt 4.4).

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga och/eller omedelbara överkänslighetsreaktioner som anafylaxi, serumsjuka, urtikaria, mjukdelsödem och dyspné har rapporterats i sällsynta fall. Vissa av dessa reaktioner har

rapporterats efter användning av konventionellt botulinumtoxin typ A-komplex antingen enbart eller i kombination med andra produkter som är kända för att orsaka liknande reaktioner.

Biverkningar baserade på klinisk erfarenhet

Följande biverkningar har rapporterats med Xeomin.

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

Blefarospasm

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

Hemifacial spasm

Liknande biverkningar som för blefarospasm kan förväntas vid hemifacial spasm.

Spastisk torticollis

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

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

Spasticitet i övre extremiteter

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

Kronisk hypersalivering (vuxna)

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

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

Kronisk hypersalivering (barn/ungdomar)

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

Erfarenhet efter marknadsföring

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

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

Symtom på överdosering

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

Åtgärder i händelse av överdosering

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

Verkningsmekanism

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

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

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

Resultat av kliniska studier

Xeomin visade terapeutisk ekvivalens med avseende på effekt jämfört med jämförelsepreparatet Botox innehållande det botulinumtoxin typ A-komplex (onabotulinumtoxinA 900 kD), vilket visades i två jämförande singeldos fas 3-studier; en i patienter med blefarospasm (studie MRZ 60201-0003, n=300) och en i patienter med cervikal dystoni (studie MRZ 60201-0013, n=463).

Studieresultatet tyder också på att Xeomin och jämförelsepreparatet har jämförbar effektivitets- och säkerhetsprofil hos patienter med blefarospasm eller cervikal dystoni vid användning med doskonverteringsförhållandet 1:1 (se avsnitt 4.2).

Blefarospasm

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

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

Det primära resultatmåttet var förändring av JRS svårighetsgrad från baseline till 6 veckor efter injektion hos ITT-populationen (intent-to-treat), med saknade värden ersatta av patientens

senaste värde (senaste observationen överförd). I ITT-populationen var skillnaden i förändring av JRS svårighetsgrad mellan gruppen som fick Xeomin och gruppen som fick placebo från baseline till vecka 6 -1,0 (95 % CI -1,4; -0,5) poäng och statistiskt signifikant ($p < 0,001$).

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

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

Under huvudperioden var medianlängden på behandlingsintervallerna 6 veckor i placebogruppen, 11 veckor i gruppen som behandlades med 12,5 enheter per öga och 20 veckor i gruppen som behandlades med 25 enheter per öga. Den genomsnittliga skillnaden (LS) baserat på ANCOVA jämfört

med placebo (95 % KI) i förändringen av JRS-svårighetsgraden från baseline fram till vecka 6 var -1,2 (-1,9, -0,6) i gruppen som fick 25 enheter Xeomin per öga och befanns vara statistiskt signifikant, medan respektive skillnad jämfört med placebo i gruppen som fick Xeomin 12,5 enheter var -0,5 (-1,1, 0,2), vilket inte var statistiskt signifikant.

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

Spastisk tortikollis

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

Den primära effektvariabeln var skillnad i minsta kvadratmedelvärde (LS mean) från baseline till vecka 4 efter injektion för totalpoäng på TWSTRS hos ITT-populationen (intent-to-treat), med saknade värden ersatta med patientens baselinevärden (full statistisk modell). Förändringen av totalpoäng på TWSTRS från baseline till vecka 4 var signifikant högre i Xeomingrupperna jämfört med förändringen i placebogruppen ($p < 0,001$ för alla statistiska modeller). Dessa skillnader var också

kliniskt betydelsefulla, t.ex. -9,0 poäng för 240 enheter jämfört med placebo och -7,5 poäng för 120 enheter jämfört med placebo i den fulla statistiska modellen.

Patienterna kunde fortsätta med förlängningsperioden om en ny injektion krävdes. Patienterna fick upp till fem injektioner av 120 enheter eller 240 enheter Xeomin med ett kortaste intervall mellan två injektioner på minst sex veckor (48-69 veckors total studieduration). Baserat på patientens begäran om återbehandling var medianlängden för respons efter Xeominbehandling i denna studie (både den dubbelblinda och öppna förlängningsperioden) 12 veckor (kvartilintervall: 9 till 15 veckor). I de flesta injektionscykler (96,3 %) var tiden till återbehandling mellan 6 och 22 veckor, och i enskilda fall upp till 28 veckor.

Spasticitet i övre extremiteter (vuxna)

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

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

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

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

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

signifikanta förbättringar av antalet responders med Ashworth-skalan eller förändringar från baseline med Ashworth-skalan, och prövarens globala intryck av förändring. 296 behandlade patienter slutförde huvudperioden och deltog i den öppna förlängningscykeln (OLEX - Open label Extension). Under förlängningsperioden fick patienter upp till tre injektioner. Varje OLEX-cykel bestod av ett behandlingstillfälle (totaldos 400 enheter Xeomin, flexibelt fördelad bland alla drabbade muskler) följt av en observationsperiod på 12 veckor. Den totala studielängden var 48 veckor.

Behandling av axelmuskler undersöktes i en öppen fas III studie som inkluderade 155 patienter med kliniskt behov av behandling av kombinerad spasticitet i övre och nedre extremiteter.

Studieprotokollet tillät administrering med doser upp till 600 enheter Xeomin till övre extremiteter.

Studien visade ett positivt förhållande mellan ökad dos av Xeomin och förbättring av patienternas tillstånd enligt Ashworth-skalan och andra effektvariabler utan att äventyra patientens säkerhet eller tolerans av Xeomin.

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

Utvärdering av nedre extremiteter

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

högst 400 enheter) för behandling av två utvalda kliniska mönster för nedre extremiteter (pes equinus, böjt knä och addukterat lår). I denna studie var lågdosgruppen avsedd att fungera som kontrollgrupp. Inga statistiskt signifikanta skillnader visades i jämförelsen mellan den höga dosen och den låga dosen, varken vad gäller det primära eller det co-primära effektmåttet. Den genomsnittliga LS-förändringen (SE, 95 % KI) jämfört med baseline på Ashworth-skalan för plantarflexorer 4 veckor efter injektion var -0,70 (0,061, 95 % KI: -0,82, -0,58) för den höga dosen och -0,66 (0,084, 95 % KI: -0,82, -0,50) för den låga dosen med ett p-värde på 0,650. Förbättring av muskeltonus återspeglades inte i någon effekt på funktionen eller i prövarens globala intryck av förändring. Adekvat dosering av Xeomin för behandling av spasticitet i nedre extremiteter hos barn och ungdomar kan inte fastställas. Inga oväntade biverkningar rapporterades i den dubbelblinda behandlingen eller den öppna långsiktiga behandlingen med Xeomin över fyra injektionscykler.

Utvärdering av övre extremiteter

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

som högst 200–500 enheter. Patienterna fortsatte med den högsta dosen under den öppna förlängningsperioden av studien med tre injektionscykler.

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

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

Kronisk hypersalivering (vuxna)

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

		uSFR (g/min)		GICS (skattningspunkt)	
Behandling	Tidpunkt	n obs	LS-medelvärde (SE)	n obs	LS-medelvärde (SE)
Placebo	Vecka 4	36	-0,04 (0,033)	36	0,67 (0,186)
100 enheter	Vecka 4	73	-0,13 (0,026)	74	1,25 (0,144)
100 enheter	Vecka 8	73	-0,13 (0,026)	74	1,30 (0,148)
100 enheter	Vecka 12	73	-0,12 (0,026)	74	1,21 (0,152)
100 enheter	Vecka 16	73	-0,11 (0,027)	74	0,93 (0,152)
<i>uSFR: ostimulerad salivflödes hastighet (Unstimulated Salivary Flow Rate); GICS: skala för globalt intryck av förändring (Global Impression of Change Scale)</i> <i>n obs: antal observationer; LS: genomsnittlig skillnad från baseline (Mean difference to baseline); SE: medelvärdets standardfel (Standard Error)</i>					

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

Co-primära effektvariabler i vecka 4 visade bättre resultat för ultraljudsledd tillämpning jämfört med anatomiska landmärken (uSFR p-värde 0,019 jämfört med 0,099 och GICS 0,003 jämfört med 0,171).

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

Kronisk hypersalivering (barn/ungdomar)

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

Behandling	Tidpunkt	uSFR (g/min)		GICS (skattningspunkter)	
		n obs	LS medelvärde (SE)	n obs	LS medelvärde (SE)
Placebo	Vecka 4	72	-0,07 (0,015)	72	0,63 (0,104)

		uSFR (g/min)		GICS (skattningspunkter)	
Behandling	Tidpunkt	n obs	LS medelvärde (SE)	n obs	LS medelvärde (SE)
XEOMIN enligt kroppsviktss-klass	Vecka 4	148	-0,14 (0,012)	148	0,91 (0,075)
	Vecka 8	146	-0,16 (0,012)	146	0,94 (0,068)
	Vecka 12	147	-0,16 (0,013)	147	0,87 (0,073)
	Vecka 16	145	-0,15 (0,013)	146	0,77 (0,070)
<i>uSFR: ostimulerad salivflödes hastighet (Unstimulated Salivary Flow Rate); GICS: skala för globalt intryck av förändring (Global Impression of Change Scale); n obs: antal observationer (Number observed); LS: genomsnittlig skillnad från baseline (Mean difference to baseline); SE: medelvärdets standardfel (Standard Error)</i>					

Den bekräftande analysen av de co-primära effektvariablerna (uSFR och GICS i vecka 4 efter injektion) visade statistiskt signifikanta och kliniskt relevanta förbättringar i Xeomingruppen jämfört med placebo.

För båda effektparametrarna observerades statistiskt signifikanta skillnader mellan behandlingsgrupperna upp till slutet av huvudperioden i vecka 6.

Alla 35 barn i åldern 2-5 år behandlades med Xeomin enligt deras kroppsviktss-klass. Ingen placebogrupp användes som kontroll och de visade förbättringar av de undersökta effektvariablerna liknande dem som observerades i gruppen 6-17 år som behandlades med Xeomin.

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

Pediatrik population

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

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

Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Allmän beskrivning av den aktiva substansen:

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

Nativt botulinumtoxin typ A är ett komplex med hög molekylvikt, som förutom neurotoxinet (150 kD) innehåller andra icke-toxiska proteiner som hemagglutiner och nonhemagglutiner. Till skillnad

från konventionella preparat innehållande botulinum toxin typ A så innehåller Xeomin rent (150 kD) neurotoxin eftersom det är fritt från komplexbildande proteiner och således har ett lågt innehåll av främmande proteiner. Det främmande proteininnehållet som administreras anses vara en av faktorerna för sekundär terapivikt.

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

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

Distribution av den aktiva substansen i patient

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

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

10 enheter/kg/adm och högre. Huruvida detta fynd var en han- eller honmedierad effekt kunde inte utredas fullständigt.

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

Inga studier av gentoxicitet eller karcinogenicitet har utförts med Xeomin.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Humant albumin

Sackaros

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Xeomin 50 enheter pulver till injektionsvätska, lösning: 3 år

Xeomin 100 enheter pulver till injektionsvätska, lösning: 4 år

Xeomin 200 enheter pulver till injektionsvätska, lösning: 3 år

Färdigberedd injektionslösning:

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

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart.

Om den inte används omedelbart är förvaringstid och

förvaringsbetingelser före användning användarens ansvar och bör

vanligen inte överstiga 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, om inte beredning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Xeomin 50 enheter pulver till injektionsvätska, lösning:

Förpackningsstorlekar med 1, 2, 3 eller 6 flaskor, som innehåller 50 enheter vardera.

Xeomin 100 enheter pulver till injektionsvätska, lösning:

Förpackningsstorlekar med 1, 2, 3, 4 eller 6 flaskor, som innehåller 100 enheter vardera.

Xeomin 200 enheter pulver till injektionsvätska, lösning:

Förpackningsstorlekar med 1, 2, 3, 4 eller 6 flaskor, som innehåller 200 enheter vardera.

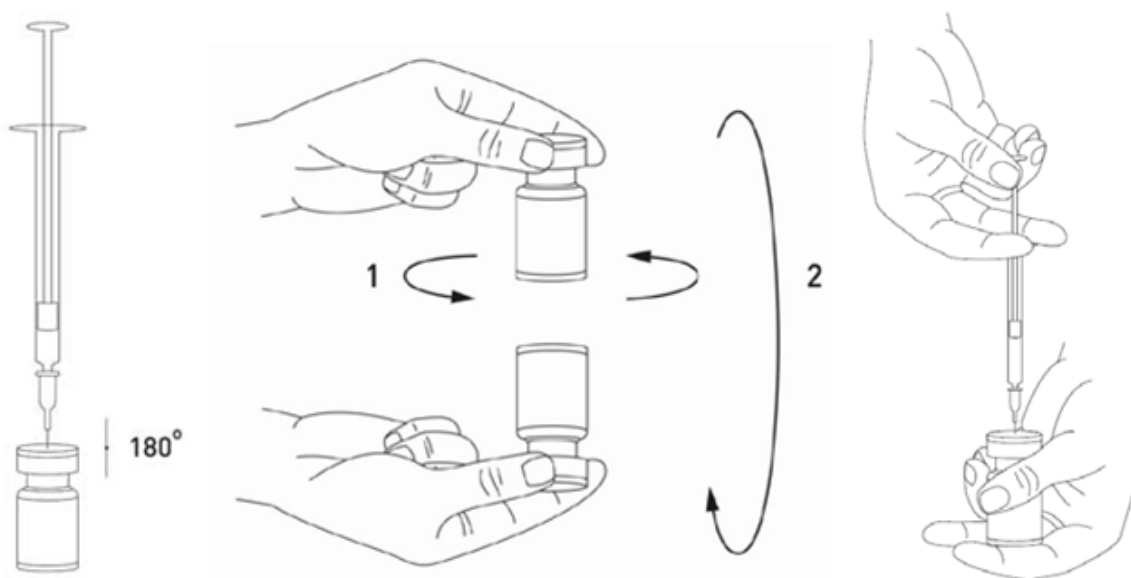
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning

Xeomin rekonstitueras innan användning med natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %). Beredning och spädning ska utföras enligt riktlinjer för god klinisk sed, med särskild hänsyn tagen till aseptik.

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



Färdigberedd Xeomin är en klar färglös lösning.

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

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

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

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

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

Rutin för säker destruktion av injektionsflaskor, sprutor och använt material

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

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

Rekommendationer om någon incident uppkommer vid hantering av botulinumtoxin typ A

- Utspilld produkt måste torkas upp: antingen med absorberande material impregnerat med någon av de lösningar som anges ovan för torr produkt, eller med torrt absorberande material för rekonstituerad produkt.
- Kontaminerade ytor ska rengöras med absorberande material impregnerat med någon av de lösningar som anges ovan och därefter torkas.
- Om en injektionsflaska krossas ska man fortsätta enligt ovan genom att försiktigt samla upp glasbitarna och torka upp produkten utan att skärsår uppkommer.

- Om produkten kommer i kontakt med hud, ska området sköljas med rikliga mängder vatten.
- Om produkt kommer in i ögonen ska de sköljas noga med rikliga mängder vatten eller med ögonskölj-lösning.
- Om produkt kommer i kontakt med ett sår eller på skadad hud ska huden sköljas noga med rikliga mängder vatten. Lämpliga medicinska åtgärder beroende på injicerad dos ska vidtas.

Dessa instruktioner för hantering och kassering ska följas strikt.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

Box 11 13 53
60048 Frankfurt/Main
Tyskland

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Xeomin 50 enheter: 44757
Xeomin 100 enheter: 24543
Xeomin 200 enheter: 51411

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: Xeomin 50 enheter: 2011-08-19, Xeomin 100 enheter: 2007-07-05, Xeomin 200 enheter: 2016-05-19
Förnyat godkännande: Xeomin 50 enheter: 2015-05-31, Xeomin 100 enheter: 2015-05-31, Xeomin 200 enheter: 2020-01-31

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-02-17