

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM(ER),
STYRK(A)(OR), ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLE(T)(N) SAMT SÖKANDE
OCH INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>	<u>Innehåll (Koncentration)</u>
Danmark	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Tyskland		Xeomin	100 LD ₅₀ – enheter	pulver till injektionsvätska, lösning	intramuskulär användning	
Sverige	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Tyskland		Xeomin	100 LD ₅₀ – enheter	pulver till injektionsvätska, lösning	intramuskulär användning	
Tyskland	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Tyskland		Xeomin	100 LD ₅₀ – enheter	pulver till injektionsvätska, lösning	intramuskulär användning	
Finland		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Tyskland	Xeomin	100 LD ₅₀ – enheter	pulver till injektionsvätska, lösning	intramuskulär användning	
Frankrike		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Tyskland	Xeomin	100 LD ₅₀ – enheter	pulver till injektionsvätska, lösning	intramuskulär användning	
Italien		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Tyskland	Xeomin	100 LD ₅₀ – enheter	pulver till injektionsvätska, lösning	intramuskulär användning	
Luxemburg		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Tyskland	Xeomin	100 LD ₅₀ – enheter	pulver till injektionsvätska, lösning	intramuskulär användning	
Norge		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Tyskland	Xeomin	100 LD ₅₀ – enheter	pulver till injektionsvätska, lösning	intramuskulär användning	

Polen	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Tyskland	Xeomin	100 LD ₅₀ – enheter	pulver till injektionsvätska, lösning	intramuskulär användning
Portugal	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Tyskland	Xeomin	100 LD ₅₀ – enheter	pulver till injektionsvätska, lösning	intramuskulär användning
Spanien	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Tyskland	Xeomin	100 LD ₅₀ – enheter	pulver till injektionsvätska, lösning	intramuskulär användning
Storbritannien	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Tyskland	Xeomin	100 LD ₅₀ – enheter	pulver till injektionsvätska, lösning	intramuskulär användning
Österrike	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Tyskland	Xeomin	100 LD ₅₀ – enheter	pulver till injektionsvätska, lösning	intramuskulär användning

BILAGA II

**EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV
PRODUKTRESUMÉ(ER), MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV XEOMIN <(se bilaga I)>

- Kvalitet

Ur kvalitetssynpunkt är Xeomin högrenat och skiljer sig från läkemedelssubstansen i Botox[®] och Dysport[®] genom att det är fritt från komplexbildande proteiner (hemagglutiner).

Inga kvalitetsaspekter var föremål för oenighet under förfarandet för ömsesidigt erkännande.

- Effekt

Det kliniska utvecklingsprogrammet bestod av 5 studier som anges i tabellen nedan:

Tabell 1: Förteckning över kliniska prövningar

Prövningsländer	Fas, population och design	Prövnings-behandling	Primär slutpunkt
SLUTFÖRDA STUDIER			
BTC-9901 Tyskland	Fas 1 14 friska frivilliga män inom Öppen, jämförelsebehandling	4 E Xeomin och Botox intramuskulärt	Förändring av maximal amplitud för CMAP
MRZ-0113 Tyskland	Fas 1b 32 friska frivilliga män inom Dubbelblind, jämförelsebehandling, granskning av dosresponsprofil, systemisk diffusion och effektduration	2, 4, 16 eller 32 E Xeomin och Botox intramuskulärt	Minskning av CMAP vid vecka 4 Uppföljning i 52 veckor
BTC-9801 Tyskland	Fas 2-studie av dosintervall 53 patienter med cervikal rotationsdystoni Öppen, randomiserad studie med aktiv jämförelse	Xeomin: 10/20 E, 20/40 E, 30/60 E Botox 30/60 E intramuskulärt	Förändring av maximal amplitud för CMAP efter 2 veckor
MRZ-0013 Europa och Israel	Fas 3 466 patienter med cervikal dystoni Dubbelblind, randomiserad studie med aktiv kontroll (Botox), parallellgruppsprövning	70-300 E Xeomin eller Botox intramuskulärt	Förändring av TWSTRS-Severity-poäng efter 4 veckor
MRZ-0003 Europa och Israel	Fas 3 304 patienter med blefarospasm Dubbelblind, randomiserad studie med aktiv kontroll (Botox), parallellgruppsprövning	Upp till 70 E Xeomin eller Botox intramuskulärt	Förändring av JRS-summepoängen efter 3 veckor

TWSTRS: Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale

JRS: Janovic Rating Scale

EDB: Extensor digitorum brevis

CMAP: Compound muscle action potential

E: enheter

Det program för kliniska prövningar som lämnades in bestod av:

- Två fas I-studier, MRZ/BTC-9901 och MRZ/BTC-0113, varav den senare gjordes efter det att fas III-studierna hade slutförts.
- En fas II-studie (MRZ/BTC-9801).
- Två fas III-studier (en för varje indikation, spasmodisk torticollis (MRZ/BTC-0013) respektive blefarospasm (MRZ/BTC-0003)).

Dessutom pågår för närvarande tre kliniska prövningar med Xeomin:

- I studien av spasticitet i övre extremiteterna (MRZ-0410) gick 144 patienter in i den andra injektionscykeln, i vilken doser upp till 400 E Xeomin administreras.
- I studien av cervikal dystoni (MRZ-0408), i vilken doser upp till 240 E Xeomin administreras, gick 31 patienter in i den andra injektionscykeln.
- I blefarospasmstudien (MRZ 0433) har en patient gått in i den andra injektionscykeln.

Dosering

Den sökande lämnade in tre icke-kliniska studier, två fas I-, en fas II- och en fas III-studie, för att visa att en säker dosering har fastställts för Xeomin.

- **Icke-kliniska data**

I icke-kliniska studier jämfördes Xeomins farmakologiska effekt (dvs. graden av paralytisk aktivitet, effekten på motiliteten, effekten på förlamningen över tid, durationen) med Botox.

- Den paralytiska effekten av Xeomin och Botox bedömdes i test av regional paralys hos mus efter 3 upprepade intramuskulära injektioner med 6 och 13 veckors intervall upp till en dos på 0,64 LDU (Lethal Dose Unit) per djur för Xeomin och Botox (ca 32 LDU/kg).

- Xeomins och Botox påverkan på motiliteten (statisk och aktiv rörlighet) bedömdes i en studie av akut toxicitet på möss med upp till 68 LDU/kg.

- Xeomins och Botox paralytiska effekt analyserades med elektromyografi (EMG) *in vivo* på aphannar efter en enda intramuskulär injektion av 16 LDU/kg i vänster gluteus medius.

Icke-kliniska data visade tydligt att en enhet Xeomin är ekvipotent med en enhet Botox och en tydlig dosrespons visades hos två arter. Baserat på resultaten skulle slutsatsen kunna dras att den farmakologiska effekten av Xeomin och Botox är i det närmaste jämförbar hos djur.

- **Kliniska data**

Båda fas I-studierna visade att lika stora doser av Xeomin är lika effektiva som Botox enligt EMG-mätningar. Det visades tydligt att Xeomins och Botox paralytiska effekt ökade med ökande dos och en jämförbar trend observerades i fas II-studien.

I fas II-doseringsstudien jämfördes effekten på patienter med cervikal rotationsdystoni vid tre doser (10, 20 och 30 E) Xeomin med den optimala dosen Botox (30 E).

Den primära effektvariabeln var minskningen från baslinjen till den mest relevanta (dvs. med högsta amplituden) ytelektromyografnivån (EMG-nivån) i den dystoniska sternokleidomastoidmuskeln under maximal frivillig aktivering 14 dagar efter injektion. Studien misslyckades med avseende på bestämning av optimal terapeutisk dos Xeomin vid behandling av spasmodisk torticollis, eftersom inga signifikanta behandlingsskillnader (totalt eller parvis) observerades, men en motsvarande effekt av Xeomin och Botox kunde visas vid EMG-mätningar. Den genomsnittliga förändringen av yt-EMG-nivån i sternokleidomastoidmuskeln, vilket skall ses som en objektiv parameter, visade dock en tydlig dostrend för Xeomin.

Utifrån data från de icke-kliniska studierna, den tidiga fas I-studien och dess slutsatser och fas II-studien – även om endast begränsade slutsatser kunde dras från denna – baserades doseringen av Xeomin i båda fas III-studierna på den vedertagna dosen Botox. Detta tillvägagångssätt anses godtagbart. Under ett vetenskapligt rådgivningsförfarande 2000 varken begärde eller rekommenderade EMEA att ytterligare fas II-studier skulle genomföras innan fas III-studierna hade gjorts.

Den sökande presenterade effektdata från fas III-studien av spasmodisk torticollis. Denna studie visade Xeomins "non-inferiority" (70-300 E) jämfört med Botox (70-300 E). Ett motsvarande doseffektsamband har visats för Xeomin och Botox efter en injektion i fas III-studien av spasmodisk torticollis.

Sammantaget gav data från de icke-kliniska och kliniska utvecklingsprogrammen, vilka hade utformats med stöd av det vetenskapliga rådgivningsförfarandet, tillräckliga evidensdata för att ett 1:1-dosförhållande mellan Xeomin och Botox med avseende på effekt och säkerhet kan antas och att valet

av den dosering som har fastställts för Botox kan anses tillräckligt motiverat. Mot denna bakgrund skulle ytterligare ett omfattande dosbestämningsprogram inte ha varit motiverat ur etisk synvinkel.

- Säkerhetsdata

Antalet oönskade händelser i fas II-studien och i fas III-studien av dystoni anges i tabellen nedan:

Tabell 2: Sammanfattning av oönskade händelser i fas II-studien BTC-9801 och fas III-studien av cervikal dystoni MRZ-0013.

	Fas II-prövning med cervikal dystoni (ITT) (BTC-9801)					Fas III-studie med cervikal dystoni (ITT) (MRZ-0013)	
	Xeomin 10/20 E	Xeomin 20/40 E	Xeomin 30/60 E	Botox 30/60 E	Xeomin totalt	Botox	Xeomin
Totalt antal deltagare	14	13	14	12	41	232	231
Deltagare som drabbades av oönskade händelser	5	5	2	6	12	57	65
	(35,7 %)	(38,5 %)	(14,3 %)	(50,0)	(29,3)	(24,6)	(28,1)

På grund av det mycket ringa antalet i varje grupp ansågs resultaten från denna fas II-studie inte vara användbara ur säkerhetssynpunkt. Det skall noteras att vissa oönskade händelser endast har rapporterats för patienter som fick Xeomin, t.ex. dysfagi (som rapporterades hos en patient i var och en av Xeomingrupperna jämfört med inga i Botoxgruppen). Dessutom har två oönskade händelser bedömts vara relaterade till provningsläkemedlet jämfört med ingen i Botoxgruppen. De två relaterade oönskade händelserna rapporterades för samma patient, som fick 30/60 E Xeomin (en var smärta på injektionsstället och en dysfagi).

Det faktum att fas III-studierna gjordes på patienter som hade förbehandlats med Botox behandlas på ett adekvat sätt i produktresumén, i vilken det nu anges att ”det finns begränsad erfarenhet av behandling av tidigare icke-behandlade patienter”.

Avsaknad av data om upprepad administrering och behovet av data om immunogenicitet

- Icke-kliniska data

Två icke-kliniska studier, LPT10929 och LPT12444, med upprepad administrering av höga doser Xeomin (25 LDU/djur i LPT10929 och 16-40 LDU/djur i LPT12444) med mycket korta injektionsintervall gjordes på kanin.

- I LPT10929 fann man under studiens vecka 12, två veckor efter den sista administreringen, antikroppar mot botulinumneurotoxin A hos 4 av 8 överlevande kaniner som hade behandlats med Botox men inte hos några av de kaniner som hade behandlats med Xeomin.

- Under vecka 36 av LPT12444, tre veckor efter slutinjektionen, visade ELISA-testet (som visar närvaron av antikroppar mot botulinumneurotoxin typ A) att sju av de 20 kaniner som hade behandlats med Botox uppvisade ett positivt svar och att fyra av dessa kaniner uppvisade BoNT/A-neutraliserande aktivitet vid HDA-test (Hemidiaphragm Assay) (testet visar om antikropparna är neutraliserande eller icke-neutraliserande). Däremot testade ett djur som hade behandlats med Xeomin positivt i ELISA-testet, men ingen neutraliserande aktivitet detekterades i HDA-testet.

I den icke-kliniska studien var Xeomin varken mer eller mindre immunogent än Botox, ens vid dosnivåer som låg klart över den rekommenderade dosen för människa.

- Kliniska data

Botox och Xeomin är olika läkemedelssubstanser när det gäller innehållet av klostridiumproteiner, även om båda innehåller samma 150 kDa neurotoxin, vilket är den faktiska aktiva substansen. Botox har ett proteininnehåll på 5 ng/100 E, dvs. neurotoxinet på 150 kDa och de ineffektiva komplexbindande proteinerna, och dissocierar snabbare till neurotoxin och komplexbildande proteiner efter administrering. Xeomin har ett proteininnehåll på endast 0,6 ng/100 E eftersom det endast

innehåller 150 kDa neurotoxin som är fritt från komplexbildande proteiner. I ljuset av dessa fakta är det osannolikt att injektion av Xeomin skulle leda till mer frekventa sekundära behandlingsmisslyckanden än Botox.

Xeomin har utvecklats i syfte att minska risken för bildning av neutraliserande antikroppar, som kan leda till sekundärt behandlingsmisslyckande. Publicerade kliniska studier har nämnts (Jankovic et al, 2003¹, 2006², Barnes et al, 2005³) som stöd för hypotesen att mängden antikroppar är korrelerad till belastningen av klostridieproteiner och att risken för sekundärt behandlingsmisslyckande därmed kan vara lägre vid användning av Xeomin.

2003 jämförde Jankovic 130 patienter som hade behandlats för cervikal dystoni med original-Botox (25 ng protein/100 E före 1998), varav 42 exponerades enbart för original-Botox (5 ng protein/100 E sedan 1998) och 119 behandlades med nuvarande Botox (5 ng protein/100 E sedan 1998). Blockerande antikroppar upptäcktes hos 4 av 42 (9,5 %) av de patienter som behandlades enbart med original-Botox men inte hos någon av de patienter som behandlades enbart med nuvarande Botox, trots en högre medeldos av nuvarande Botox per besök än av original-Botox. Dessa rön måste tolkas med försiktighet, eftersom alla patienter inte testades systematiskt med avseende på antikroppar mot botulinumtoxin.

De immunologiska reaktionerna på Xeomin undersöktes specifikt i fas III-studien MRZ-0013 på patienter med cervikal dystoni. Uppgifter om förändringar av TWSTRS-Severity-poängen för patienter som tillhör den positiva gruppen med avseende på HDA-analysen mellan kontrollbesöken (3 veckor efter en injektion) och slutbesöket (12 veckor efter en injektion) lämnades in. Uppgifterna delades in i 3 undergrupper: patienter med negativt HDA-resultat, patienter som är positiva för antikroppar < 5 mE/ml och patienter som är positiva för antikroppar > 5 mE/ml.

Av Xeominpatienterna som tillhörde den negativa gruppen med avseende på HDA-analysen vid baslinjen, vilket tyder på att inga neutraliserande antikroppar föreligger, hade 2 individer ett positivt resultat (< 5 mE/ml) vid slutbesöket. Av Botoxpatienterna hade 4 patienter med negativt resultat vid baslinjen ett positivt resultat, 3 med < 5 mE/ml och 1 med > 5 mE/ml, vid slutbesöket. Dessutom ökade HDA-titern från < 5 mE/ml till > 5 mE/ml hos 2 patienter i varje behandlingsgrupp. I båda behandlingsgrupperna hade 4 patienter med ett positivt HDA-resultat vid baslinjen ett negativt resultat vid slutbesöket.

I fas III-studien MRZ-0003 på patienter med blefarospasm hade ingen patient i någon av de båda behandlingsgrupperna en HDA-antikroppstitersom översteg 1 mE/l, varken vid baslinjen eller vid slutbesöket.

Fas III-studiernas informationsvärde med avseende på immunogenicitet är begränsat, eftersom patienterna förbehandlades med Botox och Xeomin administrerades endast en gång. Därför kan inga giltiga slutsatser dras utifrån resultaten med avseende på Xeomins immunogenicitet jämfört med Botox. Det finns dock inget som tyder på att Xeomin skulle ha större antigen potential än Botox.

För närvarande pågår tre kliniska prövningar med Xeomin (varav alla har en placebokontrollerad huvudperiod med en injektion och efterföljande förlängningsperioder då endast Xeomin administreras). Data är fortfarande blindade i alla de pågående studierna, men inget sekundärt behandlingsmisslyckande på grund av utveckling av antikroppar har hittills rapporterats.

I studien av spasticitet i övre extremiteterna (MRZ 0410) gick 144 patienter in i den andra injektionscykeln, i vilken doser på upp till 400 E Xeomin administreras. 110 patienter är i den tredje och 13 patienter i den fjärde injektionscykeln. HDA-testen görs vid baslinjen och upprepade gånger

¹ Jankovic J, Vuong KD, Ahsan J. Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia. *Neurology* 2003; 60(7): 1186-1188.

² Jankovic J, Hunter C, Dolimbek BZ, Dolimbek GS, Adler CH, Brashear A, et al. Clinicoimmunologic aspects of botulinum toxin type B treatment of cervical dystonia. *Neurology* 2006; 67(12): 2233-2235.

³ Barnes MP, Best D, Kidd L, Roberts B, Stark S, Weeks P, et al. The use of Botulinum toxin type-B in the treatment of patients who have become unresponsive to Botulinum toxin type-A -- initial experiences. *Eur J Neurol* 2005; 12(12): 947-955.

under studiens lopp. Resultaten, som bland annat finns tillgängliga för 107 patienter efter den andra injektionscykeln och för 73 patienter efter den tredje injektionscykeln, visar inga neutraliserande antikroppar.

I studien av cervikal dystoni (MRZ 0408), i vilken doser på upp till 240 E Xeomin administreras, har 63 patienter fått den andra injektionen, 27 patienter den tredje och 6 patienter den fjärde. Hittills har screeningtester med FIA (fluorescensimmunanalys) inte visat någon trend mot en utveckling av antikroppar efter Xeomininjektion. Analysen av HDA-testerna av tillgängliga prover pågick fortfarande då den sökandes svar cirkulerades. Under mellantiden finns respektive resultat tillgängliga, som visar ett positivt resultat vid baslinjen och före den tredje injektionen och två positiva resultat fyra veckor efter den första injektionen och före den andra injektionen. Eftersom ett av de två positiva resultaten fyra veckor efter den första injektionen och före den andra injektionen härrörde från en patient som hade förbehandlats med Botox och studien fortfarande är blindad kan dock inga slutsatser om Xeomins immunogenicitet dras från dessa resultat.

Den sökande ombuds lämna in resultaten från alla schemalagda HDA-tester i studien av spasticitet i övre extremiteterna (MRZ 0410) och i studien av cervikal dystoni (MRZ 0408) efter avblindning av respektive studie.

I studien av blefarospasm (MRZ 0433) fick 6 patienter den andra injektionen.

Hittills har alltså inget fall av sekundärt behandlingsmisslyckande kunnat påvisas i någon av de pågående studierna där Xeomin (eller placebo) har använts upprepade gånger på sammanlagt 213 patienter, trots att Xeomindoserna delvis har varit mycket höga (vilket vanligen är en riskfaktor för antikropps bildning).

Den sökande har åtagit sig att göra en monitoreringsstudie efter det att produkten släppts ut på marknaden, där Xeomins immunogenicitet kommer att undersökas ytterligare efter upprepad administrering (upp till sex injektionstillfällen). Den föreslagna studien är en öppen, enarmad studie i vilken 74 patienter med cervikal dystoni (både tidigare icke-behandlade och behandlade) planeras ingå.

Slutligen påstås det inte i den föreslagna produktresumén för Xeomin att den potentiella risken för att utveckla antikroppar vid behandling med produkten är mindre. ”Det har inte undersökts huruvida ett uteblivet sekundärsvar på grund av utveckling av antikroppar är mindre vanligt vid Xeominbehandling än vid behandling med konventionella beredningar som innehåller komplex av botulinumneurotoxin typ A. Vid uteblivet svar skall alternativa behandlingar övervägas.”

Säkerhetsprofil

- Övergripande jämförelse av oönskade händelser i fas I–III-studier
Sammanlagt fem kliniska prövningar (BTC-9901, MRZ-0113, BTC-9801, MRZ-0013, MRZ-0003) har slutförts för framtagning av data om Xeomins säkerhet och effekt. Sammanlagt har säkerhetsdata för 908 deltagare inkluderats i dessa prövningar, 466 försökspersoner har behandlats med Xeomin och 442 försökspersoner har behandlats med Botox.
Av de 908 deltagarna upplevde 239 oönskade händelser. Nästan samma procentandel patienter i båda behandlingsgrupperna rapporterade oönskade händelser (26,6 % i Xeomingruppen och 26,0 % i Botoxgruppen). De vanligaste oönskade händelserna (dvs. de som hade en incidens på ≥ 1 %) var dysfagi, ptosis, smärta i rygg och skelett och muskelsvaghet, varav huvuddelen beskrevs som lindriga eller moderata. Det enda svåra fallet av dysfagi inträffade i Botoxgruppen.
Den sökande har rapporterat det sammanlagda antalet oönskade händelser, utan att skilja mellan relaterade och orelaterade händelser. Skillnaden mellan Xeomin och Botox avseende det sammanlagda antalet oönskade händelser som var relaterade eller orelaterade var inte statistiskt signifikant.

- Fas III-studie av cervikal dystoni (MRZ 0013)
I denna prövning rapporterade 65 av 231 (28,1 %) av de patienter som behandlades med Xeomin sammanlagt 110 oönskade händelser. För Botox rapporterade 57 av 232 (24,6 %) sammanlagt 90 oönskade händelser. De oönskade händelsernas svårighetsgrad var lindrig till moderat i båda

grupperna. Den vanligaste rapporterade oönskade händelsen var dysfagi (Xeomin 10,8 %, Botox 8,2 %, p=0,29). Ett fall av svår dysfagi rapporterades i Botoxgruppen.

- Fas III-studie av blefarsospasm

I denna prövning rapporterade 40 av 148 (27,0 %) av de patienter som behandlades med Xeomin sammanlagt 57 oönskade händelser. För Botox rapporterade 45 av 152 (29,6 %) sammanlagt 62 oönskade händelser. Alla oönskade händelser var lindriga till moderata i svårighetsgrad förutom ett fall av behandlingsrelaterad ptosis för Xeomin och ett fall av orelaterad myokardinfarkt i Botoxgruppen. Den vanligaste rapporterade oönskade händelsen var ptosis (Xeomin 6,1 %, Botox 4,6 %).

Vid kliniska prövningar var de **relaterade oönskade händelserna** dock fler till antalet i Xeomingruppen än i Botoxgruppen.

	Fas III-studie av cervikal dystoni (MRZ 60201-0013)		Fas III-studie av blefarsospasm (MRZ 60201-0003)	
	XEOMI N (n=231)	BOTOX (n=231)	XEOMI N (n=148)	BOTOX (n=155)
Patienter med relaterade oönskade effekter	38 (16,5 %)	27 (11,6 %)	18 (12,1 %)	13 (8,38 %)
95 % konfidensintervall mellan de relaterade oönskade händelsernas andel (Xeomin jämfört med Botox)	(-1,5 %; +11,3 %)		(-3,2 % ; +11 %)	

Relaterade oönskade effekter uppträdde därmed mer frekvent i Xeomingruppen än i Botoxgruppen.

Frekvensen av allvarliga oönskade händelser i alla studier var 2,1 % med Xeomin och 2,7 % med Botox. Alla allvarliga oönskade händelser bedömdes vara orelaterade till behandlingen.

Ett dödsfall (koloncarcinom) som bedömdes som orelaterat till prövningsbehandlingen (Botox) rapporterades under fas II-studien av cervikal dystoni.

Tre patienter avbröt prövningarna i förtid på grund av oönskade händelser som bedömdes vara orelaterade till prövningsläkemedlet.

Erfarenheterna efter det att produkten släppts på marknaden avslöjade inget annat eller gav några nya signaler om Xeomins säkerhet jämfört med andra läkemedelsprodukter som innehåller botulinumtoxin.

Rekommendation

Den sökande har åtagit sig att göra en studie efter det att produkten släppts ut på marknaden, vari Xeomins immunogenicitet undersöks ytterligare efter upprepad administrering (upp till sex injektionstillfällen).

Den sökande ombuds lämna in resultaten från alla schemalagda HDA-tester i studien av spasticitet i övre extremiteterna (MRZ 0410) och i studien av cervikal dystoni (MRZ 0408) efter avblindning av respektive studie.

Sammantaget visar säkerhetsdata att prevalensen av oönskade händelser var nästan identisk i Xeomingruppen och i Botoxgruppen (26,6 % jämfört med 26 %).

Den vanligaste oönskade händelse som åtminstone kan tänkas vara behandlingsrelaterad var **dysfagi** (5,2 % för Xeomin jämfört med 3,4 % för Botox i det poolade provet och 10 % för Xeomin jämfört med 8,2 % för Botox i fas III-studien av cervikal dystoni). Inga statistiska skillnader mellan

behandlingsgrupperna kunde visas. Det skall påpekas att det enda fallet av svår dysfagi inträffade hos en Botoxbehandlad patient.

Den näst vanligaste av de oönskade händelser som åtminstone kunde tänkas vara behandlingsrelaterade, **ptosis**, rapporterades i jämförbar omfattning (1,9 % för Xeomin jämfört med 1,8 % för Botox i det poolade provet och 6,1 % för Xeomin jämfört med 4,6 % för Botox i fas III-studien av blefarospasm) och inträffade endast hos patienter med facialis pares. Behandlingsrelaterad muskelsvaghet observerades hos 1,1 % av alla patienter som randomiserats till Xeomin jämfört med 0,2 % av alla Botoxpatienter, medan ingen skillnad förelåg i fas Ib-studien MRZ-0113 i diffusionen av de båda beredningarna i intilliggande muskler.

Incidensen av svåra oönskade händelser var låg i alla studier, med en motsvarande frekvens i båda behandlingsgrupperna. Inga läkemedelsrelaterade allvariga oönskade händelser rapporterades och inga återkallanden förekom på grund av oönskade händelser.

Utöver den lista med uppföljningsåtgärder som diskuterades och begärdes av CMD(h) (Samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel) begärde CHMP att följande uppföljningsåtgärder skulle lämnas in till nationella behöriga myndigheter och bedömas under referensmedlemsstatens samordning.

- Genomförande av en studie efter det att produkten släppts på marknaden för att bekräfta Xeomins säkerhet och effekt efter upprepade injektioner (upp till sex injektionstillfällen).
- Inlämning av resultaten från en farmakodynamisk studie där ”spridningen” av neurotoxin kvantifieras jämfört med två andra Botoxpreparat.
- Inlämning av resultaten från alla schemalagda HDA-tester i studien av spasticitet i övre extremiteterna (MRZ 0410) och i studien av cervikal dystoni (MRZ 0408) efter avblindning av respektive studie.
- Inlämning av en riskhanteringsplan enligt gällande riktlinje, vilken inbegriper:
 - Detaljerade strategier för att utbilda läkare, bland annat i lämplig injektionsteknik, dosering och produkternas bristande utbytbarhet, samt program för fortsatt och förbättrad övervakning av spridningsreaktioner vid klinisk användning och i kliniska prövningar.
 - Information om användningsmönster och om typer av förskrivare/användare av Xeomin för att identifiera om och på vilken typ av kliniker receptfri kosmetisk användning sker, särskilt inom EU.
 - Åtgärder som skall vidtas för att säkerställa att patienterna får adekvat information om säkerhetsfrågor kopplade till dessa produkter, t.ex. adekvat märkning och adekvata patientbroschyrer. Specifikt skall denna information inbegripa råd om att omedelbart söka läkare vid svårighet att svälja, tala eller andas.
 - Specifikt inbegripa toxinspridning i sin bevakningslista över händelser som skall övervakas aktivt.
 - Utvärdering av spridningsreaktioner, särskilt som en del av framtida studier.
 - Åtagande att underrätta nationella behöriga myndigheter vid en signifikant förändring av rapporteringsfrekvensen.

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN, MÄRKNINGEN OCH BIPACKSEDELN

Hänskjutningen gällde

- den potentiella risken för folkhälsan med avseende på behovet av uppgifter om upprepad administrering av Xeomin och om produktens immunogenicitet,
- doseringen av Xeomin,
- Xeomins säkerhetsprofil i de två kliniska fas III-prövningarna.

Baserat på den dokumentation som lämnats in av innehavaren av godkännandet för försäljning och den vetenskapliga diskussionen i kommittén rekommenderar CHMP att ett godkännande för försäljning beviljas för vilket produktresumé, märkning och bipacksedel anges i bilaga III för Xeomin.

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ,
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xeomin 100 LD₅₀-enheter pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 injektionsflaska innehåller 100 LD₅₀-enheter* med Clostridium Botulinum-neurotoxin typ A (150 kD), fritt från komplexbildande proteiner

* En enhet motsvarar LD₅₀-dosen, då den rekonstituerade produkten injiceras intraperitonealt på möss under definierade betingelser.

På grund av skillnader i bestämningen av LD₅₀ är dessa enheter specifika för Xeomin och är inte utbytbara med andra beredningar av botulinumtoxin.

Hjälpämne(n):

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning

Vitt pulver

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Xeomin är indicerat för symtomatisk behandling av blefarospasm och cervikal dystoni av övervägande rotatorisk typ (spastisk torticollis) hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

De rekommenderade doserna Xeomin är inte utbytbara mot andra beredningar med botulinumtoxin.

Xeomin får endast användas av läkare med lämpliga kvalifikationer och dokumenterad erfarenhet av användning av botulinumtoxin samt av hantering av nödvändig utrustning, t.ex. EMG (elektromyografi).

Färdigberedd Xeomin är avsett för intramuskulär injektion.

Läkaren skall bestämma den optimala dosen samt antalet injektionsställen i muskeln som skall behandlas individuellt för varje patient. Dosnivån skall bestämmas genom titrering.

För anvisningar om rekonstituering/spädning av injektionsflaskornas innehåll, se avsnitt 6.6. Efter spädning får Xeomin endast användas vid ett injektionstillfälle och för endast en patient.

En minskning eller ökning av dosen Xeomin är möjlig genom att administrera mindre eller större injektionsvolym. Ju mindre injektionsvolym, desto mindre är känslan av tryck och desto mindre spridning av botulinumneurotoxin typ A sker i den injicerade muskeln. Detta är till fördel för att minska inverkan på närliggande muskler, när små muskelgrupper injiceras.

Blefarospasm

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

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

Den rekommenderade initialdosen är 1,25–2,5 E (0,05–0,1 ml volym) vid varje injektionsställe. Initialdosen bör inte överstiga 25 E per öga. Vid behandling av blefarospasm skall den totala dosen inte överstiga 100 E var 12:e vecka.

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

Den initiala effekten kan observeras inom i genomsnitt fyra dagar efter injektionen. Effekten av varje behandling varar i allmänhet ca 3–4 månader, men den kan vara betydligt kortare eller längre. Behandlingen kan upprepas vid behov.

Vid upprepad behandling kan dosen ökas upp till den dubbla om reaktionen på den första behandlingen anses otillräcklig – vilket vanligen definieras som att effekten inte håller i sig längre än två månader. Injektion av mer än 5,0 E per injektionsställe verkar dock inte ge någon ytterligare effekt. Normalt fås ingen ytterligare förbättring om behandlingen sker oftare än var tredje månad.

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

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

I praktiken är den maximala totaldosen vanligtvis inte större än 200 E. Doser på upp till 300 E kan ges. Mer än 50 E bör inte ges vid ett och samma injektionsställe.

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

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

Den initiala effekten av injektionen uppträder inom i genomsnitt sju dagar efter injektionen. Effekten av varje behandling varar ca 3–4 månader, men den kan vara betydligt kortare eller längre tid. Intervallet mellan varje behandling bör vara åtminstone 10 veckor.

Alla indikationer

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

- klinisk verifiering av neurotoxinetts effekt på den injicerade muskeln, t.ex. en elektromyografisk undersökning vid en specialistklinik
- analys av orsaken till utebliven respons, t.ex. felaktigt val av muskler för injektionen, för låg dos, dålig injektionsteknik, kontrakturer, för svaga antagonistmuskler, eventuell utveckling av antikroppar
- förnyad bedömning av botulinumneurotoxin typ A-behandling som adekvat terapi
- om inga oönskade effekter uppträder vid den första behandlingen kan en ytterligare behandlingsomgång genomföras under följande förutsättningar: 1) justera dosen med hänsyn tagen till analysresultatet från den misslyckade behandlingen, 2) använd elektromyografisk vägledning, 3) överskrid inte rekommenderat minimiintervall mellan initialbehandlingen och upprepad behandling

Patienten bedöms som primär ”non-responder” om den första injektionen misslyckas. Det har ej undersökts om sekundärt utebliven respons, beroende på utveckling av antikroppar, är mindre frekvent vid behandling med Xeomin än vid behandling med konventionella beredningar av botulinumtoxin typ A-komplex. Vid utebliven effekt bör alternativa behandlingsmetoder övervägas.

Xeomin har inte studerats på barn och rekommenderas därför inte till barn tills ytterligare data finns tillgängliga.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet botulinumneurotoxin A eller mot något hjälpämne.

Generaliserad störning i muskelaktiviteten (t.ex. myastenia gravis eller Eaton-Lamberts syndrom).

Närvaro av infektion vid tilltänkt injektionsställe..

4.4 Varningar och försiktighet

Biverkningar relaterade till spridning av botulinumtoxin avlägset från administreringsstället har rapporterats (se avsnitt 4.8), ibland resulterande i död, vilket i vissa fall associerades med sväljstörningar, lunginflammation och/eller betydande kraftlöshet.

Patienter behandlade med terapeutiska doser kan uppleva förvärrad muskelsvaghet. Patienter med underliggande neurologisk rubbning inklusive sväljsvårigheter har ökad risk att få dessa biverkningar. Botulinumtoxinprodukten skall användas under övervakning av en specialist hos dessa patienter och skall endast användas om fördelen bedöms överväga risken. Patienter med en historik av sväljsvårigheter och kraftlöshet skall behandlas med extrem försiktighet.

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

I sällsynta fall kan en anafylaktisk reaktion uppkomma efter injektion av botulinumneurotoxin typ A (se avsnitt 4.8.). Adrenalin och andra medicinska hjälpmedel för behandling av anafylaktiska reaktioner skall därför finnas tillgängliga.

Före administrering av Xeomin måste läkaren ha bekantat sig med patientens anatomi och med alla förändringar i anatomin som beror på tidigare kirurgiska ingrepp. Särskild försiktighet behövs när injektionen sker i närheten av känsliga partier som karotisartären och lungspetsarna.

Det finns begränsad erfarenhet från patienter som inte tidigare fått botulinumtoxin och från långtidsbehandling.

Xeomin skall användas med försiktighet:

- om blödningsrubbningsrubbningar av något slag uppträder
- hos patienter som får behandling med antikoagulantia
- hos patienter som lider av amyotrofisk lateralskleros eller andra sjukdomar som leder till perifera neuromuskulära störningar
- i muskler som är mycket svaga eller atrofiska

De rekommenderade singeldoserna Xeomin skall inte överskridas och injektionsintervallen skall inte förkortas.

De kliniska effekterna av botulinumneurotoxin typ A kan öka eller minska med upprepade injektioner. Möjliga orsaker till detta är olika beredningssätt, injektionsintervall, vilka muskler som injicerats och marginellt varierande toxinaktivitet beroende på de biologiska testmetoder som har använts eller sekundär icke-respons.

För frekvent dosering av botulinumtoxin kan resultera i antikroppsbildning vilket kan leda till behandlingsresistens (se avsnitt 4.2).

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

Xeomin innehåller albumin som är ett derivat av humant blod. Standardåtgärderna för att förebygga infektioner som kan uppstå vid användning av läkemedel som tillverkats av humant blod eller plasma omfattar omsorgsfullt val av blodgivare, screening av individuella givare och plasmapooler för att hitta markörer för infektion, samt effektiva åtgärder vid tillverkningen för att inaktivera/avlägsna virus. Trots dessa åtgärder kan inte risken för överföring av infektionssjukdomar helt uteslutas vid administrering av läkemedel tillverkade av humant blod eller plasma. Detta gäller också hittills okända och nya uppdykande virus och andra patogener. Det finns inga rapporter om överföring av virus med albumin som tillverkas med tillämpning av etablerade processer i enlighet med beskrivningen i Europeiska farmakopén.

Blefarospasm

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

För att förebygga ektropion bör injektion i området vid nedre ögonlocket undvikas, och varje epiteldefekt skall 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

Patienter som behandlas för spastisk torticollis skall 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). Dysfagin kan kvarstå i upp till två till tre veckor efter injektion, men har i ett fall rapporterats hålla i sig upp till fem månader. Genom att begränsa dosen som injiceras i sternocleidomastoideus till mindre än 100 E 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.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

4-aminokinoliner kan minska effekten av Xeomin.

4.6 Graviditet och amning

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 skall därför inte användas under graviditet, såvida inte det är absolut nödvändigt och den potentiella nyttan överväger risken.

Det finns ingen information om huruvida botulinumneurotoxin typ A passerar över i bröstmjolk. Användning av Xeomin under amningsperioden kan därför inte rekommenderas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Xeomin har liten eller måttlig inverkan på förmågan att köra bil och använda maskiner.

Beroende på vilken sjukdom som behandlas kan förmågan att köra bil eller använda maskiner vara nedsatt. Beroende på eventuell effektfördröjning vid behandlingens början kan några av de terapeutiska och/eller oönskade effekterna av Xeomin också påverka förmågan att köra bil eller använda maskiner. Personer som är påverkade av behandlingen bör undvika att köra bil eller hantera maskiner tills de har återhämtat sig helt.

4.8 Biverkningar

Biverkningar kan uppträda på grund av att botulinumneurotoxin typ A injicerats på fel ställe och tillfälligt förlamat muskelgrupper i närheten. Stora doser kan förlama muskler på avstånd från injektionsstället. Vanligen observeras biverkningar inom den första veckan efter behandlingen och är av övergående art. Biverkningarna kan vara begränsade till området omkring injektionsstället (t.ex. lokal smärta, ömhet eller blödning på injektionsstället).

Frekvensen för olika indikationer

Baserad på den kliniska erfarenheten anges nedan frekvensen för biverkningar för de olika indikationerna. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanlig ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); mycket sällsynt ($< 1/10,000$).

Blefarospasm

Följande biverkningar har rapporterats för Xeomin:

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanlig: parestesi, huvudvärk

Ögon

Vanlig: ptos, torra ögon

Mindre vanlig: konjunktivit

Magtarmkanalen

Mindre vanlig: muntorrhet

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanlig: hudutslag

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanlig: muskelsvaghet

Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer

Mindre vanlig: vållad skada

Därtill är följande biverkningar, och följaktligen dess frekvenser, kända för det jämförande preparat innehållande konventionellt botulinumtoxin typ A-komplex, som använts i kliniska prövningar med Xeomin. Det är möjligt att dessa biverkningar också kan uppträda vid behandling med Xeomin.

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanlig: yrsel, ansiktsförlamning

Ögon

Vanlig: ytlig punktuell keratit, lagofthalmi, ögonirritation, fotofobi, tårflöde

Mindre vanlig: keratit, ektropion, diplopi, entropion, synrubbning, dimsyn

Sällsynt: svullna ögonlock

Mycket sällsynt: glaukom med trång kammarvinkel, sår på hornhinnan

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanlig: dermatit

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanlig: försvagad ansiktsmuskulatur

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanlig: trötthet

Spastisk torticollis

Följande biverkningar har rapporterats för Xeomin:

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanlig: huvudvärk, tremor

Ögon

Mindre vanlig: ögonsmärter

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanlig: dysfoni

Magtarmkanalen

Vanlig: dysfagi

Mindre vanlig: diarré, muntorrhet, kräkningar, kolit

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanlig: hudutslag, erytem, pruritus, ökad svettning

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanlig: muskelsvaghet, ryggsmärtor

Mindre vanlig: smärtor i skelettet, myalgi

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanlig: asteni, inflammation vid injektionsstället, ömhet på injektionsstället

Därtill är följande biverkningar, och följaktligen dess frekvenser, kända för det jämförande preparat innehållande konventionellt botulinumtoxin typ A-komplex, som använts i kliniska prövningar med Xeomin. Det är möjligt att dessa biverkningar också kan uppträda vid behandling med Xeomin.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanlig: yrsel, domning, sömnhet

Ögon

Mindre vanlig: diplopi, ptos

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanlig: rinit, infektion i övre luftvägarna

Mindre vanlig: dyspné, röstförändringar

Magtarmkanalen

Vanlig: illamående, muntorrhet

Hud och subkutan vävnad

Vanlig: hudsår

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanlig: stelhet, ökad muskeltonus

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanlig: smärtor, lokal svaghetskänsla

Vanlig: allmän svaghetskänsla, influensaliknande symtom, sjukdomskänsla

Mindre vanlig: feber

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. Dysfagin verkar vara beroende av dosen. Från kliniska prövningar med botulinumtoxin typ A-komplex rapporterades att dysfagi uppträder mindre ofta när totaldosen per behandlingsomgång understiger 200 E.

Allmänt

Följande tilläggsinformation baserar sig på publikationer om konventionella beredningar innehållande botulinumtoxin typ A-komplex.

Biverkningar relaterade till spridning av botulinumtoxin avlägset från administreringsstället har mycket sällsynt rapporterats (betydande kraftlöshet, sväljstörningar, aspirationspneumoni med fatal utgång i vissa fall) (se avsnitt 4.4).

Dysfagi har rapporterats efter injektion på annat ställe än halsmuskulaturen.

Det har förekommit sällsynta rapporter om biverkningar relaterade till kardiovaskulära systemet, såsom arytmier och hjärtinfarkt, några med dödlig utgång. Det är oklart om behandlingen med konventionellt botulinumtoxin typ A-komplex framkallade dessa dödsfall eller om de berodde på redan existerande kardiovaskulär sjukdom.

Ett fall av perifer neuropati har rapporterats för en man, som under en period på 11 veckor fått fyra omgångar injektioner av ett konventionellt preparat innehållande botulinumtoxin typ A-komplex (för spasmer i nacke och rygg och svåra smärtor).

En kvinnlig patient utvecklade brakial plexopati två dagar efter injektion av ett konventionellt preparat innehållande botulinumtoxin typ A-komplex för behandling av cervikal dystoni. Patienten var återställd efter fem månader.

Erytema multiforme, urtikaria, psoriasisliknande utslag, klåda och allergiska reaktioner har beskrivits i samband med användningen av konventionella preparat innehållande botulinumtoxin typ A-komplex. Orsakssambandet är dock inte klart.

Efter injektion av konventionellt botulinumtoxin typ A-komplex visade EMG ökat jitter i muskler på avstånd från injektionsstället vilket inte associerades med muskelsvaghet eller andra elektrofysiologiska avvikelser.

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering

Förhöjda doser av botulinumneurotoxin typ A kan resultera i uttalad neuromuskulär paralyt utanför injektionsstället. Symtom på överdosering är inte tydliga direkt efter injektionen och kan inkludera allmän svaghet, ptos, diplopi, sväljnings- och talsvårigheter eller förlamning av andningsmuskulaturen med aspirationspneumoni som följd.

Åtgärder i händelse av överdosering

I händelse av överdosering måste patienten övervakas medicinskt i flera dagar. Om förgiftningssymtom uppträder måste patienten intas på sjukhus för allmänt understödande behandling. Om andningsmuskulaturen förlamas blir det nödvändigt med intubering och assisterad andning till dess tillfrisknande sker.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Muskelavslappnande, perifert verkande medel

ATC-kod: M03AX01

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

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

- bindning till kolinerga nervändslut
- upptag i nervändsluten
- hämning av frisättningen av acetylkolin genom intracellulär förgiftning i nervändsluten

Den tunga kedjan i botulinumneurotoxin typ A binder med exceptionell hög selektivitet och affinitet till receptorer som endast finns i kolinerga nervändslut. Efter att neurotoxinet tagits upp klyver den lätta kedjan med hög specificitet ett målprotein (SNAP 25), som är viktigt för frisättningen av acetylcholin.

Återhämtningen efter injektionen sker normalt inom 3–4 månader, då nervändslut vuxit ut och återförenats med ändplattan.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

a) 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 på grund av att den binder sig så snabbt och irreversibelt till kolinerga nervändslut.

Nativt botulinumtoxin 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 då det är fritt från komplexbildande proteiner.

Det har påvisats att botulinumneurotoxin typ A liksom många andra proteiner av samma storlek undergår retrograd axonal transport efter intramuskulär injektion. Retrograd transsynaptisk passage av botulinumneurotoxin typ A till centrala nervsystemet har dock inte påvisats.

Receptorbundet botulinumneurotoxin typ A upptas av nervändslutet genom endocytos, innan det når sitt mål (SNAP-25) och slutligen 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.

b) 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

Icke-kliniska data avseende kardiologisk säkerhetsfarmakologi visade inte några särskilda risker för människa.

De fynd som gjorts vid toxikologiska studier vid upprepad dosering med Xeomin relaterades framförallt till dess farmakodynamiska effekter.

Inga bevis för lokal intolerabilitet har visats. Reproduktionsstudier med Xeomin på kaniner visade inga oönskade effekter på fertiliteten hos han- eller honkaniner, och inte heller några direkta effekter på embryofetal utveckling. Administrering varje eller varannan vecka av doser av Xeomin som klart visade toxicitet för moderdjuret ökade emellertid antalet missfall i en studie av prenatal toxicitet hos kaniner. 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.

Inga studier av genotoxicitet, karcinogenicitet eller pre- och postnatal utveckling 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 under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska: 3 år

Färdigberedd injektionslösning: Kemisk och fysikalisk stabilitet för det färdigblandade preparatet har visats i 24 timmar vid 2 till 8°C. Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnad injektionsflaska: Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisning färdigberedd injektionslösning, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska (typ 1 glas) med gummipropp (bromobutylgummi) och barnsäker försegling (aluminium). Förpackningsstorlek 1 (singelförpackning), 2, 3 eller 6 (multiförpackningar) flaskor. Det finns också en sjukhusförpackning med 6 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Xeomin rekonstitueras innan användning med steril, okonserverad natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %). Beredning och spädning skall utföras enligt god gängse praxis, med särskild hänsyn tagen till aseptik.

Beredning av injektionslösningen och färdigställandet av sprutan bör ske över pappershanddukar med plastad yta för att fånga upp eventuellt spill. En lämplig mängd spädningsvätska (se tabell över spädningen) dras upp i en spruta. Den synliga delen av flaskans gummipropp rengörs med alkohol (70 %) innan nålen sticks in. Spädningsvätskan måste injiceras försiktigt i injektionsflaskan. Injektionsflaskan måste kasseras om dess vakuum inte drar in spädningsvätskan i injektionsflaskan. Färdigberedd Xeomin är en klar färglös lösning utan partiklar.

Använd inte Xeomin om lösningen (beredd enligt ovan) ser grumlig ut eller innehåller flock eller partiklar.

Följande tabell visar rekommenderad spädning:

Tillsatt spädningsvätska (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion)	Resultande dos i enheter per 0,1 ml
0,5 ml	20,0 E
1,0 ml	10,0 E
2,0 ml	5,0 E
4,0 ml	2,5 E
8,0 ml	1,25 E

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

För säker destruktion skall oanvända injektionsflaskor spädas med en liten mängd vatten och sedan autoklaveras. Alla använda injektionsflaskor, sprutor och allt spill etc. skall autoklaveras och alla rester av Xeomin inaktiveras med utspädd natriumhydroxidlösning (0,1 N NaOH).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
Tyskland

Postbox 11 13 53
60048 Frankfurt/Main
Tyskland

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24543

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2007-07-05

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR ENDOS (1 INJEKTIONSFLASKA)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Xeomin 100 LD₅₀-enheter pulver till injektionsvätska, lösning
Clostridium Botulinum-neurotoxin typ A (150kD), fritt från komplexbildande proteiner

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 100 LD₅₀-enheter Clostridium Botulinum-neurotoxin typ A (150kD),
fritt från komplexbildande proteiner

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

humant albumin, sackaros

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till injektionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intramuskulär användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.: MM/ÅÅÅÅ

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.

Färdigberedd injektionslösning: produkten kan förvaras i max 24 timmar i 2°C–8°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

För säker destruktion skall oanvända flaskor spädas med en liten mängd vatten och sedan steriliseras under högt tryck. Alla använda flaskor, sprutor och allt spill etc. skall autoklaveras och alla rester av Xeomin inaktiveras med utspädd natriumhydroxidlösning (0,1 N NaOH).

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr 24543 (SE)

13. BATCHNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Befriad från krav på blindskrift pga sjukvårdsprodukt.

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR ENDOS (1 INJEKTIONSFLASKA) NÄR DEN ÄR DEL AV EN FLERDOSFÖRPACKNING MED 2, 3, 6 INJEKTIONSFLASKOR

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Xeomin 100 LD₅₀-enheter pulver till injektionsvätska, lösning
Clostridium Botulinum-neurotoxin typ A (150kD), fritt från komplexbildande proteiner

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 100 LD₅₀-enheter Clostridium Botulinum-neurotoxin typ A (150kD), fritt från komplexbildande proteiner

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

humant albumin, sackaros

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till injektionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intramuskulär användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.: MM/ÅÅÅÅ

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.

Färdigberedd injektionslösning: produkten kan förvaras i max 24 timmar i 2°C–8°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

För säker destruktion skall oanvända flaskor spädas med en liten mängd vatten och sedan steriliseras under högt tryck. Alla använda flaskor, sprutor och allt spill etc. skall autoklaveras och alla rester av Xeomin inaktiveras med utspädd natriumhydroxidlösning (0,1 N NaOH).

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr 24543 (SE)

13. BATCHNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Befriad från krav på blindskrift pga sjukvårdsprodukt.

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR ENDOS (1 INJEKTIONSFLASKA) NÄR DEN ÄR DEL AV EN SJUKHUSFÖRPACKNING MED 6 INJEKTIONSFLASKOR

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Xeomin 100 LD₅₀-enheter pulver till injektionsvätska, lösning
Clostridium Botulinum-neurotoxin typ A (150kD), fritt från komplexbildande proteiner

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 100 LD₅₀-enheter Clostridium Botulinum-neurotoxin typ A (150kD), fritt från komplexbildande proteiner

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

humant albumin, sackaros

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till injektionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intramuskulär användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.: MM/ÅÅÅÅ

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.

Färdigberedd injektionslösning: produkten kan förvaras i max 24 timmar i 2°C–8°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

För säker destruktion skall oanvända flaskor spädas med en liten mängd vatten och sedan steriliseras under högt tryck. Alla använda flaskor, sprutor och allt spill etc. skall autoklaveras och alla rester av Xeomin inaktiveras med utspädd natriumhydroxidlösning (0,1 N NaOH).

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr 24543 (SE)

13. BATCHNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Befriad från krav på blindskrift pga sjukvårdsprodukt.

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR FLERDOSFÖRPACKNING MED 2, 3, 6 INJEKTIONSFLASKOR

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Xeomin 100 LD₅₀-enheter pulver till injektionsvätska, lösning
Clostridium Botulinum-neurotoxin typ A (150kD), fritt från komplexbildande proteiner

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 100 LD₅₀-enheter Clostridium Botulinum-neurotoxin typ A (150kD),
fritt från komplexbildande proteiner

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

humant albumin, sackaros

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till injektionsvätska, lösning
2 injektionsflaskor
3 injektionsflaskor
6 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intramuskulär användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.: MM/ÅÅÅÅ

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.

Färdigberedd injektionslösning: produkten kan förvaras i max 24 timmar i 2°C–8°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

För säker destruktion skall oanvända flaskor spädas med en liten mängd vatten och sedan steriliseras under högt tryck. Alla använda flaskor, sprutor och allt spill etc. skall autoklaveras och alla rester av Xeomin inaktiveras med utspädd natriumhydroxidlösning (0,1 N NaOH).

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr 24543 (SE)

13. BATCHNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Befriad från krav på blindskrift pga sjukvårdsprodukt.

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR SJUKHUSFÖRPACKNING MED 6 INJEKTIONSFLASKOR

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Xeomin 100 LD₅₀-enheter pulver till injektionsvätska, lösning
Clostridium Botulinum-neurotoxin typ A (150kD), fritt från komplexbildande proteiner

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 100 LD₅₀-enheter Clostridium Botulinum-neurotoxin typ A (150kD), fritt från komplexbildande proteiner

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

humant albumin, sackaros

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till injektionsvätska, lösning
6 injektionsflaskor
Sjukhusförpackning, endast för användning på sjukhus.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intramuskulär användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.: MM/ÅÅÅÅ

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.

Färdigberedd injektionslösning: produkten kan förvaras i max 24 timmar i 2°C–8°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

För säker destruktion skall oanvända flaskor spädas med en liten mängd vatten och sedan steriliseras under högt tryck. Alla använda flaskor, sprutor och allt spill etc. skall autoklaveras och alla rester av Xeomin inaktiveras med utspädd natriumhydroxidlösning (0,1 N NaOH).

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr 24543 (SE)

13. BATCHNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Befriad från krav på blindskrift pga sjukvårdsprodukt.

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Xeomin 100 LD₅₀-enheter pulver till injektionsvätska, lösning
Clostridium Botulinum-neurotoxin typ A (150kD), fritt från komplexbildande proteiner
Intramuskulär användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP: MM/ÅÅÅÅ

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

100 LD₅₀-enheter

6. ÖVRIGT

BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Xeomin 100 LD₅₀-enheter, pulver till injektionsvätska, lösning

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

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Xeomin är och vad det används för
2. Innan du använder Xeomin
3. Hur du använder Xeomin
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Xeomin ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD XEOMIN ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Xeomin är ett läkemedel som har en avslappnande effekt på musklerna.

Xeomin används för behandling av följande tillstånd hos vuxna:

- kramp i ögonlocken (blefarospasm)
- vriden hals (spastisk torticollis)

2. INNAN DU ANVÄNDER XEOMIN

Använd inte Xeomin

- om du är allergisk (överkänslig) mot botulinum-neurotoxin typ A eller något av övriga innehållsämnen i Xeomin (se avsnitt 6 ”Övriga upplysningar”).
- om du lider av sjukdomar som påverkar musklerna (t.ex. myastenia gravis eller Eaton Lamberts syndrom).
- om du har en infektion vid injektionsstället.

Var särskilt försiktig med Xeomin

Informera din läkare:

- om du har någon form av blödningsrubbnings
- om du får läkemedel som hindrar att blodet lever sig (antikoagulerande behandling)
- om du lider av uttalad svaghet eller minskad muskelvolym i de muskler där injektionen skall ges
- om du lider av sjukdom som heter amyotrofisk lateralskleros. Den här sjukdomen leder till muskelförtvining.
- om du lider av någon sjukdom som stör samspelet mellan nerver och muskler (perifera neuromuskulära störningar)
- om du har eller har haft sväljsvårigheter

Vid upprepade injektioner av Xeomin så kan effekten av detta läkemedel variera. Möjliga orsaker till en ökad eller minskad effekt är:

- olika beredningssätt hos läkaren
- olika injektionsintervall
- injektionen ges i annan muskel
- marginellt varierande effekt av den aktiva substansen i Xeomin
- frånvaro av effekt/behandlingsvikt under behandlingen

Om du haft en fysiskt inaktiv livsstil under en längre period bör du öka på fysisk aktivitet gradvis efter injektion med Xeomin.

Om sväljsvårigheter, tal- eller andningssvårigheter uppträder, skall du omedelbart söka sjukhusvård eller be dina närstående om hjälp att söka sjukhusvård (se avsnitt 4).

Användning av Xeomin hos barn och ungdomar har ännu inte studerats och rekommenderas därför inte.

Ögonlockskrämp (blefarospasm)

Innan behandling med Xeomin påbörjas informera din läkare om du:

- tidigare opererat ögonen. Läkaren kommer att vidta de nödvändiga säkerhetsåtgärderna.
- löper risk att utveckla en sjukdom som kallas glaukom med trång kammarvinkel. Den här sjukdomen kan orsaka ett ökat tryck i ögat vilket kan leda till en skada på synnerven. Din läkare kan avgöra om du löper någon risk för detta.

Under behandlingen kan små blodutgjutningar uppträda i den mjuka ögonlocksvävnaden. Din läkare kan begränsa detta genom att omgående efter injektion trycka lätt på injektionsstället.

Efter en Xeomin injektion i ögonmusklerna så kan du få en nedsatt blinkning. Detta kan leda till en lång exponering av hornhinnan. Den här exponeringen kan leda till bestående skador i ytskiktet och en inflammation (sårbildning på hornhinnan). Det här kan oftare ske om du lider av sjukdomar i ansiktsnerven.

Vriden hals (Spastisk torticollis)

Efter injektion av Xeomin finns risk att drabbas av lindriga till allvarliga sväljningssvårigheter. Det här kan leda till problem med andningen och du kan löpa en högre risk att inandas främmande substanser eller vätskor. Främmande substanser i dina lungor kan leda till en inflammation eller infektion (lunginflammation). Din läkare kommer att ge dig medicinsk behandling om nödvändigt (t.ex. i form av sondmatning). Sväljsvårigheterna kan kvarstå upp till två till tre veckor efter injektion, men har för en patient rapporterats hålla i sig upp till fem månader.

Användning av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Teoretiskt sett kan effekten av Xeomin ökas av:

- aminoglykosidantibiotika
- läkemedel som påverkar impulsöverföringen från nerv till muskel t.ex. muskelavslappnande medel av tubokurarintyp som försvagar musklerna.

Samtidig användning av Xeomin och aminoglykosider eller spektinomycin kräver därför särskild försiktighet. Detta gäller även för läkemedel som försvagar musklerna. Din läkare kan komma att sänka dosen av det muskelavslappnande läkemedlet eller välja ett sådant läkemedel som har kortare effekt hellre än ett läkemedel med långvarig effekt.

Teoretiskt sett kan effekten av Xeomin minskas av:

- vissa läkemedel mot malaria eller reumatism (4-aminokinoliner).

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Om du är gravid så skall Xeomin inte användas, såvida inte din läkare bestämmer att det är absolut nödvändigt och den potentiella nyttan överväger risken.

Det saknas information om huruvida den aktiva substansen i Xeomin passerar över i bröstmjolk. Användning av Xeomin till ammande kvinnor rekommenderas därför inte.

Körförmåga och användning av maskiner

Beroende på vilken sjukdom du behandlas för kan förmågan att köra bil eller använda maskiner vara nedsatt. Det är möjligt att någon effekt och/eller biverkning av Xeomin också påverkar förmågan att köra bil eller använda maskiner. Du bör undvika att köra bil eller hantera maskiner tills du har återhämtat dig helt.

3. HUR DU ANVÄNDER XEOMIN

Xeomin får endast användas av hälsovårdspersonal med lämpliga kvalifikationer och dokumenterad erfarenhet av användning av botulinumtoxin.

Färdigberedd Xeomin är avsett för injektion i musklerna.

Din läkare anpassar den optimala dosen samt antalet injektionsställen i muskeln som skall behandlas individuellt för dig. Resultatet av den första injektionen av Xeomin utvärderas och kan leda till justering av dosen till dess önskad effekt uppnås.

Berätta för din läkare om du upplever att effekten av Xeomin är för stark eller för svag. Om ingen effekt uppnås bör andra behandlingsalternativ övervägas.

Bildande av antikroppar kan uppkomma efter behandling med beredningar med botulinumtoxin typ A. Antikroppar kan eventuellt minska effekten av läkemedlet.

Ögonlockskramp (blefarospasm)

Vanligen kan den första effekten observeras inom fyra dagar efter injektionen. Effekten av varje behandling varar i allmänhet ca 3–4 månader, men den kan vara betydligt kortare eller längre. Behandlingen kan upprepas vid behov.

Normalt fås ingen ytterligare förbättring om behandlingen sker oftare än var tredje månad.

Vriden hals (spastisk torticollis)

Vanligen kan den första effekten observeras inom sju dagar efter injektionen. Effekten av varje behandling varar ca 3-4 månader, men den kan vara betydligt kortare eller längre tid. Intervallet mellan varje behandling bör vara åtminstone 10 veckor.

Om du använt för stor mängd av Xeomin

Symtom på överdosering

Symtom på överdosering kommer inte direkt efter injektionen. De kan bestå av allmän svaghet, nedhängande ögonlock, dubbelseende, sväljnings- och talsvårigheter eller lunginflammation.

Åtgärder i händelse av överdosering

Om du märker av symtom på överdosering ska du omedelbart söka sjukhusvård eller be dina närstående om hjälp att söka sjukhusvård. Medicinsk övervakning i flera dagar och konstgjord andning kan behövas.

Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Xeomin orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningar kan uppträda på grund av att Xeomin injicerats på fel ställe och tillfälligt förlamat muskelgrupper i närheten. Stora doser kan förlama muskler på avstånd från injektionsstället. Vanligen observeras biverkningar inom den första veckan efter behandlingen och är av övergående art. Biverkningarna kan vara begränsade till området omkring injektionsstället (t.ex. lokal smärta, ömhet eller blödning på injektionsstället).

Om du får svårigheter att svälja, tala eller andas ska du omedelbart akut söka läkarvård eller be dina närstående ta kontakt åt dig.

Liksom med andra läkemedel kan allergiska reaktioner uppstå vid behandling med Xeomin.

En allergisk reaktion kan orsaka något av följande symptom:

- svårigheter att andas
- svullnad av händer, fötter, anklar, ansikte, läppar, mun eller hals

Informera omedelbart din läkare eller uppsöka närmaste sjukhusom du lider av något av dessa symptom.

Följande frekvensangivelser används för att gruppera biverkningar:

<i>Mycket vanlig</i>	Fler än 1 av 10 användare
<i>Vanlig</i>	Färre än 1 av 10, men fler än 1 av 100 användare
<i>Mindre vanlig</i>	Färre än 1 av 100, men fler än 1 av 1,000 användare
<i>Sällsynt</i>	Färre än 1 av 1,000, men fler än 1 av 10,000 användare
<i>Mycket sällsynt</i>	Färre än 1 per 10,000 användare, inkl. enstaka fall

Ögonlockskramp (blefarospasm)

Följande biverkningar har rapporterats vid Xeominbehandling:

Vanlig: hängande ögonlock (ptos), torra ögon

Mindre vanlig: muskelsvaghet, myrkrypningar (parestesi), huvudvärk, inflammation i ögats bindhinna (konjunktivit), muntorrhet, hudutslag, vållad skada

Dessutom är följande biverkningar kända för det jämförande preparat innehållande konventionellt botulinumtoxin typ A-komplex, som använts i kliniska studier med Xeomin. Det är möjligt att dessa biverkningar också kan uppträda vid behandling med Xeomin:

Vanlig: en särskild form av hornhinneinflammation (ytlig punktuell keratit), svårigheter att blunda (lagofthalmi), ögonirritation, ljusskygghet (fotofobi), tårflöde (lakrimation)

Mindre vanlig: ansiktsförflamning, svaghet i ansiktsmuskulerna, hornhinneinflammation (keratit), utåtvridning av ögonlocken (ektropion), dubbelseende (diplopi), inåtvridning av

ögonlocken (entropion), synstörningar, dimsyn, yrsel, hudinflammation (dermatit), trötthet

Sällsynt: svullnad av ögonlocket

Mycket sällsynt: sjukdom i synnerven, oftast associerat med ökat tryck i ögat (glaukom med trång kammarvinkel), sår på hornhinnan

Vriden hals (spasmisk torticollis)

Följande biverkningar har rapporterats vid Xeominbehandling:

Vanlig: svårigheter att svälja (dysfagi), muskelsvaghet, ryggvärk

Mindre vanlig: svårigheter att tala (dysfoni), svaghet (asteni), muskelsmärter (myalgi), huvudvärk, skakningar (tremor), ögonsmärter, diarré, muntorrhet, kräkningar, tjocktarmsinflammation (kolit), hudutslag, hudrodnad (erytem), klåda (pruritus), ökad svettning, smärter i skelettet, inflammation vid injektionsstället, ömhet på injektionsstället

Dessutom är följande biverkningar kända för det jämförande preparat innehållande konventionellt botulinumtoxin typ A-komplex, som använts i kliniska studier med Xeomin. Det är möjligt att dessa biverkningar också kan uppträda vid behandling med Xeomin:

Mycket vanlig: Smärter, lokal svaghetskänsla

Vanlig: allmän svaghetskänsla, influensaliknande symtom, allmän sjukdomskänsla, yrsel, domning, sömnhet, inflammation i näshålornas slemhinnor (rinit), infektion i övre luftvägarna, illamående, muntorrhet, hudsår, stelhet, ökad muskelspänning (hypertoni)

Mindre vanlig: andningssvårigheter (dyspné), dubbelseende (diplopi), hängande ögonlock (ptos), röstförändringar, feber

Behandlingen av vriden hals kan orsaka svårigheter att svälja av varierande svårighetsgrad, vilket kan medföra en risk att andas in främmande föremål och därmed kan kräva läkarvård. Svårighet att svälja kan kvarstå i två till tre veckor efter injektion, men har i ett fall rapporterats hålla i sig upp till fem månader. Svårighet att svälja verkar vara beroende av dosen. Från kliniska studier med botulinumtoxin typ A-komplex rapporterades att svårigheter att svälja uppträder mindre ofta med lägre doser.

Allmänt

Följande tilläggsinformation baserar sig på publikationer om traditionellt använda beredningar av botulinumtoxin typ A-komplex.

Det finns mycket sällsynta rapporter om biverkningar relaterade till spridning av toxin avlägset från injektionsstället (betydande muskelsvaghet, svårigheter att svälja, lunginfektion eller inflammation till följd av inhalation av främmande substanser (aspirationspneumoni)) - i vissa fall med dödlig utgång).

Det finns sällsynta rapporter om biverkningar relaterade till störningar i hjärta/kärl, såsom oregelbunden hjärtrytm (arytmi) och hjärtinfarkt, några med dödlig utgång. Det är oklart om behandlingen med traditionellt använda botulinumtoxin typ A-komplex framkallade dessa dödsfall eller om de berodde på redan existerande hjärt/kärleksjukdom.

Det finns sällsynta rapporter om allvarliga allergiska (anafylaktiska) reaktioner efter injektion med traditionellt använda botulinumtoxin typ A-komplex.

Ett fall av perifer neuropati (nervsjukdom) har rapporterats för en man, som under en period på 11 veckor fått fyra omgångar injektioner av ett traditionellt använt preparat innehållande botulinumtoxin typ A-komplex (för kramper i nacke och rygg och svåra smärter).

En kvinnlig patient utvecklade en nervskada som påverkar armen (brakial plexopati) två dagar efter injektion av ett traditionellt använt preparat innehållande botulinumtoxin typ A-komplex för behandling av vriden hals. Patienten var återställd efter fem månader.

Olika former av hudutslag (erytema multiforme, urtikaria, psoriasisliknande utslag), klåda och allergiska reaktioner har beskrivits i samband med användningen av traditionellt använda preparat innehållande botulinumtoxin typ A-komplex. Eventuellt orsakssamband är dock inte fastlagt.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR XEOMIN SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter ”Utg. dat.” eller ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Öppnad injektionsflaska: Förvaras vid högst 25 °C.

Färdigberedd injektionslösning: Förvaras i kylskåp (2°C –8 °C)

Din läkare kommer att lösa upp och blanda läkemedlet med fysiologiskt koksalt före användning. Den färdigberedda lösningen kan förvaras upp till 24 timmar vid 2°C –8 °C. Emellertid bör produkten användas omedelbart efter beredning.

Din läkare bör inte använda Xeomin om flaskans innehåll har beretts enligt instruktionerna men ser grumligt ut eller innehåller t.ex. flock eller partiklar.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är Clostridium Botulinum-neurotoxin typ A (150 kD), fritt från komplexbildande proteiner.

1 injektionsflaska innehåller 100 LD₅₀-enheter Clostridium Botulinum-neurotoxin typ A (150 kD), fritt från komplexbildande proteiner. En LD₅₀-enhet motsvarar den genomsnittliga halva dödliga dosen (LD₅₀ dosen), då den färdigberedda produkten injiceras i bukhinnan på möss under definierade betingelser. På grund av skillnader i bestämningen av LD₅₀ är dessa enheter specifika för Xeomin och kan inte tillämpas på andra beredningar av botulinumtoxin.

- Övriga innehållsämnen är: humant albumin, sackaros

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Xeomin är ett pulver till injektionsvätska, lösning. Pulvret är vitt. Efter beredning är Xeomin en klar färglös lösning utan partiklar.

Förpackningsstorlekar: 1 (singelförpackning), 2, 3 eller 6 flaskor (multiförpackningar). Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning:

Merz Pharmaceuticals GmbH

Eckenheimer Landstraße 100

60318 Frankfurt/Main
Tyskland

Postbox 11 13 53
60048 Frankfurt/Main
Tyskland

Tel: +49-69/15 03-1
Fax: +49-69/15 03-200

Tillverkare

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
Tyskland
Tel: +49-69/15 03-1
Fax: +49-69/15 03-200

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

Destin Pharma AB
Krokslätts Torg 5
43137 Mölndal
Sverige
Tel: 031 20 23 10
Fax: 031 20 23 19

Denna bipacksedel godkändes senast den

--

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

En minskning eller ökning av dosen Xeomin är möjlig genom att administrera mindre eller större injektionsvolym. Ju mindre injektionsvolym, desto mindre är känslan av tryck och desto mindre spridning av botulinumneurotoxin typ A sker i den injicerade muskeln. Detta är till fördel för att minska inverkan på närliggande muskler, när små muskelgrupper injiceras.

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

Beredning av injektionslösningen och färdigställandet av sprutan bör ske över pappershanddukar med plastad yta för att fånga upp eventuellt spill. En lämplig mängd spädningsvätska (se tabell över spädningen) dras upp i en spruta. Den synliga delen av flaskans gummipropp rengörs med alkohol (70 %) innan nålen sticks in. Spädningsvätskan måste injiceras försiktigt i injektionsflaskan. Injektionsflaskan måste kasseras om dess vakuum inte drar in spädningsvätskan i injektionsflaskan. Färdigberedd Xeomin är en klar färglös lösning utan partiklar.

Följande tabell visar rekommenderad spädning:

Tillsatt spädningsvätska (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion)	Resulterande dos i enheter per 0,1 ml
0,5 ml	20,0 E
1,0 ml	10,0 E

2,0 ml	5,0 E
4,0 ml	2,5 E
8,0 ml	1,25 E

Särskilda anvisningar för destruktion

Injektionsvätska som har lagrats längre tid än 24 timmar, samt överbliven injektionsvätska skall kasseras.

För säker destruktion ska alla oanvända injektionsflaskor spädas med en liten mängd vatten och sedan steriliseras med hjälp av högt tryck (autoklivering). Alla använda injektionsflaskor, sprutor och allt spill etc. skall steriliseras med hjälp av högt tryck (autoklivering) och alla rester av Xeomin inaktiveras med utspädd natriumhydroxidlösning (0,1 N NaOH).