

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xeomin 100 enheter pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 hetteglass inneholder 100 enheter av Clostridium botulinumneurotoksin type A (150 kD), uten komplekserende proteiner*.

* Botulinumneurotoksin type A, renet fra kulturer av Clostridium botulinum (Hall-stamme)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Hvitt pulver

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Xeomin er indisert for symptomatisk behandling av blefarospasme, cervikal dystoni hovedsakelig av rotasjonsart (spastisk torticollis) og spastisitet i øvre lemmer med bøyd håndledd og knyttet hånd, etter slag hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

På grunn av forskjeller i styrkeanalysen kan enhetsdoser for Xeomin ikke brukes om hverandre med de som brukes for andre botulinumtoksinpreparater.

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

Generelt

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

Rekonstituert Xeomin er beregnet til intramuskulær injeksjon.

Optimal dosering og antall injeksjonssteder i den behandlede muskelen bør bestemmes av legen på individuell basis for hver enkel pasient. Det bør gjøres dosetitrering.

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

Blefarospasme

Dosering

Anbefalt startdose er 1,25 til 2,5 enheter per injeksjonssted. Startdosen bør ikke overstige 25 enheter per øye. Totaldosen bør ikke overstige 100 enheter hver 12. uke. Behandlingsintervaller bør fastsettes ut fra den enkelte pasients aktuelle kliniske behov.

Median tid til effekten merkes første gang er innen fire dager etter injeksjon. Effekten av en Xeomin-behandling varer vanligvis i ca 3-4 måneder, men den kan vare betydelig lenger eller kortere. Behandlingen kan gjentas ved behov.

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

Administrasjonsmåte

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

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

Spastisk torticollis

Dosering

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

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

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

Administrasjonsmåte

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

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

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

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

Spastisitet i øvre lemmer etter slag

Dosering

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

Anbefalte startdoser:

| Klinisk mønster | Enheter |
|---------------------------------------|----------------|
| <i>Muskel</i> | |
| Bøyd håndledd | |
| <i>Flexor carpi radialis</i> | 50 |
| <i>Flexor carpi ulnaris</i> | 40 |
| Knyttet hånd | |
| <i>Flexor digitorum superficialis</i> | 40 |
| <i>Flexor digitorum profundus</i> | 40 |
| Bøyd albue | |
| <i>Brachioradialis</i> | 60 |
| <i>Biceps</i> | 80 |
| <i>Brachialis</i> | 50 |
| Vridd underarm | |
| <i>Pronator quadratus</i> | 25 |
| <i>Pronator teres</i> | 40 |
| Tommel i håndflate | |
| <i>Flexor pollicis longus</i> | 20 |
| <i>Adductor pollicis</i> | 10 |
| <i>Flexor pollicis brevis/</i> | 10 |
| <i>Opponens pollicis</i> | |

I den kliniske hovedstudien var laveste og høyeste totaldose henholdvis 170 enheter og 400 enheter per behandlingsrunde.

Anbefalte doser ved gjentatt behandling:

| Klinisk mønster | Enheter (område) | Antall injeksjonssteder per muskel |
|---------------------------------------|-------------------------|---|
| <i>Muskel</i> | | |
| Bøyd håndledd | | |
| <i>Flexor carpi radialis</i> | 25-100 | 1-2 |
| <i>Flexor carpi ulnaris</i> | 20-100 | 1-2 |
| Knyttet hånd | | |
| <i>Flexor digitorum superficialis</i> | 40-100 | 2 |
| <i>Flexor digitorum profundus</i> | 40-100 | 2 |
| Bøyd albue | | |
| <i>Brachioradialis</i> | 25-100 | 1-3 |
| <i>Biceps</i> | 75-200 | 1-4 |
| <i>Brachialis</i> | 25-100 | 1-2 |
| Vridd underarm | | |
| <i>Pronator quadratus</i> | 10-50 | 1 |
| <i>Pronator teres</i> | 25-75 | 1-2 |
| Tommel i håndflate | | |
| <i>Flexor pollicis longus</i> | 10-50 | 1 |
| <i>Adductor pollicis</i> | 5-30 | 1 |
| <i>Flexor pollicis brevis/</i> | 5-30 | 1 |
| <i>Opponens pollicis</i> | | |

Anbefalt maksimal totaldose er inntil 400 enheter per behandlingsrunde.

Pasientene rapporterte at effekt første gang inntraff 4 dager etter behandling. Maksimal effekt, i form av bedring av muskeltonus, ble registrert innen 4 uker. Behandlingseffekten varte vanligvis i 12 uker. Gjentatt behandling bør vanligvis ikke gis hyppigere enn hver 12. uke.

Administrasjonsmåte

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

Ved eventuelle vansker med å isolere de enkelte musklene, bør injeksjoner foretas ved hjelp av elektromyografi. Ulike injeksjonssteder kan bidra til at Xeomin får jevnere kontakt med muskelens innervasjonsområder og er spesielt nyttig ved injeksjon i større muskler.

Alle indikasjoner

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

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

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Xeomin hos barn i alderen 0-17 år har enda ikke blitt fastslått. Xeomin er derfor ikke anbefalt i den pediatriske populasjonen inntil ytterligere data foreligger.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

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

Det skal utvises spesiell forsiktighet for å sikre at Xeomin ikke injiseres i en blodåre. Ved behandling av cervikal dystoni og spastisitet etter slag skal Xeomin injiseres forsiktig ved injeksjon på steder i nærheten av følsomme strukturer som halspulsåren, lungespissene og spiserøret.

Xeomin bør brukes med forsiktighet:

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

Anbefalt enkeltdose av Xeomin bør ikke overskrides.

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

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

Lokal og utstrakt spredning av toksineffekt

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

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

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

Underliggende neuromuskulære sykdommer

Pasienter som behandles med terapeutiske doser kan oppleve betydelig muskelsvakhet. Pasienter med neuromuskulære sykdommer kan ha økt risiko for betydelig muskelsvakhet.

Botulinumtoksinpreparater bør brukes under spesialistveiledning hos denne pasientgruppen og bør kun brukes hvis nytten av behandlingen vurderes å oppveie for risikoen. Pasienter med dysfagi og aspirasjon i anamnesen bør behandles med ekstrem forsiktighet.

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

Xeomin bør brukes med forsiktighet:

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

Overfølsomhetsreaksjoner

Overfølsomhetsreaksjoner er rapportert med botulinumneurotoksinpreparater. Ved alvorlige (f.eks. anafylaktiske reaksjoner) og/eller umiddelbare overfølsomhetsreaksjoner skal relevant medisinsk behandling startes.

Antistoffdannelse

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

Indikasjoner

Blefarospasme

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

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

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

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

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

Spastisk torticollis

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

Spastisitet i øvre lemmer etter slag

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

Teoretisk kan effekten av botulinumneurotoksin forsterkes av aminoglykosidantibiotika eller andre legemidler som påvirker neuromuskulær overføring, f. eks. muskelrelakserende midler av tubokurarintypen.

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

4-Aminokinoliner kan redusere effekten av Xeomin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av botulinumneurotoksin type A hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent.

Xeomin skal derfor ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig og den mulige nytten berettiger risikoen.

Amming

Det er ukjent om botulinumneurotoksin type A blir skilt ut i morsmelk. Xeomin skal derfor ikke brukes under amming.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

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

Bivirkninger uavhengig av indikasjon

Administrasjonsrelaterte bivirkninger

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

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

Bivirkninger av substansgruppen botulinumtoksin type A

Lokal muskelsvakhet er én forventet farmakologisk effekt av botulinumtoksin.

Toksinspredning

Bivirkninger relatert til spredning av toksin fra injeksjonsstedet har vært rapportert svært sjelden (betydelig muskelsvakhet, dysfagi og aspirasjonspneumoni med fatal utgang i noen tilfeller) (se pkt. 4.4).

Overfølsomhetsreaksjoner

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

Indikasjonsavhengige bivirkninger

Spastisk torticollis

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

Bivirkninger basert på klinisk erfaring

Nedenfor finnes opplysninger om frekvensen av bivirkninger for de enkelte indikasjonene, basert på klinisk erfaring. Frekvensgruppene er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Blefarospasme

Det er rapportert følgende bivirkninger med Xeomin:

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: hodepine, ansiktslammelse

Øyesykdommer

Svært vanlige: øyelokksptose, tørre øyne
Vanlige: tåkesyn, nedsatt syn, diplopi, økt tåreproduksjon

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: munntørrhet, dysfagi

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: utslett

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: smerter på injeksjonsstedet, fatigue

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: muskelsvakhet

Spastisk torticollis

Det er rapportert følgende bivirkninger med Xeomin:

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: hodepine, presynkope, svimmelhet

Mindre vanlige: taleforstyrrelser

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: dysfoni, dyspné

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: dysfagi

Vanlige: munntørrhet, kvalme

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: hyperhidrose

Mindre vanlige: utslett

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: nakkesmerter, muskelsvakhet, myalgi, muskelspasmer, stivhet i muskler og skjelett

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: smerter på injeksjonsstedet, asteni

Infeksiøse og parasittære sykdommer:

Vanlige: øvre luftveisinfeksjon

Spastisitet i øvre lemmer etter slag

Det er rapportert følgende bivirkninger med Xeomin:

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: hodepine, dysestesi, hypoestesi

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: dysfagi

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: muskelsvakhet, smerter i ekstremiteter

Mindre vanlige: myalgi

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: varmfølelse, smerter på injeksjonsstedet
Mindre vanlige: asteni

Noen av disse bivirkningene kan være sykdomsrelaterte.

Erfaring etter markedsføring

Influensaliknende symptomer og overfølsomhetsreaksjoner, som hevelse, ødem (også utenom injeksjonsstedet), erytem, pruritus, utslett (lokalt og generalisert) og åndenød, er rapportert.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

Field Cod

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering

Økte doser av botulinumneurotoksin type A kan gi uttalt neuromuskulær lammelse langt unna injeksjonsstedet med ulike symptomer. Symptomer kan omfatte generell svakhet, ptose, diplopi, pustevansker, talevansker, lammelse i åndedrettsmuskler eller svelgevansker som kan gi aspirasjonspneumoni.

Tiltak ved overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Botulinumneurotoksin type A blokkerer kolinerg overføring ved den neuromuskulære koblingen ved hemming av acetylkolinfrisetting. Nerveterminalene i den neuromuskulære koblingen vil ikke lenger respondere på nerveimpulser, og utskillelse av neurotransmitteren ved motoriske endeplater hindres (kjemisk denervering). Impulsoverføringen gjenoprettes ved dannelse av nye nerveterminaler og gjenopprettet kobling med motoriske endeplater.

Virkningsmekanisme

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

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

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

Resultater fra kliniske studier

Det ble vist tilsvarende (non-inferiority) effekt av Xeomin og et sammenligningspreparat inneholdende det konvensjonelle botulinumtoksin type A-komplekset onabotulinumtoxinA (900 kD) i to likeverdighets fase 3-studier med enkeltdoser, én med pasienter med blepfrospasme (studie MRZ 60201-0003, n=300) og én med pasienter med cervikal dystoni (studie MRZ 60201-0013, n=463). Studieresultatene indikerer også at Xeomin og dette sammenligningspreparatet har tilsvarende effekt- og sikkerhetsprofil hos pasienter med blefarospasme eller cervikal dystoni ved bruk i doseforholdet 1:1 (se pkt. 4.2).

Blefarospasme

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

Pasienter ble randomisert (2:1) til å få en enkel administrasjon av Xeomin (n=75) eller placebo (n=34) i en dose tilsvarende (+/- 10 %) som ved de to siste injeksjonsrundene med onabotulinumtoxinA før studiestart. Høyeste tillatte dose i denne studien var 50 enheter per øye, og gjennomsnittlig Xeomin-dose var 32 enheter per øye.

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

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

Spastisk torticollis

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

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

Pasientene kunne fortsette i forlengelsesperioden ved behov for en ny injeksjon. Pasientene fikk inntil fem injeksjoner med 120 enheter eller 240 enheter Xeomin med et minste intervall mellom to injeksjoner på minst seks uker (48-69 ukers total studievarighet). Gjennom hele studien var median injeksjonsintervall hos forsøkspersoner behandlet med NT 201 mellom 10,00 (1. intervall) og 13,14 uker (3. og 6. intervall).

Spastisitet i øvre lemmer etter slag

I hovedstudien (dobbelblindet, placebokontrollert, multisenter) med pasienter med spastisitet i øvre lemmer etter slag, ble 148 pasienter randomisert til å få Xeomin (n=73) eller placebo (n=75) i samsvar med doseanbefalingene for innledende behandling i preparatomtalens pkt. 4.2. Kumulativ dose etter inntil 6 gjentatte behandlinger i en klinisk studie var gjennomsnittlig 1333 enheter (maksimalt 2395 enheter) over en periode på inntil 89 uker.

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

Fastdosestudien var ikke designet for å skille mellom kvinner og menn, men i en post-hoc-analyse var responsgraden høyere hos kvinner (89,3 %) enn hos menn (55,6 %), og forskjellen var kun statistisk signifikant for kvinner. Hos menn var imidlertid responsgraden på Ashworth-skalaen etter 4 uker konsekvent høyere for alle muskelgrupper behandlet med Xeomin sammenlignet med placebo.

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

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Xeomin i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av dystoni og hos spedbarn og småbarn i alderen 0-24 måneder ved behandling av muskelspastisitet (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Virkestoffets generelle egenskaper

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

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

Som mange andre proteiner er botulinumneurotoksin type A vist å gjennomgå retrograd aksonal transport etter intramuskulær injeksjon. Retrograd transsynaptisk passasje av aktivt botulinumneurotoksin type A inn i sentralnervesystemet er imidlertid ikke påvist.

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

Distribusjon av virkestoffet hos pasienter

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

Ingen studier av gentoksikasjon eller karsinogenitet er utført med Xeomin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Humant albumin
Sukrose

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass:

4 år

Rekonstituert oppløsning:

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i 24 timer ved 2 °C til 8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet brukes omgående. Dersom det ikke brukes omgående er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk, vanligvis ikke lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, hvis ikke rekonstituering er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Uåpnet hetteglass: Oppbevares ved høyst 25 °C.

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

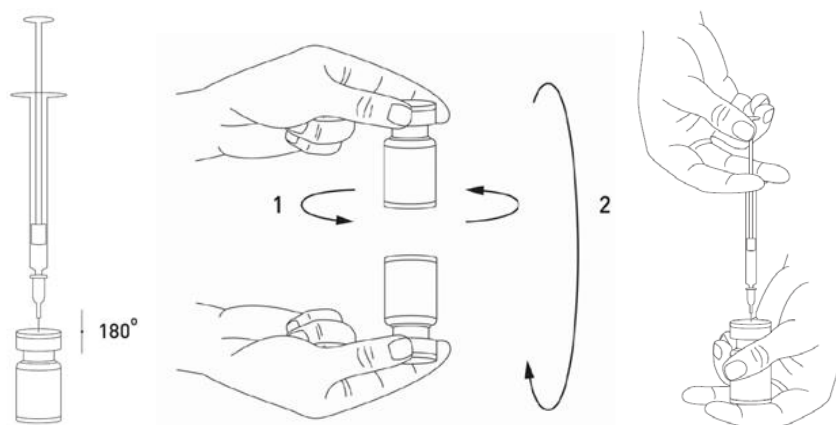
Pakningsstørrelser på 1, 2, 3, 4 eller 6 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

Det er god praksis å rekonstituere hetteglassets innhold og tilberede sprøyten over plastbelagte papirhåndklær for å fange opp søl. Nødvendig mengde væske (se fortynningstabell) trekkes opp i en sprøyte. Etter vertikal innføring av nålen gjennom gummiproppen, injiseres væsken forsiktig i hetteglasset for å unngå skumdannelse. En 20-27 G kort skrå nål anbefales til rekonstituering. Hetteglasset kastes hvis vakuemet ikke trekker væsken inn i hetteglasset. Fjern sprøyten fra hetteglasset og bland Xeomin med væsken ved å svinge og snu hetteglasset forsiktig, ikke riste det kraftig. Ved behov bør nålen brukt til rekonstituering bli værende i hetteglasset og nødvendig mengde oppløsning trekkes opp med en ny steril sprøyte egnet for injeksjon.



Rekonstituert Xeomin er en klar, fargeløs oppløsning uten partikler.

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

Mulige fortynninger er gitt i følgende tabell:

| Tilsatt væske (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning) | Resulterende dose 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 |

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

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

Ubrukte hetteglass, rester av rekonstituert oppløsning i hetteglasset og/eller sprøyter bør autoklaveres. Alternativt kan rester av Xeomin inaktiveres ved å tilsette én av følgende oppløsninger: 70 % etanol, 50 % isopropanol, 0,1 % SDS (anionisk vaskemiddel), fortynnet natriumhydroksidoppløsning (0,1 N NaOH) eller fortynnet natriumhypoklorittoppløsning (minst 0,1 % NaOCl).

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

Anbefalinger ved eventuelle uhell ved håndtering av botulinumtoksin

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

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
Tyskland

Postboks 11 13 53
60048 Frankfurt/Main
Tyskland

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

06-4456

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

12.11.2007 / 31.05.2015

10. OPPDATERINGSDATO

20.06.2016