

30. juni 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Xeomin, pulver til injektionsvæske, opløsning 50 enheder**

1. **D.SP.NR.**

 24755

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

 Xeomin

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

*Xeomin 50 enheder pulver til injektionsvæske, opløsning*

1 hætteglas indeholder 50 enheder Clostridium botulinum type A-neurotoksin (150 kD) uden kompleksdannende proteiner\*

***\**** Clostridium botulinum type A-neurotoksin, oprenset af kulturer af Clostridium botulinum (Hall-stammen)

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektionsvæske, opløsning

Hvidt pulver

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	1. **Terapeutiske indikationer**

Xeomin er indiceret til voksne til symptombehandling af:

* blefarospasme og hemifaciale spasmer,
* cervikal dystoni, specielt i form af en rotation (spastisk torticollis),
* spasticitet i overekstremitet
* kronisk hypersalivation forårsaget af neurologisk sygdom.

Xeomin er indiceret til børn og unge i alderen 2-17 år, der vejer ≥ 12 kg, til symptombehandling af:

* kronisk hypersalivation forårsaget af neurologiske sygdomme/udviklingsforstyrrelser.
	1. **Dosering og administration**

**På grund af forskelle i styrkebestemmelsen kan de anbefalede antal enheder af Xeomin ikke erstattes med enheder af andre præparater med botulinum** **type A‑toksin.**

Nærmere oplysninger om kliniske studier med Xeomin sammenlignet med konventionelt botulinum type A-toksinkompleks (900 kD) – se pkt. 5.1.

Xeomin må kun anvendes af læger med specialviden og den nødvendige erfaring i administration af botulinumtype A**‑**toksin.

Den optimale dosis, hyppighed og antallet af injektionssteder fastsættes af lægen til den enkelte patient. Dosis skal titreres.

*De anbefalede enkeltdoser af Xeomin bør ikke overskrides.*

Dosering

*Blefarospasme og hemifaciale spasmer*

Den anbefalede initialdosis er 1,25 til 2,5 enheder pr. injektionssted. Initialdosen må ikke overstige 25 enheder pr. øje. Den totale administrerede dosis må ikke overstige 50 enheder pr. øje pr. behandlingsforløb. Behandlingen bør generelt ikke gives hyppigere end hver 12. uge. Behandlingsintervaller fastsættes ud fra den enkelte patients aktuelle kliniske behov.

Den mediane tid til første virkning indtræffer fire dage efter injektion. Generelt holder virkningen af en behandling med Xeomin i ca. 3-5 måneder, men den kan dog holde signifikant længere eller kortere.

Ved gentagne behandlingsforløb kan dosis øges op til det dobbelte, hvis respons på den indledende behandling anses for utilstrækkelig. Injektion af mere end 5,0 enheder pr. injektionssted synes imidlertid ikke at indebære yderligere fordele.

Patienter med hemifaciale spasmer skal behandles som ved ensidig blefarospasme.

*Spasmodisk torticollis*

Ved behandlingen af spasmodisk torticollis skal doseringen af Xeomin tilpasses den enkelte patient ud fra patientens hoved- og nakkestilling, smertens eventuelle placering, muskel­hypertrofi, legemsvægt og respons på injektionen.

Der må ikke injiceres mere end 200 enheder i det første behandlingsforløb med justeringer i de efterfølgende forløb afhængigt af respons. Der bør højst gives 300 enheder under en enkelt behandling. Der må ikke administreres mere end 50 enheder på hvert injektionssted.

Den mediane første virkning indtræffer i løbet af syv dage efter injektion. Generelt holder virkningen af en behandling med Xeomin i ca. 3‑4 måneder, men den kan dog holde signifikant længere eller kortere. Behandlingsintervaller på mindre end 10 uger kan ikke anbefales. Behandlings­intervaller fastsættes ud fra den enkelte patients kliniske behov.

***Spasticitet af overekstremitet***

Den nøjagtige dosis og antallet af injektionssteder skal tilpasses den enkelte patient ud fra størrelse, antal og placering af de implicerede muskler, sværhedsgraden af spasticitet og forekomst af lokal muskelsvækkelse.

*Anbefalede behandlingsdoser pr. muskel:*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Klinisk billede** *Muskel* | **Enheder (interval)** | **Antal injektions­­steder/muskel** |
| **Bøjet håndled** |  |  |
|  *Flexor carpi radialis* | 25-100 | 1-2 |
|  *Flexor carpi ulnaris* | 20-100 | 1-2 |
| **Knyttet hånd** |  |  |
|  *Flexor digitorum superficialis* | 25-100 | 2 |
|  *Flexor digitorum profundus* | 25-100 | 2 |
| **Bøjet albue** |  |  |
|  *Brachioradialis* | 25-100 | 1-3 |
|  *Biceps* | 50-200 | 1-4 |
|  *Brachialis* | 25-100 | 1-2 |
| **Indadroteret underarm** |  |  |
|  *Pronator quadratus* | 10-50 | 1 |
|  *Pronator teres* | 25-75 | 1-2 |
| **Tommelfinger i håndflade** |  |  |
|  *Flexor pollicis longus* | 10-50 | 1 |
|  *Adductor pollicis* | 5-30 | 1 |
|  *Flexor pollicis brevis/Opponens pollicis* | 5-30 | 1 |
| **Indadroteret/udstrakt/adduceret skulder** |  |  |
|  *Deltoideus, pars clavicularis* | 20-150 | 1-3 |
|  *Latissimus dorsi* | 25-150 | 1-4 |
|  *Pectoralis major* | 20-200 | 1-6 |
|  *Subscapularis* | 15-100 | 1-4 |
|  *Teres major* | 20-100 | 1-2 |

Den maksimale totaldosis til behandling af spasticitet af overekstremitet bør ikke overstige 500 enheder pr. behandlingsforløb, og der bør højst administreres 250 enheder i skuldermusklerne.

Patienter rapporterede begyndende virkning 4 dage efter behandlingen. Den maksimale virkning i form af forbedret muskeltonus registreredes i løbet af 4 uger. Generelt holdt virkningen i 12 uger men kan imidlertid holde betydeligt længere eller kortere tid. Behandlingen bør generelt ikke gives hyppigere end hver 12. uge. Behandlingsintervaller fastsættes ud fra den enkelte patients aktuelle kliniske behov.

*Kronisk hypersalivation (voksne)*

Der bør anvendes en rekonstitueret opløsning med en koncentration på 5 enheder/0,1 ml.

Xeomin injiceres i glandula parotidea og glandula submandibularis på begge sider (i alt fire injektioner pr. behandling). Dosis opdeles i forholdet 3:2 mellem glandula parotidea og glandula submandibularis som følger:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Kirtel | Enheder | Mængde |
| Glandula parotidea | 30 per side | 0,6 ml per injektion |
| Glandula submandibularis | 20 per side | 0,4 ml per injektion |

Injektionsstedet skal være tæt på midten af kirtlen.

Den anbefalede dosis pr. behandling er 100 enheder. Denne maksimale dosis bør ikke overskrides.

Behandlingsintervaller fastsættes ud fra den enkelte patients aktuelle kliniske behov.

Behandlingen bør ikke gives hyppigere end hver 16. uge.

*Kronisk hypersalivation (børn/unge)*

Der bør anvendes en rekonstitueret opløsning med en koncentration på 2,5 enheder/0,1 ml.

Xeomin injiceres i glandula parotidea og glandula submandibularis på begge sider (i alt fire injektioner pr. behandling). Den vægtjusterede dosis opdeles i forholdet 3:2 mellem glandula parotidea og glandula submandibularis som vist i nedenstående tabel.

Der kan ikke gives dosisanbefalinger til børn, der vejer mindre end 12 kg.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Kropsvægt** | **Glandula parotidea,hver side** | **Glandula submandibularis,hver side** | **Total dosis, begge kirtler, hver side** |
| **Dosis pr. kirtel** | **Volumen pr. injektion** | **Dosis pr. kirtel** | **Volumen pr. injektion** |
| [kg] | [Enheder] | [ml] | [Enheder] | [ml] | [Enheder] |
| ≥ 12 og < 15 | 6 | 0,24 | 4 | 0,16 | 20 |
| ≥ 15 og < 19 | 9 | 0,36 | 6 | 0,24 | 30 |
| ≥ 19 og < 23 | 12 | 0,48 | 8 | 0,32 | 40 |
| ≥ 23 og < 27 | 15 | 0,60 | 10 | 0,40 | 50 |
| ≥ 27 og < 30 | 18 | 0,72 | 12 | 0,48 | 60 |
| ≥ 30 | 22,5 | 0,90 | 15 | 0,60 | 75 |

Injektionsstedet skal være tæt på midten af kirtlen.

Behandlingsintervaller fastsættes ud fra den enkelte patients aktuelle kliniske behov.

Behandlingen bør ikke gives hyppigere end hver 16. uge.

*Alle indikationer*

Hvis der ikke opnås behandlingseffekt i løbet af en måned efter den initiale injektion, bør der tages følgende skridt:

* klinisk verifikation af neurotoksinets virkning på den injicerede muskel: f.eks. en elektromyografisk undersøgelse på en specialafdeling
* analyse af årsagerne til manglende respons, f.eks. dårlig isolation af de muskler, der skal injiceres, for lav dosis, dårlig injektionsteknik, fikseret kontraktur, for svag antagonist, eventuel udvikling af antistoffer
* revurdering af behandlingen med botulinum type A-neurotoksin som en adækvat behandling
* hvis der ikke er forekommet bivirkninger under den initiale behandling, kan der udføres yderligere et behandlingsforløb under følgende betingelser: 1) dosisjustering under hensyntagen til analyse af det seneste behandlingssvigt, 2) lokalisering af de pågældende muskler med teknikker som f.eks. elektromyografisk vejledning, 3) det anbefalede mindste interval mellem initial og gentaget behandling overholdes

*Pædiatrisk population*

Xeomins sikkerhed og virkning til andre indikationer end den indikation, der er beskrevet til den pædiatriske population i pkt. 4.1, er ikke klarlagt. Der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering til andre indikationer end kronisk hypersalivation hos børn og unge i alderen 2-17 år, der vejer ≥ 12 kg.

De tilgængelige kliniske pædiatriske data er beskrevet i pkt. 5.1.

Administration

*Alle indikationer*

Vedrørende vejledning i rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6. Efter rekonstitution må Xeomin kun anvendes til et enkelt injektionsforløb og kun til én patient.

Xeomin er beregnet til intramuskulær og intraglandulær (intraoralespytkirtler) anvendelse.

*Blefarospasme og hemifaciale spasmer*

Efter rekonstitution injiceres Xeomin-opløsningen intramuskulært ved hjælp af en egnet, steril kanyle (f.eks. 27-30 gauge / 0,30-0,40 mm i diameter/12,5 mm lang). Elektromyografisk vejledning er ikke nødvendig. Det anbefalede injektionsvolumen er ca. 0,05 til 0,1 ml.

Xeomin injiceres i den mediale og laterale m. orbicularis oculi i det øvre øjenlåg og i den laterale m. orbicularis oculi i det nedre øjenlåg. Endvidere kan injektionen gives i øjenbrynet, den laterale m. orbicularis og i overansigtet, hvis spasmer i disse regioner påvirker synet.

I tilfælde af ensidig blefarospasme skal injektionerne begrænses til det pågældende øje.

Patienter med hemifaciale spasmer skal behandles som ved ensidig blefarospasme.

Der foreligger ingen erfaring fra kliniske studier med Xeomin vedr. injektion i underansigt.

Muskler i underansigtet bør ikke behandles på grund af udtalt risiko for lokal muskelsvækkelse, hvilket er rapporteret i litteraturen efter injektion med botulinumtoksin i underansigt hos patienter med hemifaciale spasmer.

*Spasmodisk torticollis*

En egnet steril kanyle (f.eks. 25-30 gauge / 0,30-0,50 mm i diameter/37 mm lang) anvendes til injektioner i overfladiske muskler, og f.eks. en 22 gauge / 0,70 mm i diameter/75 mm lang kanyle kan anvendes til injektioner i dybere muskulatur. Det anbefalede injektionsvolumen er ca. 0,1 til 0,5 ml pr. injektionssted.

Ved behandling af spasmodisk torticollis injiceres Xeomin i m. sternocleidomastoideus, m. levator scapulae, m. scalenus, m. splenius capitis og/eller m. trapezius. Denne liste er ikke udtømmende, da enhver muskel, der medvirker til at kontrollere hovedets stilling, kan være involveret og derfor kræve behandling. Hvis der opstår vanskeligheder med at isolere de enkelte muskler, bør injektionerne udføres ved hjælp af teknikker som f.eks. elektromyografisk vejledning eller ultralyd. Ved valg af en passende dosis skal der tages højde for muskelmassen og graden af hypertrofi eller atrofi.

Ved at anvende flere injektionssteder opnås en mere ensartet udbredelse af Xeomin i de innerverede områder af den dystoniske muskel, hvilket især er en fordel i større muskler. Det optimale antal injektionssteder afhænger af størrelsen på den muskel, der skal kemisk denerveres.

Musculus sternocleidomastoideus bør ikke injiceres bilateralt, da der er en øget risiko for bivirkninger (især dysfagi), når bilaterale injektioner eller doser over 100 E indgives i denne muskel.

*Spasticitet af overekstremitet*

Rekonstitueret Xeomin injiceres ved hjælp af en egnet, steril kanyle (f.eks. 26 gauge / 0,45 mm i diameter / 37 mm lang for overfladiske muskler og en længere kanyle, f.eks. 22 gauge / 0,7 mm i diameter / 75 mm lang, for dybere muskulatur).

Lokalisering af de pågældende muskler ved hjælp af elektromyografisk vejledning eller ultralyd anbefales, hvis isolering af de enkelte muskler viser sig at være vanskeligt. Ved at anvende flere injektionssteder kan der opnås en mere ensartet kontakt mellem Xeomin og musklens innerverede områder, hvilket især er en fordel ved injektion i større muskler.

*Kronisk hypersalivation (voksne/børn/unge)*

Efter rekonstitution injiceres Xeomin-opløsningen intraglandulært ved hjælp af en egnet, steril kanyle (f.eks. 27-30 gauge/0,30-0,40 mm i diameter/12,5 mm lang).

Hos voksne er lokalisering af de pågældende kirtler ved hjælp af anatomiske landemærker eller ultralyd begge mulige. Den ultralydsguidede metode bør dog foretrækkes, da det kan medføre et bedre terapeutisk resultat (se pkt. 5.1).

Ved behandling af børn og unge bør der anvendes en ultralydsguidet metode. Efter en grundig vurdering af benefit/risk-forholdet og ifølge lokal praksis kan der anvendes lokalanæstesi (f.eks. lokalbedøvende creme), sedation eller anæstesi kombineret med sedation hos børn og unge før injektion.

* 1. **Kontraindikationer**
	+ Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt.6.1.
	+ Generaliserede forstyrrelser i muskelaktivitet (f.eks. myasthenia gravis, Lambert-Eatons syndrom).
	+ Infektion eller inflammation på det foreslåede injektionssted.
	1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Generelt

Før administration af Xeomin skal lægen gøre sig bekendt med patientens anatomi og eventuelle ændringer af anatomien grundet tidligere kirurgiske indgreb.

Det er vigtigt at sørge for, at Xeomin ikke injiceres i et blodkar.

Xeomin bør anvendes med forsigtighed:

* hvis patienten har en blødningsforstyrrelse uanset art
* til patienter, der er i AK-behandling eller får andre stoffer, der kunne have en koagulationshæmmende effekt.

Den kliniske virkning af botulinum type A-neurotoksin vil måske blive øget eller reduceret ved gentagne injektioner. Mulige årsager til forandringer i den klinisk virkning kan være forskellige rekonstitutionsmetoder, de valgte intervaller mellem injektioner, injektionsstedet og marginale forskelle mellem toksinets virkning, der skyldes den anvendte biologiske testprocedure eller sekundært manglende respons.

Lokal og fjernspredning af toksinets effekt

Bivirkninger kan opstå på grund af fejlplacerede injektioner af botulinum type A-neurotoksin, der midlertidigt paralyserer nærliggende muskelgrupper. Store doser kan lamme muskler fjernt fra injektionsstedet.

Der er indberettet bivirkninger, som kunne være forbundet med spredning af botulinum type A-toksin til steder, fjernt fra injektionsstedet (se pkt. 4.8). Nogle af disse bivirkninger kan være livstruende, og der er indberettet dødsfald, som i visse tilfælde var forbundet med dysfagi, pneumoni og/eller signifikant svækkelse.

Patienter, der behandles med terapeutiske doser, kan opleve voldsom muskelsvaghed.

Patienter eller deres omsorgspersoner bør rådgives om, at de omgående skal søge lægehjælp, hvis der opstår synke-, tale- eller vejrtrækningsbesvær.

Der er også indberettet dysfagi efter injektion andre steder end i halsmuskulaturen.

Eksisterende neuromuskulære sygdomme

Patienter med neuromuskulære lidelser kan have en øget risiko for voldsom muskelsvaghed, især hvis de behandles intramuskulært. Hos disse patienter bør botulinum type A-toksinproduktet anvendes under tilsyn af en speciallæge, og det må kun anvendes, hvis fordelene ved behandlingen anses for at overstige risikoen.

Patienter med dysfagi og aspiration i anamnesen bør behandles med ekstrem forsigtighed. Der bør udvises ekstrem forsigtighed ved behandling af cervikal dystoni hos disse patienter.

Xeomin bør anvendes med forsigtighed:

* hos patienter, der lider af amyotrofisk lateralsklerose
* hos patienter med andre sygdomme, der resulterer i perifer neuromuskulær dysfunktion
* i målmuskler, der udviser udtalt svaghed eller atrofi

Overfølsomhedsreaktioner

Der er indberettet overfølsomhedsreaktioner i forbindelse med præparater med botulinum type A-neurotoksin. I alvorlige tilfælde (f.eks. anafylaktiske reaktioner) og/eller ved akutte overfølsomhedsreaktioner skal der gives passende medicinsk behandling.

Dannelse af antistoffer

Alt for hyppige doser kan øge risikoen for dannelse af antistoffer, hvilket kan føre til behandlingssvigt (se pkt.  4.2).

Potentialet for dannelse af antistoffer kan minimeres ved at injicere den laveste virksomme dosis med de længste klinisk indicerede intervaller mellem injektionerne.

Pædiatrisk population

Der foreligger spontane rapporter om mulig fjernspredning af toksinet med hyppigheden meget sjælden for andre præparater med botulinum type A‑toksin hos børn med comorbiditet, hovedsageligt børn med cerebral parese. Generelt oversteg doserne anvendt i disse tilfælde rekommandationerne for disse lægemidler.

Der foreligger sjældne spontane rapporter om dødsfald, der i visse tilfælde er sat i forbindelse med aspirationspneumoni, hos børn med svær cerebral parese også efter ikke godkendt behandling med botulinumtoksin (f.eks. i nakkeområdet). Risikoen anses for værende særlig høj hos pædiatriske patienter med underliggende dårlig helbredstilstand eller hos patienter, som har en væsentligt neurologisk svækkelse eller dysfagi, eller som for nylig har haft aspirationspneumoni eller lungesygdom.

Indikationsspecifikke advarsler

*Blefarospasme og hemifaciale spasmer*

For at reducere forekomsten af ptose må injektionerne helst ikke gives nær m. levator palpebrae superioris. Der kan udvikles diplopi som følge af diffusion af botulinum type A-neurotoksin ind i m. obliquus inferior bulbi. Ved at undgå mediale injektioner i det nedre øjenlåg kan bivirkningen reduceres.

På grund af den antikolinerge virkning af botulinum type A-neurotoksin bør Xeomin anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for at udvikle vinkelblokglaukom.

For at forebygge ektropion bør injektioner ikke gives i området ved det nedre øjenlåg, og omhyggelig behandling af enhver epiteldefekt er nødvendig. Dette kan kræve beskyttende dråber, salver, bløde bandage-kontaktlinser eller tillukning af øjet med klap eller lignende tiltag.

Reduceret blinken efter injektion af Xeomin i m. orbicularis kan føre til eksposition af cornea, vedvarende epiteldefekter og cornea-ulceration, især hos patienter med lidelser i kranienerver (ansigtsnerven). Patienter, der tidligere har fået øjenoperationer, skal testes omhyggeligt for følsomhed i cornea.

Ekkymose opstår let i øjenlågets bløde væv. Risikoen kan mindskes ved øjeblikkeligt at påføre et let tryk.

*Spasmodisk torticollis*

Xeomin bør injiceres med stor forsigtighed, når injektionen udføres tæt på følsomme strukturer såsom halspulsåre, lungespidser og spiserør.

Patienter, der tidligere har været ubevægelige eller inaktive, skal mindes om, at genoptræning skal ske gradvist efter injektion af Xeomin.

Patienterne bør oplyses om, at injektioner med Xeomin til behandling af spasmodisk torticollis kan medføre let til svær dysfagi med risiko for aspiration og dyspnø. Det kan kræve medicinske indgreb (f.eks. i form af en mavesonde) (se også pkt. 4.8). Begrænsning af den dosis, der injiceres i m. sternocleidomastoideus, til mindre end 100 enheder kan muligvis nedsætte forekomsten af dysfagi. Patienter med mindre halsmuskelmasse eller patienter med behov for bilaterale injektioner i m. sternocleidomastoideus har større risiko for dysfagi. Forekomsten af dysfagi kan henføres til spredningen af Xeomins farmakologiske virkning som følge af neurotoksinets spredning ind i den øsofageale muskulatur.

*Spasticitet af overekstremitet*

Xeomin bør injiceres med stor forsigtighed, når injektionen udføres tæt på følsomme strukturer såsom halspulsåre, lungespidser og spiserør.

Patienter, der tidligere har været ubevægelige eller inaktive, skal mindes om, at genoptræning skal ske gradvist efter injektion af Xeomin.

Xeomin til behandling af fokal spasticitet er undersøgt som supplement til den sædvanlige standardbehandling, og det er ikke beregnet til erstatning for standardbehandlingen. Det er usandsynligt, at Xeomin vil forbedre bevægeligheden af et led berørt af fikseret muskelkontraktur.

Der er rapporteret om nye eller tilbagevendende krampeanfald, typisk hos patienter, som er prædisponeret for disse hændelser. Den præcise sammenhæng mellem disse hændelser og injektion med botulinumtoksin er ikke påvist.

*Kronisk hypersalivation (voksne/børn/unge)*

I tilfælde af lægemiddelinduceret *hypersalivation* (f.eks. pga. aripiprazol, clozapin, pyridostigmin) bør det først og fremmest overvejes at udskifte, reducere eller helt seponere det inducerende lægemiddel, før Xeomin anvendes til behandling af hypersalivation.

Xeomins sikkerhed og virkning hos patienter med lægemiddelinduceret hypersalivation er ikke undersøgt.

Hvis der opstår tilfælde af mundtørhed i forbindelse med administration af Xeomin, bør det overvejes at reducere dosis.

Et tandlægebesøg anbefales ved behandlingsstart. Tandlægen bør informeres om, at patienten behandles med Xeomin mod hypersalivation for derved at kunne træffe de nødvendige foranstaltninger til cariesforebyggelse.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Teoretisk set kan virkningen af botulinum neurotoksin blive forstærket af aminoglykosid-antibiotika eller andre lægemidler, der interfererer med neuromuskulær transmission, f.eks. muskelafslappende midler af tubocurarintypen.

Derfor kræver samtidig anvendelse af Xeomin og aminoglykosider eller spectinomycin særlig omhu. Perifere muskelrelaksantia bør anvendes med forsigtighed, om nødvendigt med reduktion af initialdosis af det muskelafslappende middel eller ved brug af et intermediært virkende stof såsom vecuronium eller atracurium frem for stoffer med længerevarende virkning.

Derudover kan bestråling af hoved og hals, inklusive spytkirtler og/eller samtidig administration af antikolinergika (f.eks. atropin, glycopyrronium, scopolamin) til behandling af kronisk hypersalivation øge effekten af toksinet. Brug af Xeomin til behandling af hypersalivation kan ikke anbefales samtidig med strålebehandling.

4-Aminoquinoliner kan nedsætte virkningen af Xeomin.

* 1. **Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra anvendelse af botulinum type A-neurotoksin. I kaniner sås ingen påvirkning af fertiliteten hos han- eller hundyr (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra anvendelse af botulinum type A-neurotoksin til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den mulige risiko for mennesker kendes ikke.

Xeomin bør derfor ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt, og kun såfremt risikoen retfærdiggøres af den potentielle fordel.

Amning

Det er ukendt, om botulinum type A-neurotoksin udskilles i brystmælk. Derfor bør Xeomin ikke anvendes under amningen.

* 1. **Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Xeomin påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne bør rådgives om, at i tilfælde af asteni, muskelsvaghed, svimmelhed, synsforstyrrelser eller hængende øjenlåg skal de undgå at køre eller udføre andre potentielt farlige aktiviteter.

* 1. **Bivirkninger**

Sædvanligvis indtræffer bivirkninger i løbet af den første uge efter behandlingen, og de er normalt midlertidige. Bivirkninger kan være relateret til det aktive stof, injektions­proceduren eller begge dele.

Bivirkninger uanset indikation

*Bivirkninger relateret til administrationen*

Lokaliserede smerter, inflammation, paræstesi, hypæstesi, ømhed, hævelse, ødem, erytem, kløe, lokaliseret infektion, hæmatom, blødning og/eller blå mærker kan være forbundet med injektionen.

Smerter efter injektion eller angst for kanyler kan føre til vasovagale reaktioner med forbigående symptomatisk hypotension, kvalme, tinnitus og synkope.

*Bivirkninger der skyldes lægemiddelklassen botulinum type A-toksin*

Lokaliseret muskelsvaghed er en af de forventede farmakologiske virkninger af botulinum type A-toksin.

*Spredning af toksinet*

Der er rapporteret meget sjældne tilfælde af bivirkninger, der skyldtes spredning af toksinet fjernt fra administrationsstedet og som forårsager symptomer svarende til bivirkningerne ved botulinum type A-toksin (voldsom muskelsvaghed, dysfagi og aspirationspneumoni med dødeligt udfald i nogle tilfælde) (se pkt. 4.4).

*Overfølsomhedsreaktioner*

Der er indberettet sjældne tilfælde af alvorlige og/eller akutte overfølsomhedsreaktioner, der omfattede anafylaksi, serumsyge, urticaria, ødemer i bløde væv og dyspnø. Nogle af disse reaktioner forekom efter brug af konventionelt botulinum type A-toksinkompleks enten alene eller i kombination med andre midler, der er kendt for at medføre lignende reaktioner.

Bivirkninger baseret på kliniske erfaringer

Følgende bivirkninger er rapporteret for Xeomin. Hyppigheden klassificeres som følger: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

*Blefarospasme*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** | **Hyppighed** |
| Nervesystemet | Hovedpine, facialisparese | Ikke almindelig |
| Øjne | Øjenlågsptose | Meget almindelig |
| Tørre øjne, uskarpt syn, nedsat syn | Almindelig |
| Diplopi, øget tåreproduktion | Ikke almindelig |
| Mave-tarm-kanalen | Mundtørhed | Almindelig |
| Dysfagi | Ikke almindelig |
| Hud og subkutane væv | Udslæt | Ikke almindelig |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Muskelsvaghed | Ikke almindelig |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Smerter på injektionsstedet | Almindelig |
| Træthed | Ikke almindelig |

*Hemifaciale spasmer*

Ved hemifaciale spasmer kan der forventes lignende bivirkninger som ved blefarospasme.

*Spasmodisk torticollis*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** | **Hyppighed**  |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Øvre luftvejsinfektioner | Almindelig |
| Nervesystemet | Hovedpine, præsynkope, svimmelhed | Almindelig |
| Taleforstyrrelser | Ikke almindelig |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Dysfoni, dyspnø | Ikke almindelig |
| Mave-tarm-kanalen | Dysfagi | Meget almindelig |
| Mundtørhed, kvalme | Almindelig |
| Hud og subkutane væv | Hyperhidrose | Almindelig |
| Udslæt | Ikke almindelig |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Nakkesmerter, muskelsvaghed, myalgi, muskelspasmer, muskelstivhed | Almindelig |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Smerter på injektionsstedet, asteni | Almindelig |

Behandlingen af spasmodisk torticollis kan medføre dysfagi af forskellig sværhedsgrad, som potentielt kan udvikle sig til aspiration med behov for medicinsk intervention. Dysfagi kan vare i 2-3 uger efter injektion, men et tilfælde rapporteredes at have varet 5 måneder.

*Spasticitet af overekstremitet*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** | **Hyppighed**  |
| Nervesystemet | Hovedpine, hypæstesi | Ikke almindelig |
| Mave-tarm-kanalen | Mundtørhed | Almindelig |
| Dysfagi, kvalme | Ikke almindelig |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Muskelsvaghed, smerter i ekstremitet, myalgi | Ikke almindelig |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Asteni | Ikke almindelig |
| Smerter på injektionsstedet | Ikke kendt |

*Kronisk hypersalivation (voksne)*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** | **Hyppighed**  |
| Nervesystemet | Paræstesi | Almindelig |
| Taleforstyrrelser | Ikke almindelig |
| Mave-tarm-kanalen | Mundtørhed, dysfagi | Almindelig |
| Ændret (tyktflydende) mundvand, dysgeusi | Ikke almindelig |

Der er rapporteret tilfælde af vedvarende mundtørhed (> 110 dage) af svær grad, som kan forårsage yderligere komplikationer som f.eks. gingivitis, dysfagi og caries.

*Kronisk hypersalivation (børn/unge)*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** | **Hyppighed**  |
| Mave-tarm-kanalen | Dysfagi | Ikke almindelig |
| Ændret (tyktflydende) mundvand, mundtørhed, oral smerte, caries | Ikke kendt |

Erfaringer efter markedsføring

Efter markedsføring er følgende bivirkninger blevet rapporteret med ikke kendt hyppighed ved brug af Xeomin uafhængig af indikationen:

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** |
| Immunsystemet | Overfølsomhedsreaktioner som f.eks. hævelse, ødem (også fjernt fra injektionsstedet), erytem, pruritus, udslæt (lokalt og generelt) og åndenød |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Muskelatrofi |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Influenza-lignende symptomer |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

* 1. **Overdosering**

Se oplysninger om risici forbundet med lokal og fjerntliggende spredning af toksinet i pkt. 4.4.

Symptomer på overdosering

Øgede doseringer af botulinum type A-neurotoksin kan resultere i udtalt neuromuskulær paralyse fjernt fra injektionsstedet med en række forskellige symptomer. Symptomerne kan omfatte generel svækkelse, ptose, diplopi, vejrtrækningsbesvær, talebesvær, lammelse af åndedrætsmusklerne eller synkebesvær, der kan føre til aspirationspneumoni.

Tiltag i tilfælde af overdosering

I tilfælde af overdosering bør patienten monitoreres af en læge for symptomer på voldsom muskelsvaghed eller muskellammelse. Symptombehandling gives efter behov. I tilfælde af lammelse af åndedrætsmusklerne kan der være behov for at understøtte vejrtrækningen.

* 1. **Udlevering**

NBS

Må kun udleveres til sygehuse eller efter ordination af speciallæger i oftamologi, neurologi, plastikkirurgi eller dermato-venerologi.

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
	1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre muskelrelaksantia, perifert virkende.

ATC-kode: M 03 AX 01.

Botulinum type A-neurotoksin blokerer kolinerg transmission ved den neuromuskulære forbindelse ved at hæmme frigivelsen af acetylcholin. Nerveterminalerne ved den neuromuskulære forbindelse responderer ikke længere på nerveimpulser, og sekretion af neurotransmitteren ved de motoriske endeplader forhindres (kemisk denervering). Restitution af impulstransmission opnås ved dannelse af nye nerveterminaler og retablere forbindelsen med de motoriske endeplader.

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen, hvorved botulinum type A-neurotoksin udøver sin virkning på kolinerge nerveterminaler, kan beskrives ved en firtrins sekventiel proces, der omfatter følgende trin:

* Binding: Botulinum type A-neurotoksins tunge kæde bindes med exceptionel høj selektivitet og affinitet til receptorer, der kun findes på kolinerge terminaler.
* Internalisering: Indsnævring af nerveterminalens membran og absorption af toksinet i nerveterminalen (endocytose).
* Translokation: Det amino-terminale segment i neurotoksinets tunge kæde danner en pore i membranvesiklet, disulfidbindingen spaltes, og neurotoksinets lette kæde passerer gennem poren ind i cytosolen.
* Virkning: Når den lette kæde frigøres, spalter den meget specifikt et målprotein (SNAP-25), som er essentielt for frigivelse af acetylcholin.

Fuldstændig gendannelse af endepladens funktion/impulstransmission efter en intramuskulær injektion finder normalt sted i løbet af 3-4 måneder, efterhånden som nerveterminaler skyder frem og igen forbindes med den motoriske endeplade.

Resultater af kliniske studier

Der blev påvist terapeutisk ækvivalens mellem Xeomin og komparatorproduktet Botox, der indeholdt botulinum type A-toksinkompleks (onabotulinumtoxinA 900 kD) i to sammenlignende fase III-studier med en enkelt dosis, det ene med patienter med blefarospasme (studie MRZ 60201-0003, n=300) og det andet med patienter med cervikal dystoni (studie MRZ 60201-0013, n=463). Studieresultaterne tyder desuden på, at Xeomin og dette komparatorprodukt har omtrent samme sikkerheds- og virkningsprofil hos patienter med blefarospasme eller cervikal dystoni, når de anvendes med konvertering af doser i forholdet 1:1.

*Blefarospasme*

Xeomin blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret fase III-multicenterstudie med 109 patienter i alt med blefarospasme. Patienterne havde fået stillet den kliniske diagnose godartet essentiel blefarospasme med en *Jankovic Rating Scale* (JRS) delscore for sværhedsgrad ≥ 2 ved *baseline* og et stabilt, tilfredsstillende terapeutisk respons på hidtidige administrationer af komparatorproduktet (onabotulinum type A-toksin).

Patienterne blev randomiseret (2:1) til behandling med en enkelt administration af Xeomin (n=75) eller placebo (n=34) i en dosis, der svarede (+/- 10 %) til de to seneste injektioner af Botox, før de indgik i studiet. Den højeste tilladte dosis i dette studie var 50 enheder pr. øje, mens middeldosen af Xeomin var 32 enheder pr. øje.

Det primære effektmål var ændringen i JRS delscore i sværhedsgrad fra baseline til uge 6 efter injektionen i *intent-to-treat-*(ITT-) populationen, hvor de manglende værdier blev erstattet af patientens senest opnåede værdi (sidste observation overført). I ITT-populationen var forskellen mellem Xeomin-gruppen og placebogruppen i ændring i JRS delscore i sværhedsgrad fra baseline til uge 6 -1,0 (95 % CI -1,4; -0,5) point og statistisk signifikant (p<0,001).

Patienterne kunne fortsætte i studiets forlængelse, hvis der var behov for en til injektion. Patienterne fik op til fem injektioner af Xeomin med et interval mellem injektionerne på mindst seks uger (48‑69 ugers studievarighed i alt og en maksimal dosis på 50 enheder pr. øje). Gennem hele studiet lå det mediane interval mellem to injektioner hos forsøgspersoner, der fik Xeomin, mellem 10,14 (1. interval) og 12.00 uger (2. til 5. interval).

Et andet dobbeltblindt, placebokontrolleret klinisk fase III-studie med en åben forlængelse undersøgte Xeomins virkning hos i alt 61 patienter, som havde fået den kliniske diagnose godartet essentiel blefarospasme og med en *Jankovic Rating Scale* (JRS) delscore ≥ 2 ved *baseline*, som var botulinumtoksin behandlingsnaive, dvs. som ikke havde modtaget nogen form for botulinumtoksin‑behandling af blefarospasme i mindst 12 måneder forud for administration af Xeomin. I behandlingsperioden (6‑20 uger) blev patienterne randomiseret til at få en enkelt administration af Xeomin i en dosis på henholdsvis 12,5 enheder pr. øje (n=22), 25 enheder pr. øje (n=19) eller placebo (n=20). Patienter, der havde behov for en yderligere injektion, kunne fortsætte i studiets forlængelse og få en yderligere injektion med Xeomin.

I behandlingsperioden var det mediane behandlingsinterval 6 uger i placebogruppen, 11 uger i gruppen, der blev behandlet med 12,5 enheder pr. øje og 20 uger i gruppen, der blev behandlet med 25 enheder pr. øje. ANCOVA MK-middelændring *versus* placebo (95 %KI) i forskel i JRS delscore fra *baseline* til uge 6 var -1,2 (-1,9; -0,6) i gruppen, der fik 25 enheder Xeomin pr. øje, hvilket var statistisk signifikant, hvorimod den respektive forskel *versus* placebo i gruppen, som fik Xeomin 12,5 enheder var -0,5 (-1,1; 0,2), hvilket ikke var statistisk signifikant.

I løbet af forlængelsen fik patienterne en injektion med Xeomin (n=39) ved en gennemsnitlig dosis tæt på 25 enheder (interval: 15‑30 enheder) pr. øje, og den mediane varighed af behandlingsintervallet var 19,9 uger.

*Spasmodisk torticollis*

Xeomin blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret fase III-multicenterstudie med 233 patienter i alt med cervikal dystoni. Patienterne havde fået stillet den kliniske diagnose cervikal dystoni, hovedsagelig rotationsdystoni, med en totalscore ved baseline på *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* (TWSTRS) på ≥ 20. Patienterne blev randomiseret (1:1:1) til at få en enkelt administration af Xeomin 240 enheder (n=81), Xeomin 120 enheder (n=78) eller placebo (n=74). Antal injektioner og injektionssteder blev fastsat af investigator.

Den primære effektvariable var forskellen i middelværdien ved mindste kvadraters metode fra baseline til uge 4 efter injektion på TWSTRS-totalscore hos *intent-to-treat*- (ITT-) populationen, idet manglende værdier blev erstattet af patientens baselineværdi (fuld statistisk model). Ændringen i TWSTRS-totalscore fra baseline til uge 4 var signifikant større i Xeomin-grupperne i forhold til ændringen i placebogruppen (p < 0,001 på tværs af alle statistiske modeller). Disse forskelle var også af klinisk betydning: f.eks. ‑9,0 point for 240 enheder vs. placebo og ‑7,5 points for 120 enheder vs. placebo i den fulde statistiske model.

Patienterne kunne fortsætte i studiets forlængelse, hvis der var behov for en til injektion. Patienterne fik op til fem injektioner med 120 enheder eller 240 enheder af Xeomin med et interval mellem injektionerne på mindst seks uger (48‑69 ugers studievarighed i alt). Baseret på patientens behov for genbehandling var den gennemsnitlige varighed af respons efter behandling med Xeomin i dette studie (både i den dobbeltblinde del og i den åbne forlængelse) 12 uger (interkvartilt interval: 9-15 uger). I størstedelen af injektionscyklerne (96,3 %) var tid til genbehandling 6-22 uger og i enkelte tilfælde op til 28 uger.

*Spasticitet af overekstremitet (voksne)*

I det centrale studie (et dobbeltblindt, placebokontrolleret multicenterstudie, der omfattede patienter med spasticitet i overekstremitet efter slagtilfælde, blev 148 patienter randomiseret til behandling med Xeomin (n=73) eller placebo (n=75). Den kumulative dosis efter op til 6 gentagne behandlinger i et klinisk forsøg var i gennemsnit 1333 enheder (maksimalt 2395 enheder) i løbet af en periode på op til 89 uger.

I forhold til det primære effektparameter (responsrater for håndleddets fleksorer på Ashworth-skalaen i uge 4, idet respons defineres som mindst 1 points forbedring ud af de 5 point på skalaen) havde patienter behandlet med Xeomin (responsrate: 68,5 %) 3,97 gange så stor sandsynlighed for at respondere i forhold til patienter, der fik placebo (responsrate: 37,3 %; 95 % KI: 1,90 til 8,30; p < 0,001, ITT-population).

Dette studie med faste doser var ikke designet til at differentiere mellem kvindelige og mandlige patienter. I en post-hoc analyse var responsraterne imidlertid højere hos kvindelige (89,3 %) end hos mandlige (55,6 %) patienter, idet forskellen kun var statistisk signifikant for kvinder. For mandlige patienter var responsraterne på Ashworth-skalaen efter 4 ugers behandling med Xeomin dog konsekvent højere i alle behandlede muskelgrupper sammenlignet med placebo. Baseret på patientens behov for genbehandling var den gennemsnitlige varighed af virkningen i dette pivotale studie, som blev efterfulgt af en åben forlængelse, 14 uger (interkvartilt interval: 13-17 uger), og i størstedelen af injektionscyklerne (95,9 %) var tid til genbehandling 12-28 uger.

Mænd opnåede samme responderrater som kvinder i den åbne forlængelse af det centrale studie (i denne forsøgsperiode var fleksibel dosering mulig) med 145 patienter, der fik op til 5 injektionscykler, samt i studiet med blindet observatør (EudraCT-nummer 2006-003036-30), hvor sikkerheden og virkningen af Xeomin i to forskellige fortyndinger blev undersøgt hos 192 patienter, der havde spasticitet i overekstremitet med forskellig ætiologi.

Et andet dobbeltblindt, placebokontrolleret fase III-studie omfattede i alt 317 behandlings­naive patienter med spasticitet af overekstremitet efter et slagtilfælde mindst tre måneder forinden. I behandlingsperioden blev der indgivet en fast totaldosis af Xeomin (400 enheder) ved intramuskulær injektion i det definerede kliniske målområde udvalgt blandt bøjet albue, bøjet håndled eller knyttet hånd og i andre berørte muskelgrupper (n=210). Den bekræftende analyse af de primære og co-primære effektvariabler ved uge 4 efter injektion viste signifikant forbedret responsrate på Ashworth-skalaen eller ændringer fra *baseline* på Ashworth-skalaen og investigators *Global Impression of Change* (global vurdering af ændring).

296 patienter gennemførte behandlingsperioden og deltog i den første åbne forlængelsesperiode (*Open-label Extension (OLEX)*). I forlængelsesperioden fik patienterne op til tre injektioner. Hver OLEX-periode bestod af et enkelt behandlingsforløb (400 enheder af Xeomin totaldosis fordelt fleksibelt blandt alle de berørte muskelgrupper) efterfulgt af en 12 ugers observationsperiode. Den samlede studievarighed var 48 uger.

Behandling af skuldermuskler blev undersøgt i et åbent fase III-studie, som omfattede 155 patienter med et klinisk behov for behandling af kombineret spasticitet af over- og underekstremiteter. Studieprotokollen tillod administration af doser på op til 600 enheder Xeomin i overekstremiteter.

Studiet viste et positivt forhold mellem stigende doser Xeomin og bedring i patientens tilstand målt med Ashworth-skalaen og andre effektvariabler uden at kompromittere patientsikkerhed eller tolerans over for Xeomin.

*Spasticitet i under- og overekstremitet* *på grund af cerebral parese (børn/unge)*

*Underekstremitet - evaluering*

I et dobbeltblindt, klinisk dosis-respons fase III-studie med parallelgruppebehandling deltog 311 børn og unge (i alderen 2‑17 år) med uni- eller bilateral spasticitet i underekstremitet på grund af cerebral parese. Xeomin blev administreret til behandling af spasticitet i underekstremitet i tre behandlingsgrupper (henholdsvis 4 enheder/kg kropsvægt op til højst 100 enheder, 12 enheder/kg kropsvægt op til højst 300 enheder eller 16 enheder/kg kropsvægt op til højst 400 enheder) til behandling af to udvalgte kliniske mønstre i underekstremitet (pes equinus, flekteret knæ, adductor i lår).

I dette studie skulle lavdosis-gruppen udgøre kontrolgruppe. Der blev ikke påvist nogen statistisk signifikant forskel i sammenligningen af den høje dosis *versus* den lave dosis, hverken for det primære eller co-primære endepunkt for effekt. LS-middelændring (SE, 95 % KI) fra *baseline* på Ashworth-skalaen for plantar fleksor 4 uger efter injektion var -0,70 (0,061, 95 % KI: -0,82; -0,58) for den høje dosis og -0,66 (0,084, 95 % KI: -0,82; -0,50) for den lave dosis med en p-værdi på 0,650.

Bedring af muskeltonus blev ikke afspejlet i virkning på funktion eller på investigators *Global Impression of Change*-skala. Der kan ikke fastlægges en fyldestgørende dosering af Xeomin til behandling af spasticitet i underekstremitet hos børn og unge. Der blev ikke rapporteret uventede bivirkninger i den dobbeltblinde behandling og åbne studie med langtidsbehandling med Xeomin i løbet af fire injektionscykler.

*Overekstremitet - evaluering*

I et andet dobbeltblindt dosis-respons fase III-studie med parallelgruppebehandling blev i alt 350 børn og unge (i alderen 2‑17 år) med spasticitet i udelukkende overekstremitet eller med spasticitet i både over- og underekstremitet på grund af cerebral parese behandlet med Xeomin. Xeomin blev administreret til behandling af spasticitet i overekstremitet (flekteret albue, flekteret håndled, knyttet næve, proneret underarm, tommelfinger i hånd) eller spasticitet i både over- og underekstremitet (pes equinus, flekteret knæ, adductor i lår) i de tre behandlingsgrupper i behandlingsperioden med en injektionscyklus: 2 til 5 enheder/kg kropsvægt op til højst 50 til 125 enheder, 6 til 15 enheder/kg kropsvægt op til højst 150 til 375 enheder og 8 til 20 enheder/kg kropsvægt op til højst 200 til 500 enheder. Patienterne fortsatte med den højeste dosis i den åbne forlængelse af studiet med tre injektionscykler.

Der blev observeret en statistisk signifikant forskel mellem den høje dosis og den lave dosis i ændring fra *baseline* på Ashworth-skalaen for albuefleksorer eller håndledsfleksorer ved uge 4 efter injektion (-0,22 [95 % KI -0,4;-0,04] p=0,017). Bedring af muskeltonus blev ikke afspejlet i virkning på funktion eller på investigators *Global Impression of Change*-skala. Der kan ud fra dette studie derfor ikke fastlægges fyldestgørende dosering af Xeomin til behandling af spasticitet i overekstremitet hos pædiatriske patienter.

Der blev ikke observeret uventede sikkerhedsmæssige problemer i Xeomin-behandlingen af spasticitet i over- og underekstremitet med op til fire injektionscykler (14± 2 uger hver).

*Kronisk hypersalivation (voksne)*

I det pivotale dobbeltblinde, placebokontrollerede, kliniske fase 3-studie deltog i alt 184 patienter, som havde haft hypersalivation i mindst tre måneder som følge af Parkinsons sygdom, atypisk parkinsonisme, apopleksi eller traumatisk hjerneskade. I behandlings­perioden blev der administreret en fast samlet dosis Xeomin (100 eller 75 enheder) eller placebo intraglandulært ved en fastlagt dosisratio på 3:2 i henholdsvis glandula parotidea og glandula submandibularis.

|  |  | **uSFR (g/min)** | **GICS (point)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Behandling** | **Tidspunkt** | **n obs** | **LS middelværdi (SE)** | **n obs** | **LS middelværdi (SE)** |
| Placebo | Uge 4  | 36 | -0,04 (0,033) | 36 | 0,67 (0,186) |
| 100 enheder | Uge 4 | 73 | -0,13 (0,026) | 74 | 1,25 (0,144) |
| 100 enheder | Uge 8 | 73 | -0,13 (0,026) | 74 | 1,30 (0,148) |
| 100 enheder | Uge 12 | 73 | -0,12 (0,026) | 74 | 1,21 (0,152) |
| 100 enheder | Uge 16 | 73 | -0,11 (0,027) | 74 | 0,93 (0,152) |
| *uSFR: Ikke stimuleret spytafsondringshastighed; GICS: Global Impression of Change Scale (skala for global vurdering af ændring)* *n obs: Antal observerede; LS: forskellen i middelværdien fra baseline; SE: standardafvigelse* |

Ved uge 4 blev der observeret mindst 1 point forbedring på GICS (co-primært endepunkt) hos 73 % af de patienter, der blev behandlet med 100 enheder Xeomin sammenlignet med 44 % af patienterne i placebogruppen. Den bekræftende analyse af begge co-primære effektvariable (uSFR og GICS ved uge 4 efter injektionen) viste statistisk signifikant forbedring i behandlingsgruppen med 100 enheder sammenlignet med placebo. Der kunne påvises forbedrede effektparametre ved uge 8 og uge 12 efter injektion, som blev opretholdt indtil sidste observationstidspunkt i behandlingsperioden ved uge 16. Co-primære effektvariable ved uge 4 viste bedre resultater for den ultralydsguidede administration sammenlignet med anatomisk landemærke-metode (uSFR p-værdi 0,019 *versus* 0,099 og GICS 0,003 *versus* 0,171).

173 behandlede patienter gennemførte behandlingsperioden og kunne deltage i studiets forlængelse. Studiets forlængelse bestod af tre dosis-blindede cyklusser med en enkelt behandling hver (100 eller 75 enheder Xeomin totaldosis med samme dosisratio som i behandlingsperioden) efterfulgt af en 16 ugers observationsperiode. 151 patienter gennemførte studiets forlængelse. Resultaterne fra studiets forlængelse bekræftede fundene fra behandlingsperioden, som viste vedvarende terapeutiske fordele ved 100 enheder Xeomin.

*Kronisk hypersalivation (børn/unge)*

I et dobbeltblindt, placebokontrolleret, klinisk fase 3-studie blev i alt 255 børn og unge (12-17 år) med en kropsvægt på mindst 12 kg og som havde kronisk hypersalivation associeret med neurologiske sygdomme og/eller mental retardering, behandlet. I behandlingsperioden fik 220 patienter i alderen 6-17 år behandling med Xeomin i henhold til vægtklasse op til 75 enheder eller placebo. Behandlingen blev administreret intraglandulært ved hjælp af ultralydsguidning ved en fastlagt dosisratio på 3:2 i henholdsvis glandula parotidea og glandula submandibularis.

|  |  | **uSFR (g/min)** | **GICS (point)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Behandling** | **Tidspunkt** | **n obs** | **LS middelværdi (SE)** | **n obs** | **LS middelværdi (SE)** |
| Placebo | Uge 4  | 72 | -0,07 (0,015) | 72 | 0,63 (0,104) |
| Xeomin i henhold til vægtklasse | Uge 4 | 148 | -0,14 (0,012) | 148 | 0,91 (0,075) |
| Uge 8 | 146 | -0,16 (0,012) | 146 | 0,94 (0,068) |
| Uge 12 | 147 | -0,16 (0,013) | 147 | 0,87 (0,073) |
| Uge 16 | 145 | -0,15 (0,013) | 146 | 0,77 (0,070) |
|  *uSFR: Ikke stimuleret spytafsondringshastighed; GICS: Global Impression of Change Scale (skala for global vurdering af ændring);* *n obs: Antal observerede; LS: forskellen i middelværdien fra baseline; SE: standardafvigelse* |

Den bekræftende analyse af begge co-primære effektvariable (uSFR og GICS ved uge 4 efter injektionen) viste statistisk signifikant og klinisk relevant forbedring i Xeomin-gruppen sammenlignet med placebo. For begge effektparametre blev der observeret statistisk signifikante forskelle mellem behandlingsgrupperne indtil slutningen af behandlingsperioden ved uge 16.

Alle 35 børn i alderen 2‑5 år blev behandlet med Xeomin i henhold til deres vægtklasse, der blev ikke anvendt nogen placeboarm som kontrol, hvilket viser en forbedring af de undersøgte effektvariabler, som er tilsvarende de forbedringer, der blev observeret hos Xeomin behandlingsgruppen med de 6-17-årige.

247 patienter deltog i den efterfølgende første cyklus af den åbne forlængelse (*Open-label Extension Period* (OLEX). OLEX bestod af tre yderligere cyklusser med et enkelt behandlingsforløb hver efterfulgt af en 16 ugers observationsperiode. Alle patienter fik Xeomin ifølge samme fastsatte doseringsplan og dosisratio som blev anvendt i behandlingsperioden. I alt 222 patienter gennemførte OLEX. Resultaterne fra OLEX bekræftede de fund, der blev observeret i behandlingsperioden, hvilket viste vedvarende fordele ved behandlingen. Der blev ikke identificeret nye eller uventede sikkerhedsproblemer.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Xeomin:

* i alle undergrupper af den pædiatriske population til behandling af dystoni
* hos spædbørn og mindre børn i alderen 0 til 24 måneder til behandling af muskelspasticitet og kronisk hypersalivation.

Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

 Generel beskrivelse af det aktive stof

Klassiske undersøgelser af kinetik og fordeling kan ikke gennemføres med botulinum type A-neurotoksin, fordi det aktive stof administreres i så små mængder (pikogram pr. injektion), og fordi det bindes så hurtigt og irreversibelt til de kolinerge nerveterminaler.

Nativt botulinum type A-toksin er et kompleks med høj molekylvægt, som ud over neurotoksinet (150 kD) indeholder andre non-toksiske proteiner som hæmagglutininer og non-hæmagglutininer. Modsat konventionelt fremstillede præparater med botulinum type A-toksinkompleks indeholder Xeomin rent (150 kD) neurotoksin, eftersom det ikke indeholder kompleks­dannende proteiner og således har et lavt indhold af fremmede proteiner. Det administrerede indhold af fremmed protein anses for at være en af de faktorer, der medfører sekundært behandlingssvigt.

Det er påvist, at botulinum type A-neurotoksin gennemgår retrograd aksonal transport efter intramuskulær injektion. Imidlertid er der ved terapeutisk relevante doser ikke påvist retrograd transsynaptisk passage af aktivt botulinum type A-neurotoksin ind i central­nervesystemet.

Receptorbundet botulinum type A-neurotoksin optages i nerveterminalen ved endocytose, før det når sit mål (SNAP 25), hvorefter det nedbrydes intracellulært. Frit cirkulerende botulinum type A-neurotoksinmolekyler, der ikke er bundet til præsynaptiske kolinerge nerveterminalreceptorer, optages ved fagocytose eller pinocytose og nedbrudt som ethvert andet frit cirkulerende protein.

Fordeling af det aktive stof hos patienter:

Humane farmakokinetiske undersøgelser med Xeomin er ikke udført af de ovenfor angivne grunde.

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af kardiovaskulær og intestinal sikkerhedsfarmakologi.

I studier af Xeomins systemiske toksicitet efter intramuskulær injektion i dyr efter gentagne doser var fundene især relateret til stoffets farmakodynamiske virkning, dvs. atoni, parese og atrofi i den injicerede muskel.

Ligeledes blev vægten af den injicerede submandibulære spytkirtel reduceret på alle dosisniveauer, og acinær atrofi i spytkirtlen blev observeret ved den højeste dosis på 40 enheder/kg efter fire gentagne injektioner med Xeomin med 8 ugers intervaller i rotter.

Lokal intolerans blev ikke påvist. Studier af Xeomins reproduktionstoksicitet viste hverken uønskede virkninger på fertiliteten hos han- eller hunkaniner eller direkte virkninger for embryoets/fosterets udvikling eller udviklingen før eller efter fødslen hos rotter eller kaniner. I embryotoksicitetsstudier med administration af Xeomin dagligt eller med en eller to ugers interval i dosisniveauer, der udviser maternel vægtreduktion, øgede imidlertid antallet af aborter hos kaniner og nedsatte føtal legemsvægt hos rotter. Det kan dog ikke nødvendigvis antages, at kontinuerlig systemisk eksponering af moder­dyrene i den (ukendte) følsomme fase af organogenesen er forudsætningen for induktion af teratogene virkninger i disse studier.

I et toksicitetsstudie med unge rotter efter fravænning blev der observeret atrofi i testiklernes kimepitel og hypospermi ved den højeste undersøgte dosis (30 enheder/kg/adm) uden påvirkning af fertiliteten hos handyr. Når hanner og hunner blev opdelt i par i en alder af 14 uger var parringsevnen reduceret hos hanner, der fik høje doser, muligvis på grund af svaghed i lemmer eller den markant lavere kropsvægt. På grund af manglende effekt på det gennemsnitlige antal af corpora lutea var præimplantationstab øget ved 10 enheder/kg/adm og derover. Hvorvidt dette fund var medieret hos haner eller hunner kunne ikke endegyldigt klarlægges.

Følgelig var sikkerhedsmarginerne for klinisk behandling generelt lave, hvad angik høje kliniske doser.

Der er ikke udført studier af Xeomin for genotoksicitet eller karcinogenicitet.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
	1. **Hjælpestoffer**

Humant albumin

Saccharose

* 1. **Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

* 1. **Opbevaringstid**

 Xeomin 50 enheder pulver til injektionsvæske, opløsning: 3 år

Rekonstitueret opløsning:

Kemisk og fysisk holdbarhed efter åbning er påvist i 24 timer ved 2 ºC til 8 ºC.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Hvis det ikke bruges med det samme, er opbevaringstid og -betingelser efter anbrud på brugerens eget ansvar, og de må normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C – 8 °C, medmindre rekonstitutionen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

 Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 ºC.

Opbevaringsbetingelser efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hætteglas (type 1-glas) med prop (brombutylgummi) og forsegling (aluminium).

Pakningsstørrelser: 1, 2, 3 eller 6 hætteglas med hver 50 enheder.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

* 1. **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Rekonstitution

Xeomin rekonstitueres før brug med natriumchlorid 9 mg/ml injektionsvæske, opløsning. Rekonstitution og fortynding bør udføres i henhold til reglerne for god klinisk praksis – især med henblik på aseptik.

Det er god praksis at rekonstituere hætteglassets indhold og tilberede injektionssprøjten over plastforede papirhåndklæder for at opsamle spild. En passende mængde natriumchlorid-opløsning (se fortyndingsskemaet) trækkes op i en sprøjte. Til rekonstitution anbefales en 20‑27 gauge kort kanyle med skråspids Efter vertikal indføring af kanylen gennem gummiproppen sprøjtes solvensen forsigtigt ind i hætteglasset for at undgå skumdannelse. Hvis vakuummet ikke trækker solvensen ind i hætteglasset, skal hætteglasset kasseres. Sprøjten fjernes fra hætteglasset og Xeomin blandes med solvens ved forsigtigt at vippe og vende hætteglasset – opløsningen må ikke rystes kraftigt. Om nødvendigt bør kanylen anvendt til rekonstitution blive i hætteglasset, og den ønskede mængde opløsning udtages med en ny steril sprøjte, der egner sig til injektion.

  

Rekonstitueret Xeomin er en klar, farveløs opløsning.

Xeomin må ikke anvendes, hvis den rekonstituerede opløsning er uklar eller indeholder fnug eller partikler.

Der skal udvises omhu med at anvende det korrekte volumen solvens til den valgte præsentation for at undgå overdosering ved et uheld. Hvis der anvendes forskellige størrelser af hætteglas med Xeomin som del af én injektionsprocedure, skal der udvises omhu med at anvende den korrekte mængde solvens ved rekonstituering af et bestemt antal enheder pr. 0,1 ml. Mængden af solvens varierer mellem Xeomin 50 enheder, Xeomin 100 enheder og Xeomin 200 enheder. Hver sprøjte skal mærkes i overensstemmelse hermed.

Mulige koncentrationer af Xeomin 50, 100 og 200 enheder fremgår af tabellen nedenfor:

|  |  |
| --- | --- |
| **Dosis efter fortynding**(enheder pr. 0,1 ml) | **Tilsat solvens**(natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning) |
|  | **Hætteglas med 50 enheder** | **Hætteglas med 100 enheder** | **Hætteglas med 200 enheder** |
| **20 enheder** | 0,25 ml | 0,5 ml | 1 ml |
| **10 enheder** | 0,5 ml | 1 ml | 2 ml |
| **8 enheder** | 0,625 ml | 1,25 ml | 2,5 ml |
| **5 enheder** | 1 ml | 2 ml | 4 ml |
| **4 enheder** | 1,25 ml | 2,5 ml | 5 ml |
| **2,5 enheder** | 2 ml | 4 ml | Ikke relevant |
| **2 enheder** | 2,5 ml | 5 ml | Ikke relevant |
| **1,25 enheder** | 4 ml | Ikke relevant | Ikke relevant |

Opløsning, der har været opbevaret i over 24 timer, samt ikke anvendt opløsning skal kasseres.

Procedure for sikker bortskaffelse af hætteglas, sprøjter og anvendte materialer

Eventuelle ubrugte hætteglas eller resterende opløsning i hætteglasset og/eller sprøjter skal autoklaveres. Alternativt kan rester af Xeomin inaktiveres ved at tilsætte en af følgende opløsninger: 70 % ethanol, 50 % isopropanol, 0,1 % natriumdodecylsulfat (anionisk rensemiddel), fortyndet natriumhydroxidopløsning (0,1 N NaOH) eller fortyndet natrium­hypochloritopløsning (mindst 0,1 % NaOCl).

Efter inaktivering må hætteglas, sprøjter og andre materialer ikke tømmes, og de skal anbringes i dertil egnede beholdere og bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Anbefalinger i tilfælde af uheld under håndtering af botulinum type A-toksin

* Spild af produktet skal tørres op: enten ved hjælp af et absorberende materiale gennemvædet med en af ovennævnte opløsninger, når det drejer sig om pulveret, eller med et tørt, absorberende materiale, når det drejer sig om det rekonstituerede produkt.
* Forurenede overflader skal rengøres ved hjælp af et absorberende materiale imprægneret med en af ovennævnte opløsninger og dernæst tørres.
* Hvis et hætteglas går itu, bør man følge anvisningerne ovenfor ved omhyggeligt at samle glasskårene sammen og tørre produktet op. Undgå snitsår i huden.
* Hvis produktet kommer i kontakt med huden, bør det berørte område skylles med rigeligt vand.
* Hvis produktet kommer i øjnene, skylles de omhyggeligt med rigeligt vand eller med et øjenskyllemiddel.
* Hvis produktet kommer i kontakt med et sår eller med en flænge eller revne i huden, skylles huden omhyggeligt med rigeligt vand. Passende medicinske tiltag i forhold til den injicerede dosis bør iværksættes.

Disse vejledninger i brug, håndtering og bortskaffelse skal følges nøje.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Merz Pharmaceuticals GmbH

Eckenheimer Landstraße 100

D-60318 Frankfurt am Main

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 47349

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 3. juli 2007

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 30. juni 2023