

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM(ER),
STYRKE(R), INDGIVELSESVej(E), ANSØGER(E), INDEHAVER(E) AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE(R) I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold (Koncentration)</u>
Danmark	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 D-60318 Frankfurt am Main Tyskland		Xeomin	100 LD ₅₀ enheder	pulver til injektionsvæske, opløsning	til intramuskulær injektion	
Sverige	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 D-60318 Frankfurt am Main Tyskland		Xeomin	100 LD ₅₀ enheder	pulver til injektionsvæske, opløsning	til intramuskulær injektion	
Tyskland	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 D-60318 Frankfurt am Main Tyskland		Xeomin	100 LD ₅₀ enheder	pulver til injektionsvæske, opløsning	til intramuskulær injektion	
Finland		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 D-60318 Frankfurt am Main Tyskland	Xeomin	100 LD ₅₀ enheder	pulver til injektionsvæske, opløsning	til intramuskulær injektion	
Frankrig		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 D-60318 Frankfurt am Main Tyskland	Xeomin	100 LD ₅₀ enheder	pulver til injektionsvæske, opløsning	til intramuskulær injektion	
Italien		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 D-60318 Frankfurt am Main Tyskland	Xeomin	100 LD ₅₀ enheder	pulver til injektionsvæske, opløsning	til intramuskulær injektion	
Luxembourg		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 D-60318 Frankfurt am Main Tyskland	Xeomin	100 LD ₅₀ enheder	pulver til injektionsvæske, opløsning	til intramuskulær injektion	
Norge		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 D-60318 Frankfurt am Main	Xeomin	100 LD ₅₀ enheder	pulver til injektionsvæske, opløsning	til intramuskulær injektion	

Polen	Tyskland Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 D-60318 Frankfurt am Main	Xeomin	100 LD ₅₀ enheder	pulver til injektionsvæske, opløsning	til intramuskulær injektion
Portugal	Tyskland Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 D-60318 Frankfurt am Main	Xeomin	100 LD ₅₀ enheder	pulver til injektionsvæske, opløsning	til intramuskulær injektion
Spanien	Tyskland Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 D-60318 Frankfurt am Main	Xeomin	100 LD ₅₀ enheder	pulver til injektionsvæske, opløsning	til intramuskulær injektion
Storbritannien	Tyskland Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 D-60318 Frankfurt am Main	Xeomin	100 LD ₅₀ enheder	pulver til injektionsvæske, opløsning	til intramuskulær injektion
Østrig	Tyskland Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 D-60318 Frankfurt am Main	Xeomin	100 LD ₅₀ enheder	pulver til injektionsvæske, opløsning	til intramuskulær injektion

BILAG II

**FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF
PRODUKTRESUMÉ(ER), ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL
FREMLAGT AF EMEA**

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF XEOMIN (se bilag I)

- Spørgsmål vedrørende kvalitet

Kvalitetsmæssigt er Xeomin højtrenset, og lægemiddelstoffet adskiller sig fra Botox® og Dysport® ved at være fri for kompleksdannende proteiner (hæmagglutiner).

Under den gensidige anerkendelsesprocedure var der ikke uenighed om kvalitetsmæssige aspekter.

- Spørgsmål vedrørende virkning

Det kliniske udviklingsprogram bestod af 5 undersøgelser som angivet i følgende tabel:

Tabel 1: Oversigt over kliniske undersøgelser

Undersøgellesland	Fase, population og design	Forsøgsbehandling	Primært endepunkt
AFSLUTTEDE UNDERSØGELSER			
BTC-9901 Tyskland	Fase I 14 raske mandlige forsøgspersoner Åben, med sammenligning mellem behandlinger	4 E Xeomin og Botox intramuskulært	Ændring i maksimal amplitude af CMAP
MRZ-0113 Tyskland	Fase Ib 32 raske forsøgspersoner Dobbeltblind, med sammenligning mellem behandlinger, med analyse af dosis-responsprofil, systemisk spredning og virkningsvarighed	2, 4, 16 eller 32 E Xeomin og Botox intramuskulært	Reduktion i CMAP i uge 4 Opfølgning i 52 uger
BTC-9801 Tyskland	Fase 2-dosisfastlæggelsesundersøgelse 53 patienter med rotationel cervikal dystoni Åben, randomiseret, med aktivt sammenligningspræparat	Xeomin: 10/20 E, 20/40 E, 30/60 E Botox 30/60 E intramuskulært	Ændring i maksimal amplitude af CMAP efter 2 uger
MRZ-0113 Europa og Israel	Fase 3 466 patienter med cervikal dystoni Dobbeltblindt, randomiseret, med aktivt sammenligningspræparat (Botox) og parallelle grupper	70-300 E Xeomin eller Botox intramuskulært	Ændring i TWSTRS- smertescore efter 4 uger
MRZ-0003 Europa og Israel	Fase 3 304 patienter med blefarospasme Dobbeltblindt, randomiseret, med aktivt sammenligningspræparat (Botox) og parallelle grupper	Indtil 70 E Xeomin eller Botox intramuskulært	Ændring i JRS-sumscore efter 3 uger

TWSTRS Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale

JRS: Jankovic Rating Scale

EDB: Extensor digitorum brevis

E: Enhed

Det forelagte kliniske undersøgelsesprogram bestod af:

- De to fase I-undersøgelser MRZ/BTC-9901 og MRZ/BTC-0113, hvoraf sidstnævnte blev udført, efter at fase III-undersøgelserne var afsluttet.
- Én fase II-undersøgelse (MRZ/BTC-9801)
- To fase III-undersøgelser (én for hver af de påtænkte indikationer, henholdsvis torticollis spastica (MRZ/BTC-0013) og blefarospasme (MRZ/BTC-0003))

Derudover er tre kliniske undersøgelser med Xeomin i gang:

- I undersøgelsen vedrørende spasticitet i overekstremiteterne (MRZ 0410) har 144 patienter påbegyndt det andet injektionsforløb, hvor der bliver givet indtil 400 E Xeomin.
- I undersøgelsen vedrørende cervikal dystoni (MRZ 0408) anvendes Xeomin i doser på indtil 240 E. Her har 31 patienter påbegyndt det andet injektionsforløb.
- I blefarospasmeundersøgelsen (MRZ 0433) har én patient påbegyndt det andet injektionsforløb.

Dosering

Ansøgeren forelagde tre ikke-kliniske undersøgelser samt to fase I-, én fase II- og én fase III-undersøgelse som dokumentation for, at der er fastlagt en sikker dosering for Xeomin.

- Ikke-kliniske data

I de ikke-kliniske undersøgelser blev Xeomin og Botox sammenlignet med hensyn til farmakologisk virkning (graden af paralytisk aktivitet, virkningen på bevægeligheden, det tidsmæssige forløb af virkningen på paralyse samt varigheden):

- Den paralytiske aktivitet af Xeomin og Botox blev vurderet ved regional paralysetest hos mus efter 3 gentagne intramuskulære injektioner med 6 og 13 ugers mellemrum af en dosis på indtil 0,64 letaldosisenheder (LDU) til hvert dyr af Xeomin og Botox (ca. 32 LDU/kg).
- Virkningen af Xeomin og Botox på bevægeligheden (passiv og aktiv bevægelse) blev vurderet i en akut intravenøs toksicitetsundersøgelse i mus med indtil 68 LDU/kg.
- Den paralytiske virkning af Xeomin og Botox blev analyseret ved elektromyografi (EMG) in vivo i hanaber efter en enkelt intramuskulær injektion af 16 LDU/kg i venstre m. glutaeus medius.

De ikke-kliniske data viste klart, at én enhed Xeomin er ækvipotent med én enhed Botox, og der blev påvist klar dosis-respons-sammenhæng hos to dyrearter. Af resultaterne kan det konkluderes, at Xeomin og Botox har stort set samme farmakologiske virkning i dyr.

- Kliniske data

Begge fase I-undersøgelser viste, at Xeomin ved samme dosis var lige så effektivt som Botox i EMG-målingerne; det blev klart demonstreret, at den paralytiske virkning af Xeomin og Botox stiger med stigende dosis, og en tilsvarende tendens blev iagttaget i en fase II-undersøgelse.

I fase II-dosisfastsættelsesundersøgelsen hos patienter med rotationel cervikal dystoni blev virkningen af tre forskellige doser (10, 20 og 30 E) Xeomin sammenlignet med Botox i optimal dosis (30 E).

Den primære virkningsvariabel var reduktionen i forhold til baseline af det mest relevante signal (dvs. signalet med størst amplitude) ved overfladisk elektromyografi (EMG) fra den dystoniske m. sternocleidomastoideus ved maksimal voluntær aktivering 14 dage efter injektion. I undersøgelsen lykkedes det ikke at fastlægge den optimale terapeutiske dosis af Xeomin ved torticollis spastica, da der ikke var statistisk signifikante forskelle mellem behandlingerne (totalt eller parvis), men det blev påvist, at Xeomin og Botox svarer til hinanden med hensyn til virkning, bestemt ved EMG. Der var imidlertid klar sammenhæng mellem Xeomin-dosis og den gennemsnitlige ændring i det overfladiske EMG-signal fra musculus sternocleidomastoideus, hvilket må betragtes som en objektiv parameter.

Når der tages hensyn til data fra de ikke-kliniske undersøgelser, den tidlige fase I-undersøgelse og dens konklusioner samt fase II-undersøgelsen – som dog kun tillod at drage begrænsede slutninger – var Xeomin-dosis i de to fase III-undersøgelser baseret på den fastlagte dosis af Botox. Denne tilgang kan godtages. Under en videnskabelig rådgivningsprocedure i 2000 fremsatte EMEA ikke krav eller anbefalinger om, at der skulle udføres yderligere fase II-undersøgelser inden fase III-undersøgelserne.

Ansøgeren forelagde virkningsdata fra fase III-undersøgelsen vedrørende torticollis spastica. Undersøgelsen viste, at Xeomin (70-300 E) ikke er underlegent i forhold til Botox (70-300 E). En

tilsvarende dosis-responssammenhæng er påvist for Xeomin og Botox efter én injektion i fase III-undersøgelsen vedrørende torticollis spastica.

Det ikke-kliniske og kliniske udviklingsprogram er tilrettelagt efter videnskabelig rådgivning fra EMEA og giver som helhed tilfredsstillende dokumentation for, at dosisforholdet mellem Xeomin og Botox er 1:1 hvad angår virkning og sikkerhed, og at det er tilstrækkelig velbegrunderet at anvende samme dosering som den, der gælder for Botox. På denne baggrund er et yderligere omfattende dosisfastlæggelsesprogram ikke etisk forsvarligt.

- Sikkerhedsdata

Følgende tabel angiver det oplyste antal bivirkninger i fase II-undersøgelsen og i fase III-dystoniundersøgelsen:

Tabel 2: Oversigt over bivirkninger i fase II-undersøgelsen (BTC 9501) og i fase III-undersøgelsen vedrørende cervikal dystoni (MRZ 0013)

	Fase II-undersøgelsen vedrørende cervikal dystoni (ITT) (BTC-9801)					Fase III-undersøgelsen vedrørende cervikal dystoni (ITT) (MRZ-0013)	
	Xeomin 10/20 E	Xeomin 20/40 E	Xeomin 30/60 E	Botox 30/60 E	Xeomin total	Botox	Xeomin
Totalt antal patienter	14	13	14	2	41	232	231
Patienter med bivirkninger	5 (35,7 %)	5 (38,5 %)	2 (14,3 %)	6 (50,0 %)	12 (29,3 %)	57 (24,0 %)	65 (28,1 %)

På grund af det meget lille antal i hver gruppe blev resultaterne af denne fase II-undersøgelse ikke anset for at have sikkerhedsmæssig værdi. Det skal bemærkes, at visse bivirkninger kun er rapporteret for patienter, der har fået Xeomin; dette gælder således dysfagi (rapporteret for én patient i hver Xeomin-gruppe, men ikke for nogen af patienterne i Botox-gruppen). Desuden er to bivirkninger blevet vurderet til at have sammenhæng med forsøgsmedicinen, men ingen i Botox-gruppen. De to medicinrelaterede bivirkninger optrådte begge samme patient, der fik 30/60 E Xeomin. Den ene bivirkning var smerte på injektionsstedet, den anden var dysfagi.

Det forhold, at fase III-undersøgelserne blev udført hos patienter, der forinden var blevet behandlet med Botox, er passende omhandlet i produktresuméet, der nu har ordlyden "erfaringerne med behandlingsnaive patienter er begrænsede".

Manglende data om gentagen administration og behovet for data om immunogenicitet

- Ikke-kliniske data

Der blev udført to kortvarige ikke-kliniske undersøgelser i kaniner: LPT10929 og LPT12444 med gentagen administration af Xeomin i høje doser (25 LDU pr. dyr i LPT10929 og 16-40 LDU pr. dyr i LPT12444) med meget kort mellemrum mellem injektionerne:

- I LPT10929 blev der i undersøgelsens uge 12, to uger efter den sidste administration, konstateret neutraliserende antistoffer mod botulinumneurotoxin type A hos 4 af 8 overlevende kaniner, der var blevet behandlet med Botox, men ikke hos nogen af de 10 overlevende kaniner behandlet med Xeomin.

- I uge 36 af LPT12444, tre uger efter den sidste injektion, var 7 ud af 20 Botox-behandlede kaniner positive i ELISA-testen for antistoffer mod botulinumneurotoxin type A. Heraf udviste 4 kaniner neutraliserende aktivitet mod botulinumneurotoxin type A i hemidiafragma-assayet (der viser, om antistofferne er neutraliserende eller ikke-neutraliserende). Ét af de Xeomin-behandlede dyr reagerede derimod positivt i ELISA-testen, men udviste ikke neutraliserende aktivitet i hemidiafragma-assayet.

I den ikke-kliniske undersøgelse var Xeomin hverken mere eller mindre immunogent end Botox, selv i doser klart over den anbefalede maksimale dosis til mennesker.

- Kliniske data

Lægemiddelstofferne i Botox og Xeomin er forskellige med hensyn til indhold af Clostridium-proteiner, skønt begge indeholder det samme neurotoksin på 150 kDa, som er det egentlige aktive stof. Botox har et proteinindhold på 5 ng/100 E som et kompleks af neurotoksinet på 150 kDa og inaktive kompleksdannende proteiner, der efter administration hurtigt dissocierer til neurotoksin og kompleksdannende proteiner. Xeomin har et proteinindhold på kun 0,6 ng/100 E, der udelukkende består af neurotoksinet på 150 kDa uden kompleksdannende proteiner. Dette forhold gør det usandsynligt, at sekundært behandlingssvigt oftere skulle forekomme efter injektion af Xeomin end efter injektion af Botox.

Xeomin er udviklet med henblik på at mindske risikoen for dannelse af neutraliserende antistoffer, der kan føre til sekundært behandlingssvigt. Publicerede kliniske undersøgelser (Jankovic et al, 2003¹, 2006², Barnes et al, 2005³) støtter antagelsen om en sammenhæng mellem blodets antistofindhold og indholdet af Clostridium-proteiner, hvilket muligvis er ensbetydende med mindre risiko for sekundært behandlingssvigt ved brug af Xeomin.

I 2003 undersøgte Jankovic 130 patienter, der var behandlet for cervikal dystoni med det oprindelige Botox (25 ng protein/100 E før 1998). Heraf var 42 kun blevet eksponeret for det oprindelige Botox, mens 119 var blevet behandlet med det nuværende Botox (5 ng protein/100 E siden 1998). Blokerende antistoffer blev konstateret hos 4 (9,5 %) af 42 patienter, der kun var blevet behandlet med det oprindelige Botox, men ikke hos nogen af de patienter, der kun var blevet behandlet med det nuværende Botox, skønt den anvendte gennemsnitsdosis pr. gang af det nuværende Botox var højere end af det oprindelige Botox. Disse resultater må fortolkes med forsigtighed, da ikke alle patienter systematisk blev testet for antistoffer mod botulinumtoksin.

De immunologiske reaktioner mod Xeomin blev specifikt undersøgt i fase III-undersøgelsen MRZ-0013 hos patienter med cervikal dystoni. Hos patienter, der var positive ved hemidiafragma-assayet, blev der redegjort for ændringen i TWSTRS-smertescore fra kontrolbesøget (3 uger efter én injektion) til det afsluttende besøg (12 uger efter én injektion). Disse patienter blev inddelt i tre undergrupper: patienter, der var HDA-negative, patienter, der var positive med antistoftiter < 5 millienheder/ml, og patienter, der var positive med antistoftiter > 5 millienheder/ml.

Af de Xeomin-patienter, som havde negativt muse-hemidiafragma-assay ved baseline som tegn på fravær af neutraliserende antistoffer, reagerede de to positivt (< 5 millienheder/ml) ved det afsluttende besøg. Af Botox-patienterne var de fire negative ved baseline, men var positive ved det afsluttende besøg (< 5 millienheder/ml hos 3 patienter, og > 5 millienheder/ml hos én patient). Hos to patienter i hver behandlingsgruppe steg HDA-titeren desuden fra < 5 millienheder/ml til > 5-millienheder/ml. I begge behandlingsgrupper var der fire patienter, hvis HDA-test var positiv ved baseline, men negativ ved det afsluttende besøg.

I fase III-undersøgelsen MRZ-0003 hos patienter med blefarospasme havde ingen af patienterne i nogen af de to behandlingsgrupper en antistoftiter over 1 millienhed/ml, målt ved HDA, ved baseline eller ved det afsluttende besøg.

Fase III-undersøgelserne fortæller ikke så meget om immunogeniciteten, da patienterne forud var blevet behandlet med Botox, og da Xeomin kun blev givet én gang. Der kan derfor ikke sluttes noget heraf om immunogeniciteten af Xeomin i forhold til Botox. Intet tyder imidlertid på, at Xeomin skulle have større antigenvirkning end Botox.

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

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

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

Der kører i øjeblikket tre kliniske undersøgelser med Xeomin (alle med en placebo-kontrolleret hovedperiode med én enkelt injektion og efterfølgende forlængelsesperioder, hvor der kun gives Xeomin). I de igangværende undersøgelser er data stadig blindet, men indtil nu er der ikke kommet meldinger om sekundært behandlingssvigt som følge af antistofdannelse.

I undersøgelsen vedrørende spasticitet i overekstremiteterne (MRZ 0410) har 144 patienter påbegyndt det andet injektionsforløb, hvor der gives indtil 400 E Xeomin. 110 patienter er i det tredje og 13 patienter i det fjerde injektionsforløb. Der udføres HDA-test ved baseline og flere gange under undersøgelsen. Resultater heraf foreligger for 107 patienter efter det andet injektionsforløb og for 73 patienter fire uger efter det tredje injektionsforløb. Der er ikke fundet neutraliserende antistoffer.

I undersøgelsen af cervikal dystoni (MRZ 0408) hvor Xeomin anvendes i doser på indtil 240 E, har 63 patienter fået den anden injektion, 27 patienter den tredje og 6 patienter den fjerde injektion. Indtil nu er der ved screening med FIA (fluorescensimmunoassay) ikke fundet antistofdannelse efter injektion af Xeomin. Da ansøgerens besvarelse blev modtaget, var HDA-analyserne af de foreliggende prøver endnu ikke afsluttet. I mellemtiden er resultaterne blevet til rådighed og viser ét positivt testresultat ved baseline og før tredje injektion, samt to positive resultater fire uger efter første injektion og før anden injektion. Men da det ene af de to positive resultater fire uger efter første injektion og før anden injektion optrådte hos en patient, der forinden var blevet behandlet med Botox, og da undersøgelsen stadig er blindet, kan der ikke heraf drages konklusioner om immunogeniciteten af Xeomin.

Ansøgeren anmodes om at forelægge resultaterne af alle planlagte HDA-test fra undersøgelsen vedrørende spasticitet af overekstremiteterne (MRZ 0410) og fra undersøgelsen vedrørende cervikal dystoni (MRZ 0408), når de pågældende undersøgelser er afblinded.

I blefarospasmeundersøgelsen (MRZ 0433) har seks patienter modtaget den anden injektion.

I de igangværende undersøgelser har der således indtil nu ikke været tilfælde af sekundært behandlingssvigt efter gentagne administrationer af Xeomin (eller placebo) til i alt 213 patienter, skønt Xeomin til dels er blevet anvendt i meget høje doser (hvad der sædvanligvis er en risikofaktor for antistofdannelse).

Ansøgeren har forpligtet sig til at udføre en post-marketing overvågningsundersøgelse, hvor immunogeniciteten af Xeomin vil blive nærmere undersøgt efter gentagen administration (indtil 6 injektionsforløb). Den påtænkte undersøgelse er en åben undersøgelse med én forsøgsarm, hvor der er planlagt deltagelse af 74 patienter med cervikal dystoni (naive og tidligere behandlede).

Endelig påberåbes der ikke potentielt lavere risiko for antistofdannelse i det foreslåede produktresumé for Xeomin: "Det er ikke undersøgt, om sekundært manglende respons grundet udviklingen af antistoffer er mindre hyppig under Xeomin-behandling end under behandling med konventionelle præparater, der indeholder botulinum type A-toksinkomplekset. I tilfælde af manglende respons bør andre behandlingsformer overvejes."

Sikkerhedsprofil

- Overordnet sammenligning af bivirkninger i fase I-III-undersøgelser

Der er i alt udført fem kliniske undersøgelser (BTC-9901, MRZ-0113, BTC-9801, MRZ-0013 og MRZ-0003) af sikkerheden og virkningen af Xeomin. Tilsammen indeholder undersøgelserne data fra 908 patienter, hvoraf 466 er blevet behandlet med Xeomin og 442 med Botox.

Af disse 908 patienter fik de 239 bivirkninger. Procentdelen af patienter med bivirkninger var næsten ens i de to behandlingsgrupper (26,6 % i Xeomin-gruppen og 26,0 % i Botox-gruppen). De hyppigste bivirkninger (dvs. med en forekomst ≥ 1 %) var dysfagi, ptose, ryg- og knoglesmerter samt muskelsvaghed. Størstedelen blev bedømt som lette eller moderate. Det eneste tilfælde af svær dysfagi forekom i Botox-gruppen.

Ansøgeren har oplyst det totale antal bivirkninger uden at skelne mellem, om de er behandlingsrelaterede eller ikke behandlingsrelaterede. Der var ikke statistisk signifikant forskel mellem Xeomin og Botox med hensyn til det samlede antal behandlingsrelaterede eller ikke behandlingsrelaterede bivirkninger.

- Fase III-undersøgelse vedrørende cervikal dystoni (MRZ 0013)

65 ud af 231 (28,1 %) af de Xeomin-behandlede patienter i undersøgelsen rapporterede om i alt 110 bivirkninger. For Botox rapporterede 57 ud af 232 patienter (24,6 %) om i alt 90 bivirkninger. De fleste bivirkninger var lette til moderate i begge grupper. De hyppigst indberettede bivirkninger var dysfagi (Xeomin 10,8 %; Botox 8,2 %; $p = 0,29$). I Botox-gruppen var der ét tilfælde af svær dysfagi.

- Fase III-undersøgelsen vedrørende blefarospasme

40 ud af 148 (27,0 %) af de Xeomin-behandlede patienter i undersøgelsen rapporterede om i alt 57 bivirkninger. For Botox rapporterede 45 ud af 152 patienter (29,6 %) om i alt 62 bivirkninger. Alle bivirkninger var af let til moderat grad bortset fra ét tilfælde af behandlingsrelateret ptose i Xeomin-gruppen og ét tilfælde af ikke-behandlingsrelateret myokardieinfarkt i Botox-gruppen. Den hyppigst indberettede bivirkning var ptose (Xeomin 6,1%; Botox 4,6%).

I de kliniske undersøgelser var de **behandlingsrelaterede bivirkninger** imidlertid numerisk hyppigere i Xeomin-gruppen end i Botox-gruppen.

	Fase III-undersøgelsen vedrørende cervikal dystoni (MRZ 60201-0013)		Fase III-undersøgelsen vedrørende blefarospasme (MRZ 60201-0003)	
	XEOMIN (n = 231)	BOTOX (n = 232)	XEOMIN (n = 148)	BOTOX (n = 155)
Patienter med behandlingsrelaterede bivirkninger	38 (16,5%)	27 (11,6%)	18 (12,1 %)	13 (8,38 %)
95 % SI for forskellen i andelen af behandlingsrelaterede bivirkninger (Xeomin vs. Botox)	(-1,5% ; +11,3%)		(-3,2% ; +11%)	

Behandlingsrelaterede bivirkninger optrådte således hyppigere i Xeomin-gruppen end i Botox-gruppen.

Hyppigheden af alvorlige bivirkninger i alle undersøgelserne var 2,1 % for Xeomin og 2,7 % for Botox. Alle alvorlige bivirkninger blev bedømt som ikke-behandlingsrelaterede.

I fase II-undersøgelsen vedrørende cervikal dystoni blev der indberettet ét dødsfald (kolonkarcinom), der blev vurderet til at være uden sammenhæng med forsøgsbehandlingen (Botox).

Tre patienter udgik af undersøgelserne før tid på grund af bivirkninger, der blev anset for ikke-medicinrelaterede.

Erfaringerne efter markedsføring viste ikke anderledes eller nye sikkerhedssignaler for Xeomin end for andre lægemidler indeholdende botulinumtoksin.

Anbefaling

Ansøgeren har forpligtet sig til at udføre en post-marketing undersøgelse, hvor immunogeniciteten af Xeomin vil blive nærmere undersøgt ved gentagen administration (indtil 6 injektionsforløb).

Ansøgeren anmodes om at forelægge resultaterne af alle planlagte HDA-test i undersøgelsen vedrørende spasticitet af overekstremiteterne (MRZ 0410) og vedrørende cervikal dystoni (MRZ 0408), når de pågældende undersøgelser er afblinded.

Overordnet viser sikkerhedsdataene, at forekomsten af bivirkninger er næsten den samme i de to behandlingsgrupper (26,6 % i Xeomin-gruppen og 26 % i Botox-gruppen).

Den hyppigste bivirkning, der i det mindste muligvis var behandlingsrelateret, var **dysfagi** (henholdsvis 5,2 % for Xeomin mod 3,4 % for Botox i den poolede stikprøve, og 10 % for Xeomin mod 8,2 % i den cervikale fase III-dystoniundersøgelse). Der blev ikke fundet statistisk forskel mellem de to behandlingsgrupper. Det eneste tilfælde af svær dysfagi optrådte hos en patient behandlet med Botox.

Den næsthyppest (i det mindste muligvis behandlingsrelaterede) bivirkning var **ptose**, der optrådte med sammenlignelig hyppighed (henholdsvis 1,9 % for Xeomin og 1,8 % for Botox i den poolede stikprøve, og 6,1% for Xeomin mod 4,6 % for Botox i fase III-blefarospasmeundersøgelsen). Behandlingsrelateret muskelslaphed blev iagttaget hos 1,1 % af alle patienter, der var randomiseret til Xeomin, mod 0,2 % af alle Botox-patienter. I fase Ib-undersøgelsen MRZ-0113 sås derimod ingen forskel i udsivning af de to præparater til tilgrænsende muskler.

Forekomsten af alvorlige bivirkninger var lav i alle undersøgelserne, og hyppigheden i de to behandlingsgrupper var ens. Der blev ikke rapporteret om behandlingsrelaterede alvorlige bivirkninger eller udtræden på grund af bivirkninger.

Ud over den liste over opfølgende foranstaltninger, der blev drøftet og anmodet af koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentraliserede procedurer (human), anmodede CHMP om, at nedenstående opfølgende foranstaltninger forelægges de kompetente nationale myndigheder og vurderes med referencemedlemsstaten som koordinerende instans:

- Gennemførelse af en post-marketing undersøgelse til undersøgelse af sikkerheden og virkningen af Xeomin ved gentagen administration (indtil 6 injektionsforløb).
- Forelæggelse af resultaterne af en farmakodynamisk undersøgelse, hvor "spredning" af neurotoxin kvantificeres og sammenlignes med to andre Botox-præparater.
- Forelæggelse af resultaterne af alle planlagte HDA-test i undersøgelsen vedrørende spasticitet af overekstremiteterne (MRZ 0410) og vedrørende cervikal dystoni (MRZ 0408), når de pågældende undersøgelser er afblinded.
- Forelæggelse af en risikostyringsplan i overensstemmelse med den aktuelle guideline, herunder:
 - Detaljerede strategier til uddannelse af læger, herunder korrekt injektionsteknik, dosering, produkternes manglende ombyttelighed samt programmer til vedholdende og forbedret overvågning af spredningsreaktioner i klinisk praksis og i kliniske forskningsundersøgelser.
 - Information om anvendelsesmønstre og om typer af ordinerende læger/brugere af Xeomin med henblik på at fastslå, hvorvidt og på hvilken type klinikker produktet anvendes til ikke-godkendte kosmetiske formål, specielt i EU.
 - Foranstaltninger, der sikrer, at patienterne informeres korrekt om de sikkerhedsmæssige problemer i forbindelse med sådanne produkter, f.eks. passende mærkning og patientinformation. Denne information bør specielt indeholde en anvisning om straks at søge lægehjælp ved synke-, tale- eller vejrtrækningsproblemer.
 - Specifik inkludering af hændelser med toksinspredning i listen over hændelser, der aktivt overvåges.

- Særlig vurdering af spredningsreaktioner som led i fremtidige kliniske forskningsundersøgelser.
- Forpligtelse til at underrette de kompetente nationale myndigheder, hvis der sker væsentlige ændringer i indberetningshyppigheden.

BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Ud fra følgende betragtninger:

- indbringelsen vedrørte den potentielle offentlige sundhedsrisiko som følge af manglende oplysninger om gentagen administration og om immunogeniciteten af Xeomin
- doseringen af Xeomin
- sikkerhedsprofilen af Xeomin i de to kliniske fase III-undersøgelser -

anbefalede CHMP på grundlag af den dokumentation, der er forelagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, og den faglige drøftelse i udvalget udstedelse af markedsføringstilladelse. Produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III for Xeomin.

BILAG III

**PRODUKTRESUME,
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xeomin 100 LD₅₀ enheder pulver til injektionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 hætteglas indeholder 100 LD₅₀ enheder Clostridium botulinum type A-neurotoksin (150kD) uden kompleksdannende proteiner

* En enhed svarer til den mediane letale dosis (LD₅₀), når det rekonstituerede lægemiddel injiceres intraperitonealt i mus under nærmere fastlagte betingelser.

På grund af forskelle i LD₅₀-testen er disse enheder specifikke for Xeomin og kan ikke erstattes med andre præparater med botulinumtoksin.

Hjælpestoffer:

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til injektionsvæske, opløsning

Hvidt pulver

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Xeomin er indiceret til symptombehandling af blefarospasme og cervikal dystoni, specielt spastisk torticollis hos voksne.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Det anbefalede antal enheder af Xeomin kan ikke erstattes med enheder af andre præparater med botulinumtoksin.

Xeomin må kun anvendes af læger med specialviden og dokumenteret erfaring i administration af botulinumtoksin samt i brug af det nødvendige udstyr, fx EMG (elektromyografi).

Rekonstitueret Xeomin er beregnet til intramuskulær injektion.

Den optimale dosering og antallet af injektionssteder i den behandlede muskel fastsættes af lægen til den enkelte patient. Dosis skal titreres.

Vedrørende vejledning i rekonstitution/fortynding af hætteglassene, se pkt. 6.6. Efter rekonstitution må Xeomin kun anvendes til et enkelt injektionsforløb og kun til én patient.

Doseringen af Xeomin kan reduceres eller øges ved at administrere et større eller mindre injektionsvolumen. Jo mindre injektionsvolumen, desto mindre bliver trykfornemmelsen og udbredelsen af botulinum type A-neurotoksin i den injicerede muskel. Dette er en fordel, da det reducerer påvirkningen af nærliggende muskler ved injektion i små muskelgrupper.

Blefarospasme

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

Xeomin injiceres medalt og lateralt i musculus orbicularis oculi i det øvre øjenlåg og lateralt i musculus orbicularis oculi i det nedre øjenlåg. Endvidere kan injektionen gives i øjenbrynet, lateralt i musculus orbicularis og i overansigtet, hvis kramper i disse regioner påvirker synet.

Den anbefalede initialdosis er 1,25–2,5 E (volumen 0,05-0,1 ml) i hvert sted. Initialdosen må ikke overstige 25 E pr. øje. Til behandling af blefarospasme må den totale administrerede dosis ikke overstige 100 E hver 12. uge.

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

Den mediane første virkning indtræffer i løbet af fire dage efter injektion. Generelt varer virkningen af den enkelte behandling i ca. 3-4 måneder, men den kan dog være signifikant længere eller kortere. Behandlingen kan gentages efter behov.

Ved gentagne behandlingsforløb kan dosis øges op til det dobbelte, hvis respons på den indledende behandling anses for utilstrækkelig – hvilket sædvanligvis defineres som en virkning af højst to måneders varighed. Injektion af mere end 5,0 E pr. injektionssted synes imidlertid ikke at indebære yderligere fordele. Normalt giver det ingen yderligere fordel at udføre behandlingen hyppigere end hver tredje måned.

Spasmodisk torticollis

Ved behandlingen af spasmodisk torticollis skal doseringen af Xeomin tilpasses den enkelte patient ud fra patientens hoved- og nakkestilling, placering af eventuelle smerter, muskelhypertrofi, legemsvægt og respons på injektionen. En egnet steril kanyle (fx 25-30 gauge/0,30-0,50 mm) anvendes til injektioner i overfladiske muskler og fx en 22 gauge/0,70 mm kanyle til injektioner i dybere muskulatur. Det anbefalede injektionsvolumen er ca. 0,1 til 0,5 ml.

Ved behandling af spasmodisk torticollis injiceres Xeomin sædvanligvis i musculus sternocleidomastoideus, musculus levator scapulae, musculus scalenus, musculus splenius capitis og/eller musculus 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 under elektromyografisk vejledning. Ved valg af en passende dosis skal der tages højde for muskelmassen og graden af hypertrofi eller atrofi.

I praksis er den maksimale totale dosis sædvanligvis ikke mere end 200 E. Der kan gives doser på op til 300 E. Der bør højst gives 50 E på hvert injektionssted.

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.

Den mediane første virkning indtræffer i løbet af syv dage efter injektion. Generelt varer virkningen af den enkelte behandling i ca. 3-4 måneder, men den kan dog være signifikant længere eller kortere. Der bør gå mindst 10 uger mellem to behandlingsforløb.

Alle indikationer

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

- klinisk verifikation af neurotoksinets virkning på den injicerede muskel: fx en elektromyografisk undersøgelse på en specialafdeling
- analyse af årsagen til manglende respons, fx 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 manglende respons, 2) EMG-vejledning, 3) det anbefalede mindste interval mellem initial og gentaget behandling må ikke overskrides

Patienten bør betragtes som en primær ikke-responsent i tilfælde af udeblivende effekt ved den første injektion. Det er ikke undersøgt, om sekundært manglende respons grundet udviklingen af antistoffer er mindre hyppig under Xeomin-behandling end under behandling med konventionelle præparater, der indeholder botulinum type A-toksinkomplekset. I tilfælde af manglende respons bør andre behandlingsformer overvejes.

Xeomin er ikke undersøgt hos den pædiatriske population og bør derfor ikke anvendes til denne aldersgruppe, før der foreligger yderligere data.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof botulinum type A-neurotoksin eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Generaliserede forstyrrelser i muskelaktivitet (fx myasthenia gravis, Lambert-Eaton syndrom).

Infektion på det foreslåede injektionssted.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der er rapporteret bivirkninger, der skyldtes spredning af toksinet fjernt fra administrationsstedet (se pkt. 4.8) og somme tider var dødelige. I nogle tilfælde var de forbundet med dysfagi, pneumoni og/eller signifikant svækkelse.

Patienter, der behandles med terapeutiske doser, kan opleve voldsom muskelsvaghed. Patienter med tilgrundliggende neurologiske lidelser inklusive synkebesvær har en øget risiko for at få disse bivirkninger. Hos disse patienter bør botulinumtoksin-produktet 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.

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

I sjældne tilfælde kan der opstå en anafylaktisk reaktion efter injektion af botulinum type A-neurotoksin (se pkt. 4.8). Adrenalin og andre antianafylaksimidler skal være til rådighed.

Før administration af Xeomin skal lægen gøre sig bekendt med patientens anatomi og eventuelle ændringer af anatomien grundet tidligere kirurgiske indgreb. Der bør udvises ekstra forsigtighed, når injektionen gives tæt på følsomme strukturer såsom halspulsåren og lungespidsen.

Der er begrænset erfaring med behandling af patienter, der ikke tidligere har fået botulinumtoksin, og med langtidsbehandling.

Xeomin bør anvendes med forsigtighed:

- hvis der opstår en blødningsforstyrrelse uanset art
- hos patienter, der behandles med antikoagulantia
- hos patienter, der lider af amyotrofisk lateralsklerose eller andre sygdomme, der resulterer i perifer neuromuskulær dysfunktion
- i målmuskler, der udviser udtalt svaghed eller atrofi.

De anbefalede enkeltdoser af Xeomin må ikke overskrides, og intervallerne mellem injektioner må ikke afkortes.

Den kliniske virkning af botulinum type A-neurotoksin kan øges eller reduceres ved gentagne injektioner. Det kan muligvis skyldes forskellige rekonstitutionsmetoder, de valgte intervaller mellem injektioner, de injicerede muskler og marginale forskelle mellem toksinets virkning, der skyldes den anvendte biologiske testprocedure eller sekundært manglende respons.

For hyppig administration af botulinumtoksin kan føre til dannelse af antistoffer og dermed til resistens mod behandlingen (se pkt. 4.2).

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

Xeomin indeholder albumin, som er udvundet af humant blod. Standardmetoder til forebyggelse af infektioner, der skyldes brug af lægemidler tilberedt ud fra humant blod eller plasma, omfatter nøje udvælgelse af donorer, screening af enkeltdonationer og plasmapools for specifikke markører for infektion samt inklusion af effektive metoder som led i fremstillingen til inaktivering/fjernelse af virus. Til trods herfor kan muligheden for overførsel af infektionskilder ikke fuldstændigt udelukkes ved administration af lægemidler fremstillet ud fra humant blod eller plasma. Det gælder også for ukendte eller nytilkomne vira og andre patogener. Der foreligger ingen rapporter om overførsel af vira med albumin, der er fremstillet i henhold til Den europæiske Farmakopés specifikationer efter anerkendte processer.

Blefarospasme

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

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 blinke efter injektion af Xeomin i musculus orbicularis kan føre til eksposition af cornea, vedvarende epiteldefekter og cornea-ulceration, især hos patienter med lidelser i kranienerven (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

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 (fx i form af en ernæringssonde) (se også pkt. 4.8). Dysfagi kan vare i op til 2-3 uger efter injektion, men i et enkelt tilfælde rapporteredes op til 5 måneders varighed. Begrænsning af den dosis, der injiceres i musculus sternocleidomastoideus til mindre end 100 E kan muligvis nedsætte forekomsten af dysfagi. Patienter med mindre halsmuskelmasse eller patienter med behov for bilaterale injektioner i musculus 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.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Teoretisk set kan virkningen af Botulinum neurotoksin blive forstærket af aminoglykosid-antibiotika eller andre lægemidler, der interfererer med neuromuskulær transmission, fx muskelafslappende midler af tubocurarin typen.

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.

4-aminoquinoliner kan nedsætte virkningen af Xeomin.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra anvendelse af botulinum type A-neurotoksin hos gravide kvinder. Reproduktionstoksicitet er set i dyreforsøg (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke.

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

Det vides ikke, om botulinum type A-neurotoksin udskilles i modermælk, og brug af Xeomin under amningen frarådes.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Xeomin påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Grundet arten af de sygdomme, der behandles, kan evnen til at føre bil og betjene maskiner være nedsat. Grundet latenstiden for deres opståen kan nogle af de terapeutiske virkninger og/eller bivirkninger ved Xeomin også interferere med evnen til at føre bil eller betjene

maskiner. Personer, der berøres af dette bør i konsekvens heraf undgå disse aktiviteter, indtil de atter er fuldt funktionsdygtige.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger kan opstå på grund af fejlplacerede injektioner af botulinum type A-neurotoksin, der midlertidigt paralyserer nærliggende muskelgrupper. Store doser kan medføre paralyse i muskler, der ligger fjernt fra injektionsstedet. Sædvanligvis indtræffer bivirkninger i løbet af den første uge efter behandlingen, og de er normalt midlertidige. De kan være begrænset til området omkring injektionsstedet (fx lokale smerter, ømhed på injektionsstedet og blødning på injektionsstedet).

Hyppighed pr. indikation

Baseret på klinisk erfaring gives oplysninger om hyppigheden af bivirkninger for de enkelte indikationer nedenfor. Hyppigheden klassificeres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og meget sjælden ($< 1/10.000$).

Blefarospasme

Følgende bivirkninger ved Xeomin blev rapporteret:

Nervesystemet

Ikke almindelige: Paræstesi, hovedpine

Øjne

Almindelige: Ptose, tørre øjne

Ikke almindelig: Konjunktivit

Mave-tarmkanalen

Ikke almindelig: Mundtørhed

Hud og subkutane væv

Ikke almindelig: Hududslæt

Knogler, led, muskler og bindevæv

Ikke almindelig: Muskelsvækkelse

Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer

Ikke almindelig: Påført skade

Derudover kendes følgende bivirkninger og dermed deres hyppighed for det sammenlignelige stof, der indeholder konventionelt botulinum type-A-toksinkompleks, og som er anvendt i kliniske afprøvninger med Xeomin. Disse bivirkninger kan muligvis også forekomme med Xeomin.

Nervesystemet

Ikke almindelige: Svimmelhed, ansigtsslammelse

Øjne

Almindelige: Overfladisk punktformig keratitis, øjenlågsslammelse, øjenirritation, lysfølsomhed, tåreflåd

Ikke almindelige: Keratitis, ektropion, diplopi, entropion, synsforstyrrelser, uskarpt syn

Sjælden: Hævelse i øjenlåg

Meget sjældne: Vinkelbloklaukom, cornea-ulceration

Hud og subkutane væv

Ikke almindelig: Dermatitis

Knogler, led, muskler og bindevæv

Ikke almindelige: Svækkelse af ansigtsmuskler

Almene symptomer og reaktioner på administrationssted

Ikke almindelig: Træthed

Spasmodisk torticollis

Følgende bivirkninger ved Xeomin blev rapporteret:

Nervesystemet

Ikke almindelige: Hovedpine, tremor

Øjne

Ikke almindelig: Øjensmerter

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: Dysfoni

Mave-tarmkanalen

Almindelig: Dysfagi

Ikke almindelige: Diaré, mundtørhed, opkastning, colitis.

Hud og subkutane væv

Ikke almindelige: Hududslæt, erytem, pruritus, øget svedtendens

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelige: Muskelsvækkelse, rygsmerter

Ikke almindelige: Skeletsmerter, myalgi

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Ikke almindelige: Asteni, inflammation ved injektionsstedet, ømhed ved injektionsstedet

Derudover kendes følgende bivirkninger og dermed deres hyppighed for det sammenlignelige stof, der indeholder konventionelt botulinum type-A-toksinkompleks, og som er anvendt i kliniske afprøvninger med Xeomin. Disse bivirkninger kan muligvis også forekomme med Xeomin.

Nervesystemet

Almindelige: Svimmelhed, følelsesløshed, sløvhed

Øjne

Ikke almindelige: Diplopi, ptose

Luftveje, thorax og mediastinum

Almindelige: Rhinitis, øvre luftvejsinfektion

Ikke almindelige: Dyspnø, stemmeforandringer

Mave-tarmkanalen

Almindelige: Kvalme, mundtørhed

Hud og subkutane væv

Almindelig: Hudsår

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelige: Stivhed, hypertoni

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelige: Smerter, lokal svækkelse

Almindelige: Generel svækkelse, influenzalignende symptomer, utilpashed

Ikke almindelig: Feber

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. Dysfagi synes at være dosisafhængigt. I kliniske forsøg med botulinum type A-neurotoksinkompleks rapporteredes det, at dysfagi forekommer mindre hyppigt med totaldoser under 200 E pr. behandlingsforløb.

Generelt

Følgende supplerende oplysninger er baseret på publikationer om konventionelle præparater, der indeholder botulinum type A-toksinkomplekset.

Der er rapporteret meget sjældne bivirkninger, der skyldtes spredning af toksinet fjernt fra administrationsstedet (voldsom muskelsvækkelse, dysfagi og aspirationspneumoni med dødeligt udfald i nogle tilfælde) (se pkt. 4.4).

Dysfagi er forekommet efter injektion andre steder end i halsmuskulaturen.

Der har været sjældne rapporter om bivirkninger relateret til det kardiovaskulære system såsom arytmi og myokardieinfarkt - nogle med dødelig udgang. Det forbliver uklart, om disse dødsfald blev induceret af konventionelle præparater med botulinum type A-toksinkompleks eller skyldtes eksisterende kardiovaskulære lidelser.

Et tilfælde af perifer neuropati er rapporteret hos en mand, efter at han havde fået fire serier injektioner af et konventionelt præparat med botulinum type A-toksinkompleks (for hals- og rygs spasme og kraftige smerter) over en 11-ugers periode.

En kvindelig patient udviklede plexopathia brachialis to dage efter injektion af et konventionelt præparat med botulinum type A-toksinkompleks til behandling af cervikal dystoni med raskmelding efter fem måneder.

Erythema multiforme, urticaria, psoriasis-lignende udslæt, pruritus og allergiske reaktioner er beskrevet ved brug af konventionelle præparater med botulinum type A-toksinkompleks, men den kausale sammenhæng er fortsat uklar.

Efter injektion af konventionelt botulinum type A-toksinkompleks viste EMG øget sitren i nogle fjerne muskler, som ikke var forbundet med muskelsvaghed eller andre typer elektrofysiologiske anomaliteter.

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering:

Øgede doseringer af botulinum type A-neurotoksin kan resultere i udtalt neuromuskulær paralyse fjernt fra injektionsstedet. Symptomerne på overdosering opstår ikke umiddelbart efter injektionen, men kan omfatte generel svækkelse, ptose, diplopi, synke- og talebesvær eller lammelse af åndedrætsmusklerne, der fører til aspirationspneumoni.

Tiltag i tilfælde af overdosering:

I tilfælde af overdosering skal patienten være under lægetilsyn i flere dage. Hvis der fremkommer tegn på forgiftning, skal patienten indlægges og have generel understøttende behandling. I tilfælde af lammelse af åndedrætsmusklerne vil intubering og assisteret ventilation vil være nødvendigt, indtil der opnås bedring.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre muskelrelaksantia, perifert virkende, ATC-kode: M03AX01

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 forhindres (kemisk denervering). Restitution af impulstransmission opnås ved dannelse af nye nerveterminaler og motoriske endeplader.

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

- a) Binding til de kolinerge nerveterminaler
- b) Indtrængen eller internalisering i nerveterminalen, samt
- c) Hæmning af acetylcholinfrigivelse ved intracellulær forgiftning inde i nerveterminalen.

Botulinum type A-neurotoksins tunge kæde bindes med en exceptionel selektivitet og affinitet til receptorer, der kun findes på kolinerge terminaler. Efter internalisering af neurotoksinet spalter den lette kæde meget specifikt målproteinet (SNAP 25), som er essentielt for frigivelse af acetylcholin.

Regeneration efter injektion finder normalt sted i løbet af 3-4 måneder, når nerveterminalerne kommer frem og igen forbindes med endepladen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

a) 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 kolinerge nerveterminaler.

Nativt botulinumtoksin er et kompleks med høj molekylvægt, som ud over neurotoksinet (150 kD) indeholder andre non-toksiske proteiner som hæmagglutinin og non-hæmagglutinin. Modsat konventionelt fremstillede præparater med botulinum type A-toksinkompleks indeholder Xeomin rent (150 kD) neurotoksin, idet det ikke indeholder kompleksdannende proteiner.

I lighed med mange andre proteiner på samme størrelse er det påvist, at botulinum type A-neurotoksin gennemgår retrograd aksonal transport efter intramuskulær injektion. Retrograd transsynaptisk passage af aktivt botulinum type A-neurotoksin ind i centralnervesystemet er imidlertid ikke påvist.

Receptorbundet botulinum type A-neurotoksin optages i nerveterminalen ved endocytose, før det når sit mål (SNAP-25), og nedbrydes til sidst intracellulært. Frit cirkulerende botulinum

type A-neurotoksinmolekyler, der ikke er bundet til præsynaptiske kolinerge nerveterminalreceptorer, vil blive optaget ved fagocytose eller pinocytose og nedbrudt som ethvert andet frit cirkulerende protein.

b) Fordeling af det aktive stof hos patienter:

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af kardiovaskulær sikkerhedsfarmakologi.

I undersøgelser af Xeomins toksicitet efter gentagne doser var fundene især relateret til stoffets farmakodynamiske virkning.

Lokal intolerans blev ikke påvist. Undersøgelser af Xeomins reproduktionstoksicitet udført hos kaniner viste ingen uønskede virkninger på fertiliteten hos han- eller hundyr eller direkte virkninger for embryoets/fosterets udvikling. Administration af Xeomin i dosisniveauer, der udviser klar maternal toksicitet, med en eller to ugers interval øgede antallet af aborter i en prænatal toksicitetsundersøgelse hos kaniner. 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.

Der er ikke udført undersøgelser af Xeomin for genotoksicitet, karcinogenicitet og præ- og postnatal udvikling.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Humant albumin
Saccharose

6.2 Uforligeligheder

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

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas: 3 år

Rekonstitueret opløsning: Kemisk og fysisk holdbarhed efter rekonstitution er påvist i 24 timer ved 2°C til 8°C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes med det samme.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Uåbnet hætteglas: Må ikke opbevares over 25°C.

Opbevaringsforhold for det rekonstituerede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas (type 1-glas) med gummiprop (brombutylgummi) og børnesikret forsegling (aluminium) i pakningsstørrelser med 1 (enkeldosispakning), 2, 3 eller 6 hætteglas (flerstykspakninger). Fås også i hospitalspakning med 6 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

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

Det er god praksis at udføre rekonstitution af hætteglas og tilberedning af injektionssprøjter over plastforede papirhåndklæder for at opsamle spild. En passende mængde solvens (se fortyndingsskemaet) trækkes op i en sprøjte. Den blottede del af hætteglassets gummiprop renses med alkohol (70%), før nålen stikkes ind. Solvensen skal sprøjtes forsigtigt ind i hætteglasset. Hætteglasset skal kasseres, hvis vakuumet ikke trækker solvensen ind i hætteglasset. Efter rekonstitution fremstår Xeomin som en klar farveløs opløsning uden partikelindhold.

Xeomin må ikke anvendes, hvis den rekonstituerede opløsning (tilberedt som angivet ovenfor) er uklar eller indeholder fnug eller partikler.

Den anbefalede fortynding fremgår af tabellen nedenfor:

Tilsat solvens (natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning)	Dosis efter fortynding (enheder/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

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

For sikker bortskaffelse skal ubrugte hætteglas rekonstitueres med lidt vand og dernæst autoklaveres. Alle ubrugte hætteglas, injektionssprøjter og spild m.v. skal autoklaveres, og rester af Xeomin skal inaktiveres med fortyndet natriumhydroxidopløsning (0,1 N NaOH).

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
D-60318 Frankfurt am Main
Tyskland
Tlf.: +49-69/15 03-1
Fax: +49-69/15 03-200

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

40118

**9. DATO FOR FØRSTE MAKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

3. juli 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

[To be completed nationally]

ETIKETTERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL ENKELTDOSISPAKNING (1 HÆTTEGLAS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xeomin 100 LD₅₀ enheder pulver til injektionsvæske, opløsning
Clostridium botulinum type A-neurotoksin (150kD), uden kompleksdannende proteiner

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas indeholder 100 LD₅₀ enheder Clostridium botulinum type A-neurotoksin (150kD), uden kompleksdannende proteiner

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Humant albumin, saccharose

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato: MM/ÅÅÅÅ

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

Må ikke opbevares over 25°C.

Efter rekonstitution må lægemidlet højst opbevares i 24 timer ved 2°C til 8°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

For sikker bortskaffelse skal ubrugte hætteglas rekonstitueres med lidt vand og dernæst steriliseres under højt tryk. Alle ubrugte hætteglas, injektionssprøjter og spild m.v. skal autoklaveres, og rester af Xeomin skal inaktiveres med fortyndet natriumhydroxidopløsning (0,1 N NaOH).

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Merz Pharmaceuticals GmbH
D-60048 Frankfurt/Main
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

MTnr 40118 (DK)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[To be completed nationally]

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritages fra krav om blindeskrift.

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL 1 HÆTTEGLAS, NÅR DET ER EN DEL/KOMPONENT AF EN FLERSTYKSPAKNING MED 2, 3, 6 HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xeomin 100 LD₅₀ enheder pulver til injektionsvæske, opløsning
Clostridium botulinum type A-neurotoksin (150kD), uden kompleksdannende proteiner

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas indeholder 100 LD₅₀ enheder Clostridium botulinum type A-neurotoksin (150kD), uden kompleksdannende proteiner

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Humant albumin, saccharose

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato: MM/ÅÅÅÅ

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 25°C.
Efter rekonstitution må lægemidlet højst opbevares i 24 timer ved 2°C to 8°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

For sikker bortskaffelse skal ubrugte hætteglas rekonstitueres med lidt vand og dernæst steriliseres under højt tryk. Alle ubrugte hætteglas, injektionssprøjter og spild m.v. skal autoklaveres, og rester af Xeomin skal inaktiveres med fortyndet natriumhydroxidopløsning (0,1 N NaOH).

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Merz Pharmaceuticals GmbH
D-60048 Frankfurt/Main
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

MTnr 40118 (DK)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[To be completed nationally]

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritages fra krav om blindeskrift.

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL 1 HÆTTEGLAS, NÅR DET ER EN DEL/KOMPONENT AF EN HOSPITALSPAKNING MED 6 HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xeomin 100 LD₅₀ enheder pulver til injektionsvæske, opløsning
Clostridium botulinum type A-neurotoksin (150kD), uden kompleksdannende proteiner

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas indeholder 100 LD₅₀ enheder Clostridium botulinum type A-neurotoksin (150kD), uden kompleksdannende proteiner

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Humant albumin, saccharose

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato: MM/ÅÅÅÅ

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

Må ikke opbevares over 25°C.

Efter rekonstitution må lægemidlet højst opbevares i 24 timer ved 2°C to 8°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

For sikker bortskaffelse skal ubrugte hætteglas rekonstitueres med lidt vand og dernæst steriliseres under højt tryk. Alle ubrugte hætteglas, injektionssprøjter og spild m.v. skal autoklaveres, og rester af Xeomin skal inaktiveres med fortyndet natriumhydroxidopløsning (0,1 N NaOH).

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Merz Pharmaceuticals GmbH
D-60048 Frankfurt/Main
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

MTnr 40118 (DK)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[To be completed nationally]

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritages fra krav om blindeskrift.

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL FLERSTYKSPAKNING MED 2, 3, 6 HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xeomin 100 LD₅₀ enheder pulver til injektionsvæske, opløsning
Clostridium botulinum type A-neurotoksin (150kD), uden kompleksdannende proteiner

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas indeholder 100 LD₅₀ enheder Clostridium botulinum type A-neurotoksin (150kD), uden kompleksdannende proteiner

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Humant albumin, saccharose

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning
2 hætteglas
3 hætteglas
6 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato: MM/ÅÅÅÅ

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

Må ikke opbevares over 25°C.

Efter rekonstitution må lægemidlet højst opbevares i 24 timer ved 2°C to 8°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

For sikker bortskaffelse skal ubrugte hætteglas rekonstitueres med lidt vand og dernæst steriliseres under højt tryk. Alle ubrugte hætteglas, injektionssprøjter og spild m.v. skal autoklaveres, og rester af Xeomin skal inaktiveres med fortyndet natriumhydroxidopløsning (0,1 N NaOH).

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Merz Pharmaceuticals GmbH
D-60048 Frankfurt/Main
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

MTnr 40118 (DK)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[To be completed nationally]

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritages fra krav om blindeskrift.

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL HOSPITALSPAKNING MED 6 HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xeomin 100 LD₅₀ enheder pulver til injektionsvæske, opløsning
Clostridium botulinum type A-neurotoksin (150kD), uden kompleksdannende proteiner

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas indeholder 100 LD₅₀ enheder Clostridium botulinum type A-neurotoksin (150kD), uden kompleksdannende proteiner

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Humant albumin, saccharose

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning
6 hætteglas
Hospitalspakning. Kun til hospitalsbrug.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato: MM/ÅÅÅÅ

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

Må ikke opbevares over 25°C.

Efter rekonstitution må lægemidlet højst opbevares i 24 timer ved 2°C to 8°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

For sikker bortskaffelse skal ubrugte hætteglas rekonstitueres med lidt vand og dernæst steriliseres ved højt tryk. Alle ubrugte hætteglas, injektionssprøjter og spild m.v. skal autoklaveres, og rester af Xeomin skal inaktiveres med fortyndet natriumhydroxidopløsning (0,1 N NaOH).

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Merz Pharmaceuticals GmbH
D-60048 Frankfurt/Main
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

MTnr 40118 (DK)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[To be completed nationally]

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritages fra krav om blindeskrift.

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Xeomin 100 LD₅₀ enheder pulver til injektionsvæske, opløsning
Clostridium botulinum type A-neurotoksin (150kD), uden kompleksdannende proteiner

Intramuskulær anvendelse.

2. ANVENDELSESMÅDE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP: MM/ÅÅÅÅ

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

100 LD₅₀ enheder

6. ANDET

INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Xeomin 100 LD₅₀ enheder pulver til injektionsvæske, opløsning

Clostridium botulinum type A-neurotoksin (150kD), uden kompleksdannende proteiner

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Xeomin til Dem personligt. Lad derfor være med at give Xeomin til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Xeomins virkning og hvad De skal bruge det til
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Xeomin
3. Sådan skal De bruge Xeomin
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevarer De Xeomin
6. Yderligere oplysninger

1. XEOMINS VIRKNING OG HVAD DE SKAL BRUGE DET TIL

Xeomin er en medicin til afslapning af skeletmusklerne (perifert muskelrelaksantium).

Xeomin anvendes til behandling af følgende lidelser hos voksne:

- kramper i øjenlåget (blefarospasme)
- ufrivillig halsdrejning (spastisk torticollis)

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT BRUGE XEOMIN

Brug ikke Xeomin

- hvis De er allergisk (overfølsom) over for botulinum type A-toksin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Xeomin (se under 6 "Yderligere oplysninger").
- hvis De lider af sygdomme som forstyrrer muskelaktivitet (f.eks. myasthenia gravis, Lambert-Eaton syndrom)
- hvis De har en infektion ved injektionsstedet

Vær ekstra forsigtig med at bruge Xeomin

- hvis De har en blødningsforstyrrelse uanset art
- hvis De får medicin, der hindrer blodet i at størkne (antikoagulantia)
- hvis den muskel, hvor De skal have injektionen, er stærkt svækket eller dens størrelse er nedsat
- hvis De har en sygdom, der hedder amyotrofisk lateralsklerose. Denne sygdom fører til vævshenfald.
- hvis De har en sygdom, der forstyrrer interaktionen mellem nerver og skeletmuskulatur (perifer neuromuskulær dysfunktion)
- hvis De har eller tidligere har haft synkebesvær

Hvis De skal have gentagne injektioner med Xeomin, kan virkningen af lægemidlet variere. Der kan være forskellige årsager til en større eller mindre virkning:

- lægen anvender forskellige metoder til klargøring af medicinen
- forskellige intervaller mellem behandlinger
- injektionerne gives i en anden muskel
- små udsving i effekten af det aktive stof i Xeomin
- manglende reaktion/behandlingssvigt under behandlingsforløbet

Hvis De har været inaktiv i længere tid, skal De gå gradvist i gang efter injektion af Xeomin.

Kontakt lægevagten eller skadestuen, hvis De får synke- tale eller vejrtrækningsbesvær, eller bed Deres pårørende om at gøre det (se afsnit 4).

Brug af Xeomin til børn og unge er endnu ikke undersøgt og må derfor frarådes.

Kramper i øjenlåget (blefarospasme)

Fortæl det til lægen før behandlingen, hvis De:

- har fået en øjenoperation. Lægen vil så træffe de nødvendige forholdsregler.
- har risiko for at få en sygdom, der hedder vinkelbloklaukom. Denne sygdom kan øge det indre tryk i øjet og derved beskadige synsnerven. Lægen ved, om De er i risikogruppen.

Under behandlingen kan der opstå små punktformige blødninger i øjelågets bløddele. Lægen kan begrænse deres omfang ved omgående at trykke let på injektionsstedet.

Efter at De har fået en injektion Xeomin i øjenmusklen, kan blinkehastigheden blive nedsat. Det kan føre til, at øjets hornhinde (den gennemsigtige hinde foran øjet) udsættes for længe for lægemidlet. Derved kan der opstå skader på overfladen og betændelse (cornea-ulceration). Dette sker hyppigere i forbindelse med en lidelse i ansigtsnerverne.

Ufrivillig halsdrejning (spastisk torticollis)

Efter injektionen kan De få let til svært synkebesvær. Dette kan føre til vejrtrækningsbesvær, og De kan være mere tilbøjelig til at indånde fremmedlegemer eller væske. Fremmedlegemer i lungerne kan give betændelse eller infektion (lungebetændelse). Lægen kan give Dem medicinsk specialbehandling efter behov (f.eks. kunstig ernæring).

Synkebesvær kan vare i op til 2-3 uger efter en injektion, men der er kendskab til en enkelt patient, hvor det varede op til 5 måneder.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

I teorien kan virkningen af Xeomin blive øget af:

- antibiotika med aminoglykosid.
- lægemidler, der påvirker overførsel af impulser fra en nerve til en muskel, f.eks. muskelafslappende midler såsom tubocurarin, som svækker muskulaturen.

Derfor kræver samtidig anvendelse af Xeomin og aminoglykosider eller spectinomycin særlig omhu. Det gælder også for lægemidler, der svækker muskulaturen. Lægen kan nedsætte startdosis af det muskelafslappende middel eller give et stof med mellemlang varighed i stedet for stoffer med langtidsvirkning.

I teorien kan virkningen af Xeomin blive forstærket af:

- visse malariamidler / gigtmidler (4-aminoquinoliner).

Graviditet og amning

Spørg Deres læge eller apotek til råds, før De bruger nogen form for medicin.

Hvis De er gravid, må De ikke anvende Xeomin, med mindre Deres læge vurderer, at det er klart nødvendigt, og at den mulige fordel opvejer risikoen.

Det vides ikke, om det aktive stof i Xeomin udskilles i modermælk, og Xeomin bør ikke anvendes til ammende kvinder.

Trafik- og arbejdssikkerhed

På grund af den type sygdom, De får behandlet, kan Deres evne til at føre bil og betjene maskiner være nedsat. Nogle af Xeomins virkninger og bivirkninger kan også påvirke evnen til at føre bil eller betjene maskiner. Derfor bør De undlade at køre bil eller betjene maskiner, indtil De har opnået fuld bedring.

3. SÅDAN SKAL DE BRUGE XEOMIN

Xeomin må kun gives af sundhedspersonale med erfaring i anvendelse af botulinumtoksin.

Efter fortynding er Xeomin beregnet til injektion i en muskel.

Den optimale dosering og antallet af injektionssteder i den behandlede muskel fastsættes af lægen specielt for Dem. Resultatet af den indledende behandling med Xeomin bør evalueres og kan føre til justering af dosis, indtil den ønskede virkning af behandlingen er opnået.

Hvis De har indtryk af, at virkningen af Xeomin er enten for stærk eller svag, bør De fortælle det til Deres læge. I tilfælde, hvor behandlingen ikke synes at virke, bør det overvejes at skifte til en anden behandling.

Når De har fået botulinum type A-toksin, kan organismen danne antistoffer, Antistofferne kan nedsætte lægemidlets terapeutiske effekt.

Kramper i øjenlåget (blefarospasme)

I løbet af fire dage efter injektionen begynder Xeomin sædvanligvis at virke. Generelt varer virkningen af den enkelte behandling i ca. 3-4 måneder, men den kan dog vare betydeligt længere eller kortere. Behandlingen kan gentages efter behov.

Normalt giver det ingen yderligere fordel at udføre behandlingen hyppigere end hver tredje måned.

Ufrivillig halsdrejning (spastisk torticollis)

I løbet af syv dage efter injektionen begynder Xeomin sædvanligvis at virke. Generelt varer virkningen af den enkelte behandling i ca. 3-4 måneder, men den kan dog vare betydeligt længere eller kortere. Der bør gå mindst 10 uger mellem to behandlingsforløb.

Hvis De har brugt for meget Xeomin

Symptomer på overdosering

Symptomerne på overdosering er ikke åbenbare umiddelbart efter injektionen, men kan være generel svækkelse, hængende øjenlåg, dobbeltsyn, synke- og talebesvær og lungebetændelse.

Tiltag i tilfælde af overdosering

Kontakt omgående lægevagten eller skadestuen, eller bed Deres pårørende om at gøre det, så De kan blive indlagt, hvis De mærker symptomer på overdosering. De kan have behov for lægetilsyn i flere dage og vejtrækning gennem en respirator.

Spørg Deres læge eller apotek, hvis De har yderligere spørgsmål om brug af lægemidlet.

4. BIVIRKNINGER

Xeomin kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Der kan opstå bivirkninger, hvis Xeomin indsprøjtes et forkert sted, med midlertidig lammelse af de nærliggende muskelgrupper. Store doser kan medføre lammelse i muskler, der ligger fjernt fra injektionsstedet. Sædvanligvis indtræffer bivirkninger i løbet af den første uge efter behandlingen, og de er normalt midlertidige. De kan være begrænset til området omkring injektionsstedet (f.eks. lokale smerter, ømhed eller blødning på injektionsstedet).

Kontakt omgående lægen eller skadestuen, hvis De får synke-, tale- eller vejtrækningsbesvær, eller bed Deres pårørende om at gøre det.

Ligesom med al anden medicin kan der opstå en allergisk reaktion med Xeomin. En allergisk reaktion kan give et af følgende symptomer:

- vejtrækningsbesvær
- hævelser i hænder, fødder, ankler, ansigt, læber, mund eller hals

Kontakt omgående lægen eller tag på nærmeste skadestue, hvis De får et af disse symptomer.

Bivirkninger inddeles efter sandsynlighed og hyppighed med følgende betegnelser:

Meget almindelig	hos flere end 1 ud af 10 behandlede
Almindelig	hos færre end 1 ud af 10, men flere end 1 ud af 100 behandlede
Mindre almindelig	hos færre end 1 ud af 100, men flere end 1 ud af 1.000 behandlede
Sjælden	hos færre end 1 ud af 1.000, men flere end 1 ud af 10.000 behandlede
Meget sjælden	hos færre end 1 ud af 10.000 behandlede, inklusive isolerede tilfælde

Kramper i øjenlåget (blefarospasme)

Følgende bivirkninger ved Xeomin blev rapporteret:

Almindelige: Hængende øjenlåg (ptose), tørre øjne

Ikke almindelige: Muskelsvækkelse, myrekryb (paræstesi), hovedpine, betændelse i øjets bindehinder (conjunctivitis), mundtørhed, hududslæt, påført skade

Derudover kendes følgende bivirkninger ved det sammenlignelige stof, der indeholder almindeligt botulinum type-A-toksinkompleks (en forbindelse mellem en jordbakterie og proteiner), og som er anvendt i undersøgelser af Xeomin hos patienter. Disse bivirkninger kan muligvis også forekomme med Xeomin.

- Almindelige: En særlig betændelse i øjets hornhinde (overfladisk punktførmig keratitis), øjet kan ikke lukkes (øjenlåglammelse), øjenirritation, lysfølsomhed (fotofobi), tåreflåd
- Ikke almindelige: Ansigtsslammelse, svækkelse af ansigtsmusklen, betændelse i øjets hornhinde (keratitis), udkrængning af øjenlåget (ektropion), dobbeltsyn (diplopi), indadkrængning af øjenlåget (entropion), synsforstyrrelser, uskarpt syn, svimmelhed, betændelsesreaktion i huden (dermatitis), træthed
- Sjælden: Hævelse i øjenlåg
- Meget sjældne: Lidelse i synsnerven, der sædvanligvis forbindes med øget tryk i øjet (vinkelbloklaukom), sår dannelse på øjets hornhinde (cornea-ulceration)

Ufrivillig halsdrejning (spastisk torticollis)

Følgende bivirkninger ved Xeomin blev rapporteret:

- Almindelige: Synkebesvær (dysfagi), muskelsvækkelse, rygsmerter
- Ikke almindelige: Taleforstyrrelser (dysfoni), svækkelse (asteni), muskelsmerter (myalgi), hovedpine, rysten (tremor), øjensmerter, diarré, mundtørhed, opkastning, betændelse i tyktarmen (colitis), hududslæt, rødmen i huden (erytem), kløe (pruritus), øget svedtendens, skeletsmertter, betændelse ved injektionsstedet, ømhed ved injektionsstedet
- Derudover kendes følgende bivirkninger ved det sammenlignelige stof, der indeholder almindeligt botulinum type-A-toksinkompleks, og som er anvendt i undersøgelser af Xeomin hos patienter. Disse bivirkninger kan muligvis også forekomme med Xeomin.
- Meget almindelige: Smerter, lokal svækkelse
- Almindelige: Udbredt svækkelse, influenzalignende symptomer, utilpashed, svimmelhed, følelsesløshed, søvnighed (sløvhed), betændelse i næsens slimhinder (rhinitis), øvre luftvejsinfektion, kvalme, mundtørhed, hudsår, stivhed, øget muskeltonus (hypertoni)
- Ikke almindelige: Vejrtrækningsbesvær (dyspnø), dobbeltsyn (diplopi), hængende øjenlåg (ptose), stemmeforandringer, feber

Behandlingen af ufrivillig halsdrejning kan medføre synkebesvær af forskellig grad. Det kan føre til indånding af fremmedlegemer, hvilket kan kræve medicinsk behandling. Synkebesvær kan vare i 2-3 uger efter injektion, men et enkelt tilfælde havde været i 5 måneder. Synkebesvær synes at være dosisafhængigt. I undersøgelser af botulinum type A-neurotoksinkompleks hos patienter forekom synkebesvær mindre hyppigt med lave doser.

Generelt

Følgende supplerende oplysninger er baseret på publikationer om standardpræparater, der indeholder botulinum type A-toksinkomplekset.

Der er set sjældne tilfælde af bivirkninger, der skyldtes spredning af toksinet fjernt fra administrationsstedet (voldsom muskelsvækkelse, lungeinfektion eller –betændelse på grund af inhalation af fremmedlegemer (aspirationspneumoni) – nogle af dem med dødelig udgang.

Der foreligger sjældne rapporter om bivirkninger forbundet med hjerte-karsystemet såsom uregelmæssig hjerterytme (arytmi) og hjerteanfald - nogle af dem med dødelig udgang. Det er uklart, om

disse dødsfald skyldtes standardpræparater med botulinum type A-toksinkompleks eller skyldtes en eksisterende hjerte-karsygdom.

Der foreligger sjældne rapporter om alvorlig allergiske (anafylaktiske) reaktioner efter injektion af et almindeligt præparat med botulinum type A-toksinkompleks.

Der opstod perifer neuropati (sygdom i nerverne, hyppigt i ben og arme) hos en mand, efter at han havde fået fire serier injektioner af et standardpræparat med botulinum type A-toksinkompleks (for hals- og rygs spasme og kraftige smerter) over en 11-ugers periode.

En kvindelig patient fik en nerveskade i armen (plexopathia brachialis) to dage efter injektion af et standardpræparat med botulinum type A-toksinkompleks til behandling af ufrivillig halsdrejning med raskmelding efter fem måneder.

Forskellige former for hududslæt (erythema multiforme, urticaria, psoriasis-lignende udslæt), kløe og allergiske reaktioner er beskrevet ved brug af standardpræparater med botulinum type A-toksinkompleks, men årsagen kendes ikke med sikkerhed.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. SÅDAN OPBEVARER DE XEOMIN

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Xeomin efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Uåbnet hætteglas: Må ikke opbevares over 25°C.

Fortyndet opløsning: Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Lægen fortynder medicinen med isotonisk saltvand før brug. Den fortyndede opløsning kan opbevares i op til 24 timer ved 2°C til 8°C. Medicinen skal dog anvendes med det samme.

Lægen bør ikke anvende Xeomin, hvis indholdet efter fortynding i henhold til vejledningen er uklart eller indeholder fnug eller partikler.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Xeomin indeholder

- Aktivt stof: Clostridium botulinum type A-neurotoksin (150kD) uden kompleksdannende proteiner.

1 hætteglas indeholder 100 LD₅₀-enheder Clostridium botulinum type A-neurotoksin (150kD) uden kompleksdannende proteiner. En LD₅₀-enhed svarer til den mediane letale dosis (LD₅₀), når det rekonstituerede lægemiddel injiceres intraperitonealt hos mus under nærmere fastlagte betingelser. På grund af forskelle i LD₅₀-testen er disse enheder specifikke for Xeomin og kan ikke overføres til andre præparater med botulinumtoksin.

- Øvrige indholdsstoffer: Humant albumin, saccharose.

Xeomins udseende og pakningstørrelse

Xeomin er et pulver til injektionsvæske, opløsning. Pulveret er hvidt.
Efter fortynding udgør Xeomin en klar og farveløs opløsning uden partikelindhold.

Pakningsstørrelser: 1 (enkeltstykpakning), 2, 3 eller 6 hætteglas (flerstykpakninger).
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
D-60318 Frankfurt am Main
Tyskland
Tlf.: +49-69/15 03-1
Fax: +49-69/15 03-200

Fremstilleren

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

Denne indlægsseddel blev senest revideret den

-

Følgende oplysninger er kun til læger og sundhedspersonale:

Doseringen af Xeomin kan reduceres eller øges ved at administrere et større eller mindre injektionsvolumen. Jo mindre injektionsvolumen, desto mindre bliver trykfornemmelsen og udbredelsen af botulinum type A-neurotoksin i den injicerede muskel. Dette er en fordel, da det reducerer påvirkningen af nærliggende muskler ved injektion i små muskelgrupper.

Xeomin rekonstitueres før brug med steril natriumchlorid 9 mg/ml injektionsvæske, opløsning, uden konserveringsmidler.

Det er god praksis at udføre rekonstitution af hætteglas og tilberedning af injektionssprøjter over plastforede papirhåndklæder for at opsamle spild. En passende mængde solvens (se fortyndingsskemaet) trækkes op i en sprøjte. Den blottede del af hætteglassets gummiprop renses med alkohol (70%), før nålen stikkes ind. Solvensen skal sprøjtes forsigtigt ind i hætteglasset. Hætteglasset skal kasseres, hvis vakuumet ikke trækker solvensen ind i hætteglasset. Efter rekonstitution fremstår Xeomin som en klar farveløs opløsning uden partikelindhold.

Den anbefalede fortynding fremgår af tabellen nedenfor:

Tilsat solvens (natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning)	Dosis efter fortynding (enheder/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

Særlige opbevaringsforhold

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

For sikker bortskaffelse skal ikke anvendt indhold i hætteglas opløses med lidt vand og dernæst steriliseres under højt tryk (i en autoklave). Alle ubrugte hætteglas, injektionssprøjter og spild m.v. skal steriliseres under højt tryk, og rester af Xeomin skal inaktiveres med fortyndet saltvandsopløsning (0,1 N NaOH).