

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

XEOMIN 50 einingar, stungulyfsstofn, lausn
XEOMIN 100 einingar, stungulyfsstofn, lausn
XEOMIN 200 einingar, stungulyfsstofn, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

XEOMIN 50 einingar, stungulyfsstofn, lausn

Eitt hettuglas inniheldur 50 einingar af *Clostridium botulinum* taugaeitri af gerð A (150 kD), án fléttumyndandi próteína*.

XEOMIN 100 einingar, stungulyfsstofn, lausn

Eitt hettuglas inniheldur 100 einingar af *Clostridium botulinum* taugaeitri af gerð A (150 kD), án fléttumyndandi próteína*.

XEOMIN 200 einingar, stungulyfsstofn, lausn

Eitt hettuglas inniheldur 200 einingar af *Clostridium botulinum* taugaeitri af gerð A (150 kD), án fléttumyndandi próteína*.

* Botulinustaugaeitur af gerð A, hreinsað úr ræktun *Clostridium botulinum* (Hall-stofni)

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn, lausn
Hvítt duft

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

XEOMIN er ætlað til einkennamiðaðrar meðferðar hjá fullorðnum við

- hvarmakrampa og vangakrampa (hemifacial spasm),
- vöðvaspennutruflun í hálsi með snúningi (krampahálssveig),
- síbeygjukrampa í handlegg,
- langvinnu auknu munnvatnsrennsli vegna taugakvilla.

XEOMIN er ætlað til einkennamiðaðrar meðferðar hjá börnum og unglingum á aldrinum 2 til 17 ára sem vega ≥ 12 kg við

- langvinnu auknu munnvatnsrennsli vegna taugakvilla / taugaþroskakvilla.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Vegna mismunandi aðferða til að mæla virkni má ekki skipta skammtaeiningum fyrir XEOMIN út fyrir aðrar lyfjasamsetningar með botulinuseitri af gerð A.

Ítarlegar upplýsingar um klínískar rannsóknir á XEOMIN með samanburði við hefðbundnar botulinuseiturfléttur af gerð A (900 kD) eru í kafla 5.1.

XEOMIN skal aðeins gefið af læknum sem hafa viðeigandi réttindi og nauðsynlega reynslu af notkun botulinuseiturs af gerð A.

Læknirinn skal ákvarða ákjósanlegan skammt, tíðni og fjölda stungustaða fyrir hvern sjúkling fyrir sig. Framkvæma skal skammtaaðlögun.

Ekki skal gefa stærri staka skammta af XEOMIN en ráðlagðir eru.

Skammtar

Hvarmakrampi og vangakrampi

Ráðlagður upphafsskammtur er 1,25-2,5 einingar á hvern stungustað. Upphafsskammtur á ekki að vera stærri en 25 einingar á auga. Heildarskammtur á ekki að vera stærri en 50 einingar á auga í hverri meðferðarlotu. Almennt á ekki að endurtaka meðferð tíðar en á 12 vikna fresti. Tíma á milli meðferða skal ákveða á grundvelli raunverulegra klínískra þarfa hvers sjúklings.

Miðgildistími þar til fyrstu áhrif koma í ljós er innan við fjórir dagar eftir inndælingu. Áhrif XEOMIN meðferðar vara yfirleitt í 3-5 mánuði en geta þó varað í verulega lengri eða skemmri tíma.

Við endurteknar meðferðarlotur má auka skammtinn allt að tvöfalt ef svörun við upphaflegri meðferð telst ófullnægjandi. Hins vegar virðist ekki hljótast aukalegur ávinningur af því að sprauta meira en 5,0 einingum á hvern stað.

Meðhöndla á sjúklinga með vangakrampa eins og sjúklinga með einhliða hvarmakrampa.

Krampahálssveigur

Við meðhöndlun krampahálssveigs þarf að aðlaga skammta XEOMIN að hverjum sjúklingi fyrir sig í samræmi við stöðu höfuðs og háls sjúklings, staðsetningu hugsanlegs sársauka, ofstækkun vöðva, líkamspunga sjúklings og svörun við inndælingunni.

Ekki skal dæla inn meira en 200 einingum í fyrstu meðferðarlotu, en aðlaga skammtinn í síðari lotum samkvæmt svörun. Ekki skal gefa meira en 300 eininga heildarskammt í neinni komu. Ekki má gefa meira en 50 einingar á einum stungustað.

Miðgildistími þar til fyrstu áhrif koma í ljós er innan við sjö dagar eftir inndælingu. Áhrif XEOMIN meðferðar vara yfirleitt í 3-4 mánuði en geta þó varað í verulega lengri eða skemmri tíma. Ekki er mælt með styttri tíma á milli meðferða en 10 vikum. Tíma á milli meðferða skal ákveða á grundvelli raunverulegra klínískra þarfa hvers sjúklings.

Síbeygjukrampi í handlegg

Aðlaga skal stærð skammta og fjölda inndælingarstaða að þörfum einstakra sjúklinga í samræmi við stærð, fjölda og staðsetningu vöðva sem í hlut eiga, alvarleika síbeygjukrampanns og hvort um staðbundinn vöðvaslappleika er að ræða.

Ráðlagðir meðferðarskammtar fyrir hvern vöðva:

Klínískt mynstur <i>Vöðvi</i>	Einingar (bil)	Fjöldi stungustaða fyrir hvern vöðva
Beygður úlnliður		
<i>Flexor carpi radialis</i>	25-100	1-2
<i>Flexor carpi ulnaris</i>	20-100	1-2
Krepptur hnefi		
<i>Flexor digitorum superficialis</i>	25-100	2
<i>Flexor digitorum profundus</i>	25-100	2
Beygður olnbogi		
<i>Brachioradialis</i>	25-100	1-3
<i>Biceps</i>	50-200	1-4
<i>Brachialis</i>	25-100	1-2
Ranghverfur framhandleggur		

<i>Pronator quadratus</i>	10-50	1
<i>Pronator teres</i>	25-75	1-2
Þumalfingur í lófa		
<i>Flexor pollicis longus</i>	10-50	1
<i>Adductor pollicis</i>	5-30	1
<i>Flexor pollicis brevis/</i>	5-30	1
<i>Opponens pollicis</i>		
Innsnúin/teygð/inndregin öxl		
<i>Deltoideus, pars clavicularis</i>	20-150	1-3
<i>Latissimus dorsi</i>	25-150	1-4
<i>Pectoralis major</i>	20-200	1-6
<i>Subscapularis</i>	15-100	1-4
<i>Teres major</i>	20-100	1-2

Stærsti heildarskammtur fyrir meðferð við síbeygjukrampa í handlegg skal ekki fara yfir 500 einingar í hverri meðferðarlotu og ekki skal gefa meira en 250 einingar í axlarvöðvana.

Sjúklingar greindu frá því að verkun hafi byrjað að koma fram fjórum dögum eftir meðferð. Hámarksverkun, sem aukin vöðvastæling, kom fram innan fjögurra vikna. Verkun af meðferð varði yfirleitt í 12 vikur, en getur hins vegar varað mun lengur eða skemur. Meðferð skal almennt ekki endurtaka oftar en á 12 vikna fresti. Tíma á milli meðferða skal ákveða samkvæmt raunverulegri klínískri þörf hvers sjúklings.

Langvinnt aukið munnvatnsrennsli (fullorðnir)

Nota á blandaða lausn með styrknum 5 einingar/0,1 ml.

XEOMIN er sprautað í vangakirtla (parotid glands) og kjálkabarðskirtla (submandibular glands) báðum megin (alls fjórar inndælingar í hverri meðferð). Skammturinn skiptist milli vangakirtla og kjálkabarðskirtla í hlutfallinu 3:2 sem hér segir:

Kirtlar	Einingar	Rúmmál
Vangakirtlar	30 hvorum megin	0,6 ml í hverri inndælingu
Kjálkabarðskirtlar	20 hvorum megin	0,4 ml í hverri inndælingu

Stungustaður á að vera nálægt miðju kirtilsins.

Ráðlagður skammtur í hverri meðferð er 100 einingar. Ekki á að gefa stærri skammta en það. Ákveða á tímalengd milli meðferða samkvæmt raunverulegri klínískri þörf hvers sjúklings. Ekki er ráðlagt að veita meðferð þéttar en á 16 vikna fresti.

Langvinnt aukið munnvatnsrennsli (börn/unglingar)

Nota á blandaða lausn með styrknum 2,5 einingar/0,1 ml.

XEOMIN er sprautað í vangakirtla (parotid glands) og kjálkabarðskirtla (submandibular glands) báðum megin (alls fjórar inndælingar í hverri meðferð). Skammturinn er aðlagður að líkamsþyngd og skiptist milli vangakirtla og kjálkabarðskirtla í hlutfallinu 3:2 eins og fram kemur í töflunni hér fyrir neðan.

Ekki er hægt að ráðleggja skömmun handa börnum sem vega minna en 12 kg.

Líkamsþyngd	Vangakirtill, hvorum megin		Kjálkabarðskirtill, hvorum megin		Heildarskammtur, báðir kirtlar, báðum megin
	Skammtur í hvorn kirtil	Rúmmál hverrar inn- dælingar	Skammtur í hvorn kirtil	Rúmmál hverrar inn- dælingar	
[kg]	[Einingar]	[ml]	[Einingar]	[ml]	[Einingar]
≥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

Stungustaður á að vera nálægt miðju kirtilsins.

Ákveða á tímalengd milli meðferða samkvæmt raunverulegri klínískri þörf hvers sjúklings. Ekki á að veita meðferð þéttar en á 16 vikna fresti.

Allar ábendingar

Ef meðferðin hefur engin áhrif innan eins mánaðar frá fyrstu inndælingu á að framkvæma eftirfarandi aðgerðir:

- Klínísk staðfesting á áhrifum taugaeitursins á vöðvann sem sprautað er í, t.d. rannsókn samkvæmt vöðvariti við sérhæfðar aðstæður
- Greining á orsökum þess að ekki næst árangur, t.d. óheppilegt val á vöðvum sem sprautað er í, of lítill skammtur, léleg inndælingartækni, vöðvakreppa (fixed contracture) er til staðar, mótverkandi vöðvar eru of máttlitlir, hugsanleg mótefnamyndun.
- Endurskoða notkun botulinustaugaeiturs af gerð A sem viðunandi meðferð
- Þegar engar aukaverkanir koma fram í upphafsmeðferð má gefa viðbótarmeðferðarlötu, ef farið er eftir eftirfarandi skilyrðum: 1) skammtaaðlögun skal fara fram með hliðsjón af greiningu á orsökum þess að fyrri meðferð brást, 2) staðsetja skal vöðvanna sem í hlut eiga með tækni svo sem vöðvariti, 3) ráðlögðu lágmarksbili er haldið á milli upphafsmeðferðar og endurtekinnar meðferðar

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun XEOMIN við öðrum ábendingum en lýst er fyrir börn í kafla 4.1. Ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta við öðrum ábendingum en langvinnu auknu munnvatnsrennsli hjá börnum og unglingum á aldrinum 2 til 17 ára sem vega ≥12 kg.

Fyrirliggjandi upplýsingar um klíníska notkun handa börnum eru tilgreindar í kafla 5.1.

Lyfjagjöf

Allar ábendingar

Sjá leiðbeiningar um blöndun lyfsins fyrir gjöf í kafla 6.6. Eftir blöndun skal einungis nota XEOMIN einu sinni og einungis fyrir einn sjúkling.

XEOMIN er ætlað til inndælingar í vöðva og kirtla (munnvatnskirtla).

Hvarmakrampi og vangakrampi

Eftir blöndun er XEOMIN lausninni sprautað í vöðva með viðeigandi sæfðri nál (t.d. 27-30 gauge/0,30-0,40 mm í þvermál/12,5 mm langri). Ekki er nauðsynlegt að fara eftir vöðvariti. Mælt er með u.þ.b. 0,05 til 0,1 ml inndælingarrúmmáli.

XEOMIN er dælt inn í miðlægan (medial) og hliðlægan (lateral) brúnarvogavöðva (*orbicularis oculi*) í efra augnloki og hliðlægan brúnarvogavöðva í neðra augnloki. Auk þess má sprauta í svæðið kringum augabrún, í hliðlægan brúnarvogavöðva og í efri hluta andlits ef krampar á svæðinu trufla sjón.

Ef hvarmakrampi er einhliða á að einskorða meðferðina við það auga sem í hlut á.

Meðhöndla á sjúklinga með vangakrampa eins og sjúklinga með einhliða hvarmakrampa.

Engin reynsla er af inndælingu í neðri hluta andlits í klínískum rannsóknum á XEOMIN. Ekki á að sprauta í vöðva í neðri hluta andlits vegna verulegrar hættu á staðbundnu máttleysi, eins og greint hefur verið frá í birtum vísindagreinum, eftir inndælingu botulinuseiturs á þessu svæði hjá sjúklingum með vangakrampa.

Krampahálssveigur

Viðeigandi sæfð nál (t.d. 25-30 gauge/0,30-0,50 mm í þvermál/37 mm löng) er notuð við inndælingar í yfirborðsvöðva og nota má t.d. 22 gauge/0,70 mm í þvermál/75 mm langa nál fyrir inndælingar í dýpri vöðvabyggingu. Mælt er með u.þ.b. 0,1 til 0,5 ml inndælingarrúmmáli fyrir hvern stungustað.

Við meðhöndlun krampahálssveigs er XEOMIN dælt inn í bringu-, viðbeins- og stikilsvöðva (*m. sternocleidomastoid*), lyftivöðva herðablaðs (*m. levator scapulae*), léttivöðva (*m. scalenus*), höfuðfeðmingsvöðva (*m. splenius capitis*), og/eða sjalvöðva (*m. trapezius*). Listinn er ekki tæmandi því allir vöðvar sem stjórna höfuðstöðu geta komið við sögu og gætu því þurft meðferð. Ef erfitt er að einangra einstaka vöðva skal nota tækni svo sem vöðvarit eða ómun við inndælinguna. Taka þarf til greina þætti eins og vöðvamassa og hversu mikil ofstækkun eða rýrnun kemur fram, þegar viðeigandi skammtur er valinn.

Það að nota marga stungustaði gerir XEOMIN kleift að þekja á jafnari hátt ítauguð svæði þess vöðva sem er með truflaða vöðvaspennu og nýtist sérstaklega vel í stærri vöðvum. Ákjósanlegasti fjöldi stungustaða fer eftir stærð þess vöðva sem á að aftauga á efnafræðilegan hátt.

Ekki skal dæla inn báðum megin í bringu-, viðbeins- og stikilsvöðva (*m. sternocleidomastoid*) vegna þess að aukin hætta er á aukaverkunum (einkum kyngingartregðu) þegar dælt er inn báðum megin eða skammtar stærri en 100 ein. eru gefnir í þennan vöðva.

Síbeygjukrampi í handlegg

Eftir blöndun er XEOMIN sprautað inn með viðeigandi sæfðri nál (t.d. 26 gauge/0,45 mm í þvermál/37 mm langri, fyrir yfirborðsvöðva og lengri nál, t.d. 22 gauge/0,7 mm í þvermál/75 mm langri, fyrir dýpri vöðvabyggingu).

Ef um er að ræða einhverja erfiðleika við að einangra einstaka vöðva er mælt með að nota tækni svo sem vöðvarit eða ómun við staðsetja vöðvana sem í hlut eiga. Ef margir stungustaðir eru notaðir kemst XEOMIN í jafnari snertingu við ítauguð svæði vöðvans, sem nýtist sérstaklega vel við inndælingu í stærri vöðva.

Langvinnt aukið munnvatnsrennsli (fullorðnir/börn/unglingar)

Eftir blöndun er XEOMIN lausninni sprautað í kirtilinn með hæfilega stórra sæfðri nál (t.d. 27-30 gauge/0,30-0,40 mm í þvermál/12,5 mm á lengd).

Hjá fullorðnum er hægt að nota líkamleg einkenni eða ómun til að staðsetja munnvatnsskirtlana sem sprauta á í og er ákjósanlegra að nota ómun, þar sem hún gæti gefið betri lækningalegan árangur (sjá kafla 5.1).

Við meðferð hjá börnum og unglingum á að nota ómun. Fyrir inndælinguna má bjóða börnum og unglingum staðeyfingu (svo sem með staðeyfikremi), slævingu eða svæfingu ásamt slævingu, að loknu vandlegu mati á ávinningi og áhættu og samkvæmt venjulegu verklagi.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

- Almennar raskanir á vöðvastarfsemi (t.d. vöðvaslensfár, Lambert-Eaton heilkenni).
- Sýking eða bólga á tilætluðum stungustað.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki:

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Almennt:

Áður en XEOMIN er gefið þarf lækningarnir að kynna sér líkamlegt ástand sjúklings og líffæralegar breytingar sem hafa orðið vegna fyrri skurðaðgerða.

Gæta skal varúðar til að tryggja að XEOMIN sé ekki dælt inn í blóðæð.

Aðgát skal höfð við notkun XEOMIN:

- ef um er að ræða einhverjar blæðingarraskanir
- hjá sjúklingum sem fá meðferð með segavarnarlyfjum eða öðrum lyfjum sem geta haft segavarnandi áhrif

Klínísk áhrif botulinustaugaeiturs af gerð A geta aukist eða minnkað með endurteknum inndælingum. Hugsanlegar ástæður fyrir breyttum klínískum áhrifum eru mismunandi tækni við blöndun, valið bil á milli inndælinga, stungustaðir og örlítill munur á eiturefnavirkni vegna þeirrar aðferðar sem notuð er við líffræðilega prófun eða vegna vöntunar á svörum af öðrum orsökum.

Staðbundin og fjarlæg dreifing eituráhrifa

Komið geta fram aukaverkanir vegna inndælinga botulinuseiturs af tegund A á ranga staði sem lama tímabundið nærliggjandi vöðvahópa. Stórir skammtar geta valdið lömum í vöðvum fjarri stungustað.

Greint hefur verið frá aukaverkunum sem gætu tengst dreifingu botulinuseiturs af gerð A á svæði langt frá stungustað (sjá kafla 4.8). Sum þessi tilfelli geta verið lífshættuleg og greint hefur verið frá dauðsföllum, sem stundum voru rakinn til kyngingartregðu, lungnabólgu og/eða verulegs þrekleysis.

Sjúklingar sem fá lækningalega skammta geta fundið fyrir of miklum vöðvaslappleika. Tilkynnt hefur verið um meðferðartengda botulíneitrun í kjölfar notkunar lyfja sem innihalda botulíneitur. Tilkynna skal sjúklingum og umönnunaraðilum að tafarlaust skuli haft samband við bráðavakt finni þeir teikn eða einkenni um meðferðartengda botulíneitrun eða ef vart verður við kyngingarerfiðleika eða röskun á tali eða öndun (sjá kafla 4.9).

Einnig hefur verið greint frá kyngingartregðu eftir inndælingu í önnur svæði en hálsvöðva.

Undirliggjandi tauga- og vöðvakvillar

Aukin hættan er á of miklu máttleysi í vöðvum hjá sjúklingum með tauga- og vöðvakvilla, einkum ef lyfinu er dælt í vöðva. Hjá þessum sjúklingum skal nota botulinuseitur af gerð A undir eftirliti sérfræðings og einungis ef ávinningur meðferðar telst meiri en áhættan.

Almennt skal gæta varúðar við meðferð hjá sjúklingum með sögu um ásvelgingu eða kyngingarerfiðleika. Gæta skal sérstakrar varúðar ef slíkir sjúklingar eru meðhöndlaðir við vöðvaspennutrúflun í hálsi.

Aðgát skal höfð við notkun XEOMIN:

- hjá sjúklingum sem þjást af hreyfitaugahrörnun (amyotrophic lateral sclerosis)
- hjá sjúklingum með aðra sjúkdóma sem valda útlægri tauga- og vöðvarangstarfsemi.
- í vöðvum þar sem greinilega er vart við slappleika eða rýrnun.

Ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum við notkun lyfja sem innihalda botulinustaugaeitur af gerð A.

Ef alvarleg (t.d. bráðaofnæmisviðbrögð) og/eða skyndileg ofnæmisviðbrögð koma fram skal hefja viðeigandi læknismeðferð.

Mótefnamyndun

Sé botulinuseitur notað of oft getur hættan á myndun mótefna aukist, sem getur leitt til þess að meðferðin bregðist (sjá kafla 4.2).

Hægt er að lágmarka líkur á mótefnamyndun með því að dæla inn minnsta virka skammtinum með eins löngum tíma á milli inndælinga og er klínískt viðeigandi.

Börn

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um hugsanlega dreifingu eiturs til fjarlægra vefja við notkun annarra lyfja sem innihalda botulinuseitur af gerð A hjá börnum sem einnig voru með aðra kvilla, einkum heilalömun (cerebral palsy). Almennt voru skammtar sem notaðir voru í þessum tilvikum stærri en ráðlagt er fyrir þessi lyf.

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um dauðsföll, sem stundum tengdust ásvelgingarlungnabólgu (aspiration pneumonia) hjá börnum með alvarlega heilalömun eftir meðferð með lyfjum sem innihalda botulinuseitur, þ.m.t. eftir notkun við ósamþykktum ábendingum (t.d. á hálssvæði). Hætta á þessu er einkum talin mikil hjá börnum með undirliggjandi lélegt heilsufar og sjúklingum með verulega taugafræðilega fötlun eða kyngingarerfðleika og sjúklingum með nýlega sögu um ásvelgingarlungnabólgu eða lungnasjúkdóm.

Sértæk varnaðarorð fyrir tiltekna ábendingar

Hvarmakrampi og vangakrampi

Forðast skal inndælingar nálægt lyftivöðva efra augnloks (*levator palpebrae superioris*) til að draga úr hættu á lokbrá. Tvísýni getur komið fram þegar botulinustaugaeitur af gerð A dreifist inn í neðri skáa (inferior oblique). Með því að forðast að gefa miðlægar inndælingar í neðra augnlok má draga úr þessari aukaverkun.

Vegna andkólináhrifa botulinustaugaeiturs af gerð A á að gæta varúðar þegar XEOMIN er gefið sjúklingum sem eiga á hættu að fá þrönghornsgláku.

Til að koma í veg fyrir úthverfingu augnloks (ectropion) á að forðast að sprauta í neðra augnlok og nauðsynlegt er að veita kröftuga meðferð gegn hugsanlegum göllum í þekju. Til slíks getur þurft að nota verndandi dropa, smyrsl, mjúkar verndarlinsur eða þurft getur að loka auga með lepp eða svipuðum aðferðum.

Þegar dregur úr blikki í kjölfar XEOMIN inndælingar í brúnarvogavöðvann (*m. orbicularis*) getur slíkt dregið úr því að hornhimnu sé hlíft og leitt til galla í þekju og sáramyndunar í hornhimnu, einkum hjá sjúklingum með höfuðkúputaugaraskanir (andlitstaug). Framkvæma á nákvæm próf á tilfinningu í hornhimnu hjá sjúklingum sem hafa gengist undir aðgerðir á auga.

Flekkblæðing kemur hæglega fyrir í mjúkum vef augnloks. Hægt er að takmarka hættu á slíku með því að beita örlitlum þrýstingi á stungustað.

Krampahálssveigur

Gæta skal varúðar við inndælingu XEOMIN þegar dælt er í svæði sem eru nálægt viðkvæmum líffærum eins og hálsslagæð, lungnatopp og vélinda.

Minna skal sjúklinga sem hafa lítið eða ekkert hreyft sig á að hefja hreyfingu smátt og smátt eftir inndælingu XEOMIN.

Upplýsa skal sjúklinga um að inndælingar með XEOMIN til meðhöndlunar á krampahálssveig geti valdið vægri eða miðlungs alvarlegri kyngingartregðu ásamt hættu á ásvelgingu og mæði. Læknisfræðilegt inngríp getur reynst nauðsynlegt (t.d. í formi næringarslöngu í maga) (sjá einnig kafla 4.8). Ef skammturinn sem sprautað er í bringu-, viðbeins- og stikilsvöðva (*m. sternocleidomastoid*) er takmarkaður við innan við 100 einingar er hugsanlegt að dragi úr tilfellum

kyngingartregðu. Sjúklingar með minni vöðvamassa í hálsi eða sjúklingar sem þurfa að fá inndælingu beggja megin (bilateral) í bringu-, viðbeins- og stikilsvöðvann eru í aukinni hættu. Tíðni kyngingartregðu má rekja til dreifingar lyfjafræðilegra áhrifa af XEOMIN sem verða vegna dreifingar taugaeitursins inn í vöðvabyggingu vélinda.

Síbeygjukrampi í handlegg

Gæta skal varúðar þegar XEOMIN er dælt inn nálægt viðkvæmum stöðum, svo sem hálsslagæð, lungnatoppum og vélinda.

Minna skal sjúklinga sem hafa lítið eða ekkert hreyft sig á að hefja hreyfingu smátt og smátt eftir inndælingu XEOMIN.

XEOMIN hefur verið rannsakað sem lyf til meðferðar við staðbundnum síbeygjukrampa sem notað er samhliða hefðbundinni meðferð og er ekki ætlað að koma í staðinn fyrir slík meðferðarúrræði. Ólíklegt er að XEOMIN bæti hreyfigetu liða sem hafa vöðvakreppu (fixed muscle contracture).

Greint hefur verið frá nýjum eða endurteknum flogum, yfirleitt hjá sjúklingum sem meiri hættu er á að verði fyrir slíku. Ekki hefur verið sýnt fram á nákvæmlega hvaða tengsl eru á milli þessara tilvika og inndælinga með botulinuseitri.

Langvinnt aukið munnvatnsrennsli (fullorðnir/börn/unglingar)

Við aukið munnvatnsrennsli af völdum lyfja (t.d. aripírazóls, klózapíns eða píridóstigmíns) á að íhuga hvort unnt sé að skipta út lyfinu sem veldur því, minnka skammta af því eða hætta notkun þess áður en gripið er til meðferðar við auknu munnvatnsrennsli með XEOMIN.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á verkun eða öryggi XEOMIN hjá sjúklingum með aukið munnvatnsrennsli af völdum lyfja.

Ef munnþurrkur kemur fram í tengslum við gjöf XEOMIN á að íhuga að minnka skammta.

Ráðlagt er að fara til tannlæknis við upphaf meðferðarinnar. Upplýsa á tannlækninn um meðferð með XEOMIN við auknu munnvatnsrennsli, svo hann geti ákveðið viðeigandi fyrirbyggjandi aðgerðir gegn tannátu.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Fræðilegur möguleiki er á því að áhrif botulinustaugaeiturs magnist við notkun amínóglýkósíð sýklalyfja eða annarra lyfja sem trufla flutning um taugar og vöðva, t.d. vöðvaslakandi lyfja af tubocuraringerð.

Þess vegna þarf að sýna sérstaka aðgát við samhliðanotkun XEOMIN og amínóglýkósíðs eða spectinomycíns. Gæta skal varúðar við notkun útlægra vöðvaslakandi lyfja og draga úr upphafsskammti vöðvaslakandi lyfs ef á þarf að halda eða nota lyf með meðallangan verkunartíma eins og vekúróníum eða atrakúríum frekar en lyf með langvarandi verkun.

Auk þess getur geislun á höfuð og háls, þ.m.t. munnvatnskirtla, og/eða samhliðagjöf andkólinvirkra lyfja (t.d. atrópíns, glýkópyrróníums eða skópólamíns) aukið áhrif eitursins ef það er notað til meðferðar við langvinnu auknu munnvatnsrennsli. Ekki er ráðlagt að nota XEOMIN til meðferðar við auknu munnvatnsrennsli meðan á geislameðferð stendur.

4-aminókínólín geta dregið úr áhrifum XEOMIN.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagið

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um notkun botulinustaugaeiturs af gerð A á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á æxlun (sjá kafla 5.3).

Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Þess vegna á ekki að nota XEOMIN á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til og ef hugsanlegur ávinningur réttlætir áhættu.

Brjóstagið

Ekki er vitað hvort botulinustaugaeitur af gerð A seytist í brjóstamjólki. Þess vegna skal ekki nota XEOMIN samhliða brjóstagið.

Frjósemi

Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun botulinustaugaeiturs af gerð A. Engin skaðleg áhrif á frjósemi karl- eða kvendýra greindust í kaninum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

XEOMIN hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ráðleggja skal sjúklingum að forðast akstur og þátttöku í öðrum verkefnum sem geta hugsanlega verið hættuleg ef þróttleysi, vöðvaslappleiki, sundl, sjóntruflanir eða sig á augnlokum koma fram.

4.8 Aukaverkanir

Venjulega koma aukaverkanir fram á fyrstu viku eftir meðferð og eru tímabundnar. Aukaverkanir geta tengst virka efninu, inndælingaraðferðinni eða báðum.

Aukaverkanir sem ekki tengjast ábendingum

Aukaverkanir tengdar íkomustað

Staðbundinn verkur, bólga, náladofi, minnkað snertiskyn, eymsli, þroti, bjúgur, roði, kláði, staðbundin sýking, margúll, blæðing og/eða mar geta komið fram í tengslum við stungu.

Sársauki og/eða kvíði vegna nála geta valdið viðbrögðum í æða- og skreyjtaugum, þar á meðal tímabundnum lágþrýstingi, ógleði, eyrnasuði og yfirliði.

Aukaverkanir lyfjaflokksins, botulinuseiturs af gerð A

Lyfjafræðileg áhrif sem búist er við af völdum botulinuseiturs af gerð A eru staðbundið máttleysi í vöðvum.

Eiturdreifing

Örsjaldan hefur verið greint frá aukaverkunum er tengjast dreifingu eiturs langt frá íkomustað sem valda einkennum sem samrýmast áhrifum botulinuseiturs af gerð A (of miklum vöðvaslappleika, kyngingartregðu og svelgjulungnabólgu, í sumum tilvikum með banvænum afleiðingum) (sjá kafla 4.4).

Ofnæmisviðbrögð

Mjög sjaldan hefur verið greint frá alvarlegum og/eða skyndilegum ofnæmisviðbrögðum þ.m.t. bráðaofnæmi, sermissótt, ofsakláða, bjúgi í mjúkvef og mæði. Greint hefur verið frá sumum þessara aukaverkana eftir notkun hefðbundinnar botulinuseiturfléttu af gerð A, annaðhvort einnar sér eða ásamt öðrum lyfjum sem vitað er að valda svipuðum viðbrögðum.

Aukaverkanir samkvæmt klínískri reynslu

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir við notkun XEOMIN. Tíðniflokkun er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Hvarmakrampi

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
Taugakerfi	Höfuðverkur, andlitslömum	Sjaldgæfar
Augu	Lokbrá	Mjög algengar
	Augnþurrkur, þokusýn, sjónskerðing	Algengar
	Tvísýni, aukin táramyndun	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	Þurrkur í munni	Algengar
	Kyngingartregða	Sjaldgæfar
Húð og undirhúð	Útbrot	Sjaldgæfar
Stoðkerfi og bandvefur	Máttleysi í vöðvum	Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Verkur á stungustað	Algengar
	Þreyta	Sjaldgæfar

Vangakrampi

Búast má við svipuðum aukaverkunum hjá sjúklingum með vangakrampa og hvarmakrampa.

Krampahálssveigur

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í efri öndunarvegi	Algengar
Taugakerfi	Höfuðverkur, aðsvif, sundl	Algengar
	Taltruflanir	Sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Raddtruflun, mæði	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	Kyngingartregða	Mjög algengar
	Þurrkur í munni, ógleði	Algengar
Húð og undirhúð	Ofsviti	Algengar
	Útbrot	Sjaldgæfar
Stoðkerfi og bandvefur	Verkur í hálsi, máttleysi í vöðvum, vöðvaverkur, vöðvakrampi, stíðleiki í stoðkerfi	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Verkur á stungustað, þróttleysi	Algengar

Meðferð við krampahálssveig getur valdið kyngingartregðu á misalvarlegu stigi sem hugsanlega fylgir ásvelging sem getur kallað á læknisfræðilegt inngríp. Kyngingartregða getur varað í tvær til þrjár vikur eftir inndælingu en tilkynnt hefur verið um eitt tilvik sem varði í fimm mánuði.

Sibeygjukrampi í handlegg

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
Taugakerfi	Höfuðverkur, minnkað snertiskyn	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	Munnþurrkur	Algengar
	Kyngingartregða, ógleði	Sjaldgæfar
Stoðkerfi og bandvefur	Máttleysi í vöðvum, verkir í útlimum, vöðvaverkir	Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi	Sjaldgæfar
	Verkur á stungustað	Tíðni ekki þekkt

Langvinnt aukið munnvatnsrennsli (fullorðnir)

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
Taugakerfi	Náladofi	Algengar
	Taltruflanir	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	Munnþurrkur, kyngingarerfiðleikar	Algengar
	Breytt (þykkara) munnvatn, bragðtruflanir	Sjaldgæfar

Tilkynnt hefur verið um alvarleg tilvik viðvarandi munnþurrks (>110 dagar), sem gætu valdið frekari fylgikvillum, svo sem tannholdsþólgu, kyngingarerfiðleikum og tannátu.

Langvinnt aukið munnvatnsrennsli (börn/unglingar)

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
Meltingarfæri	Kyngingartregða	Sjaldgæfar
	Breytt (þykkara) munnvatn, munnþurrkur, verkur í munni, tannáta	Tíðni ekki þekkt

Reynsla eftir markaðssetningu lyfsins

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir, með óþekktri tíðni, við notkun XEOMIN eftir markaðssetningu lyfsins, óháð ábendingu:

Líffæraflokkur	Aukaverkun
Ónæmiskerfi	Ofnæmisviðbrögð svo sem þroti, bjúgur (einnig langt frá stungustað), hörundsroði, kláði, útbrot (staðbundin og útbreidd) og mæði
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvarýrnun
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Flensulík einkenni

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtnun

Upplýsingar um áhættu sem tengist staðbundnum og útbreiddum áhrifum eitursins eru í kafla 4.4.

Einkenni ofskömmtnunar

Auknir skammtar af botulinustaugaeitri af gerð A geta valdið verulegri lömun í taugum og vöðvum fjarri stungustað ásamt ýmsum einkennum. Einkenni geta m.a. verið almennur slappleiki, lokbrá, tvísýni, öndunarerfiðleikar, talerfiðleikar, lömun í vöðvum öndunarfæra eða kyngingarerfiðleikar sem geta valdið svelgjulungnabólgu.

Ráðstafanir ef ofskömmtnun kemur upp

Ef ofskömmtnun kemur upp eða eitrið dreifir sér skal hafa lækisfræðilegt eftirlit með einkennum verulegs vöðvaslappleika eða vöðvalömunar. Einkennabundin meðferð getur verið nauðsynleg. Þörf getur verið fyrir öndunaraðstoð ef lömun á vöðvum í öndunarfærum kemur fram.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur vöðvaslakandi lyf með útlæga verkun,

Botulinustaugaeytur af gerð A blokkar kólnvirknan flutning við taugavöðvamótin með því að hamla losun acetýlkólíns. Taugaendar taugavöðvamóta sýna ekki lengur svörun við taugaboðum og komið er í veg fyrir seytingu taugaboðfnis við hreyfiendaplötur (motor endplates) (aftaugun á efnafræðilegan hátt). Flutningur taugaboða hefst á ný þegar nýir taugaendar myndast og tengjast aftur hreyfiendaplötum.

Verkunarháttur

Lýsa má verkunarháttinum þegar botulinustaugaeytur af gerð A hefur áhrif á kólnvirkna taugaenda sem fjórskiptu ferli sem tekur m.a. til eftirfarandi skrefa:

- Binding: Hin þunga keðja botulinustaugaeyturs af gerð A binst viðtökum sem eingöngu er að finna á kólnvirkum endum af óvenju mikilli valvísi og samsækni.
- Innhverfing: Þrenging himnu taugaenda og ísog eiturefnisins inn í taugaenda (innfrumun).
- Yfirfærsla: Amínóendi þungu keðju taugaeitursins myndar op í blöðruhimnunni, brennisteinstengslin klofna og léttu keðja taugaeitursins fer í gegnum opið og inn í frymisvökvann.
- Verkun: Eftir losun léttu keðjunnar klýfur hún sérstaklega markpróteinið (SNAP 25) sem er nauðsynlegt fyrir losun acetýlkólíns.

Fullur bati á virkni endaplötunnar kemur yfirleitt fram innan 3-4 mánaða eftir inndælingu í vöðva þegar taugaendar teygja sig fram og tengjast hreyfiendaplötunni á ný.

Niðurstöður klínískra rannsókna

Sýnt var fram á jafngildi meðferðar með XEOMIN miðað við samanburðarlyfið Botox sem innihélt botulinuseiturfléttu af gerð A (onabotulinuseiturfni A, 900 kD), í tveimur III. stigs samanburðarránsóknum með stökum skömmtum; annars vegar hjá sjúklingum með hvarmakrampa (ránsókn MRZ 60201-0003, n=300) og hins vegar hjá sjúklingum með vöðvaspennutruflun í hálsi (ránsókn MRZ 60201-0013, n=463). Ránsóknaniðurstöður benda einnig til þess að XEOMIN og samanburðarlyfið hafi svipaða verkun og öryggi hjá sjúklingum með hvarmakrampa eða vöðvaspennutruflun í hálsi með skammtahlutfalli sem var 1:1 (sjá kafla 4.2).

Hvarmakrampi

XEOMIN hefur verið ránsað í III. stigs, slembaðri, tvíblindri, fjölsetra ránsókn með samanburði við lyfleysu hjá alls 109 sjúklingum með hvarmakrampa. Sjúklingar voru með klínískt greindan, góðkynja frumkominn hvarmakrampa, með alvarleikastig (severity subscore) ≥ 2 samkvæmt Jankovic-kvarða (Jankovic Rating Scale (JRS)) í upphafi og stöðuga viðunandi svörun við meðferð við fyrri notkun samanburðarlyfsins (onabotulinuseiturs A).

Sjúklingum var slembiraðað (2:1) til að fá staka gjöf af XEOMIN (n=75) eða lyfleysu (n=34) í skammti sem var sambærilegur (+/-10%) við síðustu 2 inndælingarlotur með Botox áður en þátttaka var hafin í ránsókninni. Stærsti leyfilegur skammtur í þessari ránsókn var 50 einingar í hvert auga; meðalskammtur af XEOMIN var 32 einingar í hvert auga.

Aðalendapunktur verkunar var breyting á alvarleikastigi skv. JRS kvarða frá upphafi þar til í viku 6 eftir inndælingu, hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (ITT), þar sem í stað gilda sem vantaði voru notuð nýjustu gildi sjúklingsins (last observation carried forward). Hjá ITT þýðinu reyndist munurinn á milli XEOMIN hópsins og lyfleysuhópsins á breytingunni á alvarleikastigi skv. JRS-kvarðanum frá upphafi að viku 6 vera -1,0 (95% CI -1,4; -0,5) stig og tölfræðilega marktækur ($p<0,001$).

Sjúklingar gátu haldið áfram með framlengingartímabil ef þörf var á nýrri inndælingu. Sjúklingarnir fengu allt að fimm inndælingar af XEOMIN með að minnsta kosti 6 vikur á milli tveggja inndælinga (heildarlengd ránsóknarinnar var 48-69 vikur og hámarksskammtur 50 einingar í hvert auga). Í allri ránsókninni var miðgildi tíma á milli inndælinga hjá einstaklingum sem fengu meðferð með NT 201 á bilinu 10,14 (1. tímabil) til 12,00 vikur (2. til 5. tímabil).

Í annarri tvíblindri III. stigs klínískri ránsókn með samanburði við lyfleysu og opinni framlengingu var verkun XEOMIN ránsökuð hjá alls 61 sjúklingi með klíníska greiningu á góðkynja sjálfvöktum hvarmakrampa (benign essential blepharospasm) og alvarleikastig ≥ 2 á Jankovic-kvarða (Jankovic Rating Scale, JRS) við upphaf ránsóknarinnar, sem ekki höfðu fengið meðferð með

botulinustaugaeitri við hvarmakrampa í a.m.k. 12 mánuði áður en þeir fengu XEOMIN. Á aðalrannsóknartímabilinu (vikur 6-20) var sjúklingunum slembiraðað til að fá stakan skammt af XEOMIN sem nam 12,5 einingum í hvert auga (n=22), 25 einingum í hvert auga (n=19) eða lyfleysu (n=20). Sjúklingar sem þurftu annan skammt gátu haldið áfram í framlengingarhluta rannsóknarinnar og fengu einn skammt til viðbótar af XEOMIN.

Á aðalrannsóknartímabilinu var miðgildislengd tímabils milli skammta 6 vikur í hópnum sem fékk lyfleysu, 11 vikur í hópnum sem fékk 12,5 einingar í hvert auga og 20 vikur í hópnum sem fékk 25 einingar í hvert auga. Meðalmunur, samkvæmt ANCOVA LS, milli virkrar meðferðar og lyfleysu (95% öryggismörk) á breytingu á JRS-alvarleikastigi frá upphafi rannsóknarinnar fram í viku 6 var -1,2 (-1,9; -0,6) í hópnum sem fékk 25 einingar af XEOMIN í hvert auga og var hann tölfræðilega marktækur, en sams konar munur milli virkrar meðferðar og lyfleysu í hópnum sem fékk 12,5 einingar af XEOMIN var -0,5 (-1,1; 0,2) og var hann ekki tölfræðilega marktækur.

Í framlengingarhluta rannsóknarinnar fengu sjúklingar (n=39) skammt af XEOMIN sem nam að meðaltali u.þ.b. 25 einingum (á bilinu 15-30 einingar) í hvert auga og var miðgildislengd tímabils milli skammta 19,9 vikur.

Krampahálssveigur

XEOMIN hefur verið rannsakað í III. stigs, slembaðri, tvíblindri, fjölsetra rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá alls 233 sjúklingum með krampahálssveig. Sjúklingar voru með klínískt greindan krampahálssveig með snúningi, með TWSTRS (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale) heildarstig ≥ 20 í upphafi. Sjúklingum var slembiraðað (1:1:1) til að fá staka gjöf af XEOMIN 240 einingum (n=81), XEOMIN 120 einingum (n=78) eða lyfleysu (n=74). Fjöldi og staðsetning inndælinga voru samkvæmt ákvörðun rannsóknarlæknis.

Aðal virknibreytan var meðalbreyting minnstu kvaðrata (LS mean change) frá upphafi að viku 4 eftir inndælingu, á heildarstigafjölda samkvæmt TWSTRS hjá ITT þýðinu, þar sem í stað gilda sem vantar eru notuð upphafsgildi sjúklingsins (heildartölfræðilíkan). Breytingin á heildarfjölda TWSTRS stiga frá upphafi að viku 4, var marktækt meiri í NT 201 hópnum, samanborið við lyfleysuhópinn ($p < 0,001$ í öllum tölfræðilíkönum). Þessi munur hafði einnig klíníska þýðingu: t.d. -9,0 stig fyrir 240 einingar samanborið við lyfleysu og -7,5 einingar fyrir 120 einingar samanborið við lyfleysu í heildartölfræðilíkaninu.

Sjúklingar gátu haldið áfram með framlengingartímabil ef þörf var á nýrri inndælingu. Sjúklingar fengu allt að fimm inndælingar með 120 einingum eða 240 einingum af XEOMIN með að minnsta kosti 6 vikur á milli tveggja inndælinga (heildarlengd rannsóknarinnar var 48-69 vikur). Sé miðað við beiðnir sjúklinga um endurtekna meðferð var miðgildi lengdar svörunar eftir meðferð með Xeomin í þessari rannsókn (bæði tvíblindu hlutanum og opnu framhaldsrannsókninni) 12 vikur (fjórðungabil [interquartile ranges]: 9 til 15 vikur). Í meirihluta af öllum inndælingarlotum (96,3%) var tíminn fram að endurmeðferð á bilinu 6 til 22 vikur og í einstaka tilvikum allt að 28 vikur.

Síbeygjukrampi í handlegg (hjá fullorðnum)

Í lykilrannsókn (tvíblindri fjölsetra rannsókn með samanburði við lyfleysu sem gerð var hjá 148 sjúklingum með síbeygjukrampa í handlegg réð slembiröðun því hvort sjúklingar fengu XEOMIN (n=73) eða lyfleysu (n=75). Uppsafnaður skammtur eftir allt að 6 endurteknar meðferðir í klínískri rannsókn var að meðaltali 1.333 einingar (mest 2.395 einingar) á allt að 89 vikna tímabili.

Eins og ákvarðað var fyrir aðalvirknibreytuna (svörunarhlutfall fyrir beygivöðva úlnliðs við fjórðu viku samkvæmt Ashworth-kvarða, svörun skilgreind sem bati um a.m.k. eitt stig á fimm stiga Ashworth-kvarða) voru 3,97 sinnum meiri líkur á svörun sjúklinga sem fengu meðferð með XEOMIN (svörunarhlutfall: 68,5%) miðað við sjúklinga sem fengu lyfleysu (svörunarhlutfall: 37,3%; 95% CI: 1,90 til 8,30; $p < 0,001$, ITT-þýði).

Þessi rannsókn með föstum skammti var ekki hönnuð til að greina á milli kvenkyns og karlkyns sjúklinga en engu að síður var svörunarhlutfall herra hjá kvenkyns sjúklingum (89,3%) en karlkyns sjúklingum (55,6%) skv. greiningu sem gerð var eftirá (post-hoc). Munurinn er einungis tölfræðilega marktækur fyrir konur. Hins vegar var svörunarhlutfall hjá karlkyns sjúklingum samkvæmt Ashworth-kvarðanum eftir fjórar vikur, stöðugt herra í öllum vöðvahópum sjúklinga sem fengu XEOMIN miðað

við þá sem fengu lyfleysu. Samkvæmt óskum sjúklinga um endurtekningu meðferðar var miðgildi lengdar verkunar í þessari lykilrannsókn, sem fylgt var eftir með opnu framlengingartímabili, 14 vikur (fjórðungabil (interquartile ranges): 13 til 17 vikur) og eftir meirihluta af öllum meðferðarlotum (95,9%) var tími fram að endurmeðferð á bilinu 12 til 28 vikur.

Svörunarhlutfall var svipað hjá körlum og konum á opnu framlengingartímabili lykilrannsóknarinnar (sveigjanleg skömmtun var leyfð á þessu rannsóknartímabili), þar sem 145 sjúklingar voru skráðir og inndælingarlotur voru allt að 5, og einnig í áhorfsblindri rannsókn (EudraCT-númer 2006-003036-30) þar sem verkun og öryggi XEOMIN voru metin með tveimur mismunandi þynningum hjá 192 sjúklingum með síbeygjukrampa í handlegg með mismunandi orsakir.

Í annarri tvíblindri klínískri fasa III rannsókn með samanburði við lyfleysu voru skráðir til þátttöku alls 317 sjúklingar með síbeygjukrampa í handlegg, sem ekki höfðu fengið meðferð áður og höfðu fengið slag fyrir a.m.k. þremur mánuðum. Á aðaltímabilinu var gefinn fastur skammtur af XEOMIN (400 einingar) í vöðva samkvæmt skilgreinda helsta klíniska mynstrinu sem valið var úr beygðum olnboga, beygðum úlnlið eða krepptum hnefa og öðrum vöðvahópum sem urðu fyrir áhrifum (n=210). Greiningin til staðfestingar á aðal- og viðbótarvirknibreytunum í viku 4 eftir inndælingu staðfesti tölfræðilega marktækan bata í svörunartíðni samkvæmt Ashworth stigum eða breytingum á Ashworth stigum frá grunnildi og heildarmati rannsakanda á breytingunum. 296 sjúklingar luku aðaltímabilinu og tóku þátt í fyrstu opnu framlengingarlotunni (OLEX). Í framlengingarlotunni fengu sjúklingar allt að þrjár inndælingar. Hver OLEX lota samanstóð af stakri meðferðarlotu (400 eininga sem heildarskammti af XEOMIN, dreift með sveigjanlegum hætti meðal allra vöðva sem urðu fyrir áhrifum) fylgt eftir með 12 vikna eftirlitstímabili. Heildarlengd rannsóknarinnar var 48 vikur.

Meðferð axlarvöðva var rannsökuð í opinni fasa III rannsókn sem 155 sjúklingar tóku þátt í sem höfðu klíniska þörf fyrir meðferð gegn síbeygjukrampa bæði í hand- og fótleggjum. Rannsóknaráætlunin leyfði gjöf skammta allt að 600 einingum af Xeomin í handlegginn. Þessi rannsókn sýndi fram á jákvæði tengsl á milli aukningar skammta af XEOMIN og aukins bata sjúklinga samkvæmt mati með Ashworth-kvarða og öðrum virknibreytum án þess að slakað hafi verið á kröfum varðandi öryggi sjúklings eða þol gagnvart XEOMIN.

Síbeygjukrampi í neðri og efri útlimum vegna heilalömunar (börn/unglingar)

Mat á neðri útlimum

311 börn og unglingar (2-17 ára) með einhliða eða tvíhliða síbeygjukrampa (spasticity) í neðri útlim vegna heilalömunar (cerebral palsy) voru tekin inn í tvíblinda III. stigs klíniska rannsókn á sambandi skammtastærðar og svörunar hjá samhliða hópum. Til meðferðar við síbeygjukrampa í neðri útlim var XEOMIN gefið í þrenns konar skömmtum (4 einingar/kg líkamsþyngdar, að hámarki 100 einingar, 12 einingar/kg líkamsþyngdar, að hámarki 300 einingar eða 16 einingar/kg líkamsþyngdar, að hámarki 400 einingar), til að meðhöndla tvenns konar valin klínísk mynstur í neðri útlim (tágengan fót (pes equinus), beygt hné, læri í aðfærslu (adducted thigh)).

Í þessari rannsókn var fyrirhugað að nota hópinn sem fékk litla skammta sem viðmiðunarhóp. Ekki var sýnt fram á tölfræðilega marktækan mun í samanburði hópa sem fengu stóra og litla skammta, hvorki varðandi aðalmælibreytu né sameiginlega aðalmælibreytu fyrir verkun. Breyting á meðalgildum minnstu fervika (LS-Mean change) stiga á Ashworth-kvarða (staðalskekkja, 95% öryggismörk) fyrir afturhluta fótleggjarvöðva (plantar flexor) frá upphafi þar til 4 vikum eftir lyfjagjöf var -0,70 (0,061; 95% öryggismörk: -0,82; -0,58) fyrir stóra skammta og -0,66 (0,084; 95% öryggismörk: -0,82; -0,50) fyrir litla skammta, p-gildi var 0,650. Bæting vöðvaspennu endurspegladist ekki í áhrifum á virkni eða stigum á Investigator's Global Impression of Change kvarðann. Ekki er hægt að ákvarða víðeigandi skammta af XEOMIN til meðferðar við síbeygjukrampa í neðri útlim hjá börnum eða unglingum. Engar óvæntar aukaverkanir sáust við tvíblinda meðferð eða opna langtíma meðferð með XEOMIN í fjórar meðferðarlotur.

Mat á efri útlimum

Alls 350 börn og unglingar (2-17 ára) með síbeygjukrampa í efri útlim eingöngu eða samtímis í efri og neðri útlim vegna heilalömunar fengu meðferð með XEOMIN í annarri tvíblindri III. stigs rannsókn á sambandi skammtastærðar og svörunar hjá samhliða hópum. Til að meðhöndla síbeygjukrampa í efri

útlím (beygður olnbogi, beygður úlnliður, krepptur hnefi, snúinn framhandleggur, þumall í lófa) eða samtímis í efri og neðri útlím (tágengan fót (pes equinus), beygt hné (flexed knee), læri í aðfærslu (adducted thigh)) var XEOMIN gefið í þrenns konar skömmtum í einni meðferðarlotu á aðaltímabili rannsóknarinnar: 2 til 5 einingar/kg líkamsþyngdar, að hámarki 50 til 125 einingar, 6 til 15 einingar/kg líkamsþyngdar, að hámarki 150 til 375 einingar og 8 til 20 einingar/kg líkamsþyngdar, að hámarki 200 til 500 einingar. Í opnum framhaldshluta rannsóknarinnar héldu sjúklingar áfram með stærsta skammtinn í þrjár meðferðarlotur.

Tölfræðilega marktækur munur sást milli lítilla og stórra skammta varðandi breytingu frá upphafi meðferðar á stigum á Ashworth-kvarða fyrir tvíhöfða (elbow flexor) eða beygiuvöðva úlnliðs (wrist flexor) 4 vikum eftir lyfjagjöf (-0,22 [95% öryggismörk -0,4;-0,04] $p=0,017$). Bæting vöðvaspennu endurspegladist ekki í áhrifum á virkni eða stigum á Investigator's Global Impression of Change kvarðann. Því er ekki hægt að ákvarða viðeigandi skammta af XEOMIN til meðferðar við síbeygjukrampa í efri útlím hjá börnum út frá þessari rannsókn.

Ekki var tilkynnt um neina óvænta öryggisþætti við meðferð með XEOMIN við síbeygjukrampa í efri eða neðri útlím í allt að fjórar meðferðarlotur (sem hver stóð í 14 ± 2 vikur).

Langvinnt aukið munnvatnsrennsli (fullorðnir)

Í tvíblindri fasa III klínískri lykilrannsókn með samanburði við lyfleysu voru alls teknir inn 184 sjúklingar sem höfðu verið með aukið munnvatnsrennsli í a.m.k. þrjá mánuði sem afleiðingu Parkinsons-sjúkdóms, ódæmigerðs Parkinsons-sjúkdóms (atypical parkinsonism), slags eða heilaáverka. Á aðaltímabili rannsóknarinnar var fastur skammtur af XEOMIN (100 eða 75 einingar) eða lyfleysu gefinn í kirtla og skipt milli vangakirtla og kjálkabarðskirtla í hlutfallinu 3:2.

Meðferð	Tímupunktur	uSFR (g/mín.)		GICS-kvarðinn (stig)	
		n obs	LS meðaltal (SE)	n obs	LS meðaltal (SE)
Lyfleysa	Vika 4	36	-0.04 (0.033)	36	0.67 (0.186)
100 einingar	Vika 4	73	-0.13 (0.026)	74	1.25 (0.144)
100 einingar	Vika 8	73	-0.13 (0.026)	74	1.30 (0.148)
100 einingar	Vika 12	73	-0.12 (0.026)	74	1.21 (0.152)
100 einingar	Vika 16	73	-0.11 (0.027)	74	0.93 (0.152)

*uSFR: munnvatnsrennsli án örvunar (unstimulated Salivary Flow Rate); GICS: Global Impression of Change Scale
n obs: fjöldi sem fylgst var með; LS: Meðalmunur frá upphafsgildi; SE: Staðalskekkja (standard error)*

Í viku 4 sást a.m.k. 1 stigs bæting á GICS-kvarðanum (sameiginleg aðalmælibreyta) hjá 73% sjúklinga sem fengu meðferð með 100 einingum af XEOMIN, borið saman við 44% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Staðfestingargreining á báðum sameiginlegu aðalmælibreytunum fyrir verkun (uSFR og GICS-stig 4 vikum eftir inndælingu) sýndi fram á tölfræðilega marktæka bætingu í hópnum sem fékk meðferð með 100 einingum, borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu. Unnt var að sýna fram á bætingu á mælibreytum fyrir verkun 8 og 12 vikum eftir inndælingu og hélst hún allt fram að síðasta eftirliti á aðaltímabili rannsóknarinnar, í viku 16. Sameiginlegu aðalmælibreyturnar fyrir verkun í viku 4 sýndu betri niðurstöður fyrir notkun lyfsins með ómun í samanburði við aðferð sem byggir á líkamlegum einkennum (uSFR p -gildi 0,019 eða 0,099 og GICS 0,003 eða 0,171).

173 sjúklingar sem fengu meðferð luku aðaltímabili rannsóknarinnar og hófu þátttöku í framlengingu hennar. Í framlengingunni voru þrjár meðferðarlotur með blinduðum skömmtum sem gefnir voru einu sinni í hverri lotu (100 eða 75 eininga heildarskammtur af XEOMIN, skipt í sama hlutfalli og á aðaltímabili rannsóknarinnar) og sjúklingnum síðan fylgt eftir í 16 vikur. 151 sjúklingur lauk framlengingunni. Niðurstöður úr framlengingunni staðfestu niðurstöður aðaltímabils rannsóknarinnar og sýndu áframhaldandi ávinning af meðferð með 100 einingum af XEOMIN.

Langvinnt aukið munnvatnsrennsli (börn/unglingar)

Í einni tvíblindri III. stigs klínískri rannsókn með samanburði við lyfleysu var alls 255 börnum og unglingum (á aldrinum 2-17 ára) með líkamsþyngd a.m.k. 12 kg, sem voru með langvinnt aukið munnvatnsrennsli sem tengdist taugakvilla og/eða skertum vitsmunabroska, veitt meðferð. Á aðaltímabili rannsóknarinnar fengu 220 sjúklingar á aldrinum 6-17 ára meðferð með XEOMIN

samkvæmt líkamsþyngd, allt að 75 einingum, eða lyfleysu. Lyfið var gefið í kirtla með aðstoð ómunar og skipt milli vangakirtla og kjálkabarðskirtla í föstu skammtahlutfalli sem var 3:2, talið í þeirri röð.

Meðferð	Tímarpunktur	uSFR (g/mín.)		GICS-kvarðinn (stig)	
		n obs	LS meðaltal (SE)	n obs	LS meðaltal (SE)
Lyfleysa	Vika 4	72	-0,07 (0,015)	72	0,63 (0,104)
XEOMIN samkvæmt líkamsþyngd	Vika 4	148	-0,14 (0,012)	148	0,91 (0,075)
	Vika 8	146	-0,16 (0,012)	146	0,94 (0,068)
	Vika 12	147	-0,16 (0,013)	147	0,87 (0,073)
	Vika 16	145	-0,15 (0,013)	146	0,77 (0,070)

uSFR: munnvatnsrennsli án örvunar (unstimulated Salivary Flow Rate); GICS: Global Impression of Change Scale; n obs: fjöldi sem fylgst var með; LS: Meðalmunur frá upphafsgildi; SE: Staðalskekkja (standard error)

Staðfestingargreining á sameiginlegu aðalmælibreytunum fyrir verkun (uSFR og GICS-stig 4 vikum eftir inndælingu) sýndi fram á tölfræðilega marktæka bætingu sem skipti máli klínískt í hópnum sem fékk XEOMIN, borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu. Tölfræðilega marktækur munur sást á meðferðarhópnum varðandi báðar mælibreyturnar fyrir verkun til loka aðalrannsóknarinnar í viku 16. Öll 35 börnin á aldrinum 2-5 ára fengu meðferð með XEOMIN samkvæmt líkamsþyngd, enginn lyfleysuhópur var notaður til samanburðar, og sýndu bata varðandi þær mælibreytur fyrir verkun sem voru rannsakaðar, svipað og sást hjá hópnum á aldrinum 6-17 ára sem fékk XEOMIN. 247 sjúklingar tóku þátt í eftirfylgjandi fyrstu lotu opinnar framlengingar rannsóknarinnar. Í framlengingunni voru þrjár meðferðarlotur til viðbótar, hver með einum skammti, og sjúklingnum síðan fylgt eftir í 16 vikur. Allir sjúklingar fengu XEOMIN samkvæmt sömu fyrirfram ákveðnu skammtaáætlun og í sömu hlutföllum og í aðalrannsókninni. Alls luku 222 sjúklingar framlengingunni. Niðurstöður úr framlengingar rannsókninni staðfestu niðurstöður aðaltímabils rannsóknarinnar og sýndu áframhaldandi ávinning af meðferð. Engir nýir eða óvæntir öryggisþættir komu í ljós.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á XEOMIN:

- hjá öllum undirhópum barna við vöðvaspennutruflun
- hjá ungbörnum og smábörnum frá 0-24 mánaða við meðferð við síbeygjukrampa í vöðvum og langvinnu auknu munnvatnsrennsli.

Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Almennir eiginleikar virka efnisins

Ekki er hægt að gera hefðbundnar rannsóknir á hvörfum og dreifingu botulinustaugaeiturs af gerð A þar sem virka efnið er notað í svo litlu magni (nokkur píkógrömm við hverja inndælingu) og það binst kólinvirkum taugaendunum á hraðan og óafturkræfan hátt.

Náttúrulegt botulinuseitur af gerð A er flétta með mikinn mólmassa sem auk taugaeitursins (150 kD) inniheldur önnur prótein sem ekki eru eitrefni, eins og rauðkornakekki (haemagglutinins) og fleiri prótein (non-haemagglutinins). Öfugt við hefðbundnar lyfjasamsetningar sem innihalda botulinuseiturflétu af gerð A inniheldur XEOMIN hreint (150 kD) taugaeitur, þar sem það er laust við fléttumyndandi prótein, og inniheldur það þess vegna lítið af framandi próteini. Þau framandi prótein sem eru gefin eru talin vera einn af þeim þáttum sem eiga þátt í afleiddu meðferðarþroti.

Komið hefur í ljós að botulinustaugaeitur af gerð A gengst undir afturvirkkan flutning um taugasíma eftir inndælingu í vöðva. Hins vegar hefur ekki orðið vart við afturvirkkan flutning virks botulinustaugaeiturs af gerð A um taugamót inn í miðtaugakerfið við skammta sem hafa þýðingu við meðferð.

Viðtakabundið botulinustaugaeitur af gerð A er innfrumað í taugaenda áður en það nær áfangastað sínum (SNAP 25) og sundrast síðan innan frumu. Frjálsar sameindir botulinustaugaeiturs af gerð A sem hafa ekki bundist kólinvirkum taugaendaviðtökum fyrir taugamót verða fyrir frumuáti eða frumudrykkju og sundrast eins og önnur óbundin prótein.

Dreifing virka efnisins hjá sjúklingum

Lyfjahvarfarannsóknir á XEOMIN hjá mönnum hafa ekki verið framkvæmdar af framantöldum ástæðum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi hvað varðar hjarta og æðar og þarma.

Niðurstöður úr rannsóknum á altækum eiturverkunum XEOMIN hjá dýrum eftir endurtekna skammta með inndælingu í vöðva tengdust fyrst og fremst lyfhrifum þess, þ.e. spennuleysi, lömun og hrörnun vöðva sem dælt var í.

Á svipaðan hátt minnkaði þyngd kjálkabarðskirtla sem sprautað var í við allar skammtastærðir og sást visnun kirtilblöðru í munnvatnskirtlum (salivary gland acinar atrophy) við stærstu skammtana, sem voru 40 einingar/kg, eftir fjórar endurteknar inndælingar XEOMIN með 8 vikna millibili hjá rottum.

Engin merki voru um staðbundið óþol. Rannsóknir á XEOMIN hvað varðar skaðleg áhrif á æxlun sýndu hvorki fram á aukaverkanir hvað varðar frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns kaninum né bein áhrif á þroska fósturs/fósturvísis eða þroska fyrir eða eftir fæðingu hjá rottum og/eða kaninum. Hins vegar jók dagleg, vikuleg eða hálfsmánaðarleg gjöf XEOMIN, í rannsóknum á eiturverkunum á fóstur, í skömmtum sem minnkuðu líkamsþyngd mæðra, fjölda fósturláta hjá kaninum og minnkaði líkamsþyngd rottufóstra svolítið.

Samfelld altæk útsetning móður meðan á hinu (óþekkta) viðkvæma ferli líffæramyndunar stendur er ekki endilega forsenda fyrir því að hægt sé að búast við vansköpunarvaldandi áhrifum í þessum rannsóknum.

Í rannsókn á eituráhrifum á ungar rottur eftir að þær voru vandar af spena sást rýrnun kímþekju í eistum (testicular germinal epithelium) og lítill fjöldi sáðfrumna við stærstu skammta sem rannsakaðir voru (30 einingar/kg/gjöf), án áhrifa á frjósemi karldýra. Þegar 14 vikna karldýr og kvendýr voru látin parast var mökunargeta skert hjá karldýrum sem fengu stóra skammta, hugsanlega vegna máttleysis í útlimum eða greinilega minni líkamsþyngdar. Fósturtap fyrir hreiðrun var aukið við skammta sem námu 10 einingum/kg/gjöf eða meira, án áhrifa á meðalfjölda gulbúa. Ekki var unnt að skera með vissu úr um hvort þetta stafaði af áhrifum á karldýr eða kvendýr.

Því voru öryggismörk hvað varðar klíníska meðferð almennt lág með hliðsjón af stórum klínískum skömmtum.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á XEOMIN með tilliti til eituráhrifa á erfðaeefni eða krabbameinsvaldandi áhrifa.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Albúmín úr mönnum
Súkrósi

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

XEOMIN 50 einingar, stungulyfsstofn, lausn: 3 ár
XEOMIN 100 einingar, stungulyfsstofn, lausn: 4 ár
XEOMIN 200 einingar, stungulyfsstofn, lausn: 3 ár

Blönduð lausn

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 1 sólarhring við 2 °C til 8 °C.

Frá örverulegu sjónarmiði á að nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað án tafar eru geymslutími tilbúinnar lausnar og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda og eiga ekki að vera lengri en 1 sólarhringur við 2 °C til 8 °C, nema að blöndun hafi átt sér stað undir eftirliti og við gildaða smitgát.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Órofið hettuglas: Geymið við lægri hita en 25 °C.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas (gler af gerð 1) með tappa (úr brómóbútýlgúmmí) og innsigli (úr áli).

XEOMIN 50 einingar, stungulyfsstofn, lausn: Pakkningastærðir með 1, 2, 3 eða 6 hettuglösum, sem hvert inniheldur 50 einingar.

XEOMIN 100 einingar, stungulyfsstofn, lausn: Pakkningastærðir með 1, 2, 3, 4 eða 6 hettuglösum, sem hvert inniheldur 100 einingar.

XEOMIN 200 einingar, stungulyfsstofn, lausn: Pakkningastærðir með 1, 2, 3, 4 eða 6 hettuglösum, sem hvert inniheldur 200 einingar.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

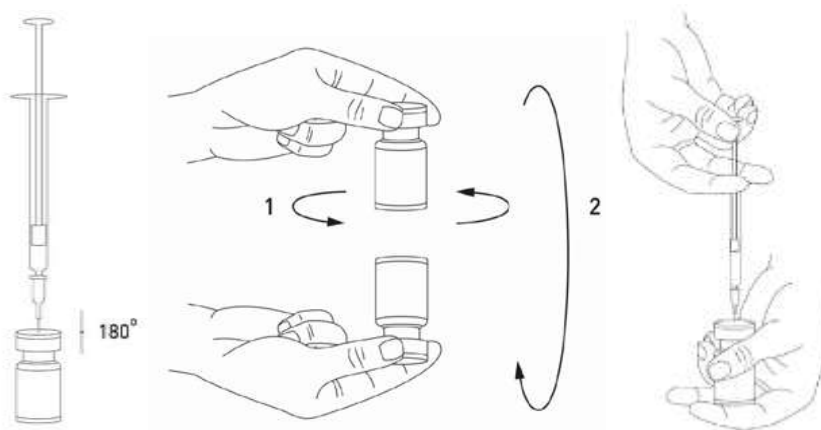
6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Blöndun

XEOMIN er blandað fyrir notkun við 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyf, lausn. Blöndun og þynningu á að framkvæma samkvæmt leiðbeiningum um góða klíniska starfshætti, sérstaklega með tilliti til smitgátar.

Rétt er að blanda innihald hettuglassins og útbúa sprautuna yfir plastklæddum pappírspurrkum til að taka við hugsanlegum leka. Viðeigandi magn af natríumklóríðlausn (sjá töflu um þynningu) er dregið upp í sprautuna. Mælt er með því að nota stutta 20-27 G nál með skálaga oddi við blöndun. Eftir að nálinni er stungið lóðrétt inn í gegnum gúmmítappann, er leysinum dælt varlega í hettuglasið til að forðast froðumyndun. Farga skal hettuglasinu ef leysirinn sogast ekki inn í hettuglasið vegna lofttæmis. Takið sprautuna úr hettuglasinu og blandið XEOMIN með leysinum með því að velta/snúa hettuglasinu varlega og hvolfi því - ekki á að hrista lausnina kröftuglega.

Ef þörf krefur skal skilja nálinu sem notuð var við blöndun eftir í hettuglasinu og draga magnið sem nota skal af lausninni upp með nýrri dauðhreinsaðri sprautu sem hentar til inndælingar.



Blandað XEOMIN er tær, litlaus lausn.

Ekki má nota XEOMIN ef blönduð lausnin virðist gruggug eða inniheldur kekki eða agnir.

Gæta skal þess að nota rétt rúmmál af leysi fyrir skammtinn sem valinn er til að koma í veg fyrir ofskömmun af slysi. Ef verið er að nota mismunandi stærðir af XEOMIN hettuglösum við eitt inndælingarferli, skal gæta þess að nota rétt magn af leysi þegar verið er að blanda ákveðinn fjölda af einingum í 0,1 ml. Mismunandi magn af leysi er notað fyrir XEOMIN 50 einingar, XEOMIN 100 einingar og XEOMIN 200 einingar. Merkja skal hverja sprautu í samræmi við það.

Mismunandi styrkur sem fæst úr XEOMIN 50, 100 og 200 eininga hettuglösum er lýst í eftirfarandi töflu:

Endanlegur skammtur (í einingum miðað við 0,1 ml)	Leysir sem bætt er við (9 mg/ml natríumklóríð (0,9%) stungulyf, lausn)		
	Hettuglas með 50 einingum	Hettuglas með 100 einingum	Hettuglas með 200 einingum
20 einingar	0,25 ml	0,5 ml	1 ml
10 einingar	0,5 ml	1 ml	2 ml
8 einingar	0,625 ml	1,25 ml	2,5 ml
5 einingar	1 ml	2 ml	4 ml
4 einingar	1,25 ml	2,5 ml	5 ml
2,5 einingar	2 ml	4 ml	Á ekki við
2 einingar	2,5 ml	5 ml	Á ekki við
1,25 einingar	4 ml	Á ekki við	Á ekki við

Farga skal stungulyfi, lausn sem geymt hefur verið lengur en 1 sólarhring og ónotuðu stungulyfi, lausn.

Verklag við örugga förgun notaðra hettuglasa, sprautna og efna

Öll ónotuð hettuglös eða leifar af lausn í hettuglasinu og/eða sprautur skal þrýstisjóða. Að öðrum kosti er hægt að gera leifar af XEOMIN óvirkar með því að bæta út í þær einhverri eftirtalinna lausna: 70% etanól, 50% ísóprópanól, 0,1% SDS (anjónískt hreinsiefni), þynntri natríumhýdroxíðlausn (0,1 N NaOH) eða þynntri natríumhýpóklórítlausn (a.m.k. 0,1% NaOCl).

Eftir óvirkjun má ekki tæma notuð hettuglös, sprautur eða efni heldur færa í viðeigandi ílát og farga í samræmi við gildandi reglur.

Ráðleggingar vegna óhappa við meðhöndlun botulinuseiturs af gerð A

- Þurrka verður upp lyf sem hellist niður, annaðhvort með því að nota rakadrægt efni vætt í einhverri ofangreindra lausna eða með þurru og rakadrægu efni ef um blandað lyf er að ræða.

- Hreinsa skal mengað yfirborð með rakadrægu efni vættu í einhverri ofangreindra lausna og þurrka á eftir.
- Ef hettuglas brotnar skal safna glerbrotunum saman og þurrka lyfið upp eins og lýst er hér að ofan en gæta þess að skera sig ekki.
- Ef lyfið kemst í snertingu við húð skal skola svæðið rækilega með vatni.
- Ef lyfið berst í augu skal skola þau rækilega með vatni eða augnaskolvökva.
- Ef lyfið kemst í snertingu við sár, skurð eða skaddaða húð skal skola rækilega með vatni. Grípa skal til viðeigandi læknisráðstafana í samræmi við skammt.

Fylgja skal þessum leiðbeiningum um förgun og aðra meðhöndlun að öllu leyti.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
P.O. Box 11 13 53
60048 Frankfurt/Main
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Xeomin 50 ein. Stungulyfsstofn, lausn:	IS/1/13/104/01
Xeomin 100 ein. Stungulyfsstofn, lausn:	IS/1/13/104/02
Xeomin 200 ein. Stungulyfsstofn, lausn:	IS/1/16/045/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

50 einingar og 100 einingar:

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. desember 2013.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 14. október 2016.

200 einingar:

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. maí 2016.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26. maí 2020.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

30. júlí 2026.