ゼオマイン筋注用 50 単位
ゼオマイン筋注用 100 単位
ゼオマイン筋注用 200 単位
に関する資料

製造販売承認事項一部変更承認申請

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、
帝人ファーマ株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的
以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

帝人ファーマ株式会社

ゼオマイン筋注用 50 単位
ゼオマイン筋注用 100 単位
ゼオマイン筋注用 200 単位

製造販売承認事項一部変更承認申請

第 1 部（モジュール 1）

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

帝人ファーマ株式会社

目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 4
1.5.1　起原又は発見の経緯 4
1.5.1.1　はじめに 4
1.5.1.2　慢性流涎の病態 4
1.5.1.3　慢性流涎の治療と課題 4
1.5.1.4　NT 201 による治療の利点と臨床的位置付け 5
1.5.2　開発の経緯 6
1.5.2.1　非臨床試験 6
1.5.2.1.1　薬理試験 6
1.5.2.1.2　薬物動態試験 6
1.5.2.1.3　毒性試験 6
1.5.2.2　臨床試験の概要 6
1.5.2.2.1　海外での承認状況 6
1.5.2.2.2　国内における開発の経緯 7
1.5.2.2.3　臨床試験成績 8
1.5.3　予定する効能又は効果、用法及び用量 9
1.5.4　参考文献 9

略語一覧表

略語	英語	日本語又は説明
ALS	Amyotrophic lateral sclerosis	筋萎縮性側索硬化症
GICS	Global impression of change scale	全般印象度の変化スケール
Merz	Merz Pharma GmbH & Co. KGaA	Merz 社
NT 201	NT 201	被験薬の識別記号 インコボツリヌストキシン A を有効成分として含む注射剤
U	Unit(s)	単位
uSFR	Unstimulated Salivary Flow Rate	安静時唾液分泌量
XEOMIN®	XEOMIN® 100 units powder for solution for injection XEOMIN® (incobotulinumtoxinA) for injection, for intramuscular or intraglandular use	インコボツリヌストキシン A を有効成分として含む注射剤の海外での販売名の総称

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

1.5.1.1　はじめに

NT 201（有効成分：インコボツリヌストキシン A）は、ドイツの Merz Pharma GmbH & Co. KGaA（以下、Merz 社）が製造する A 型ボツリヌス毒素製剤である。NT 201 は欧米販売名「XEOMIN®」として、2005 年にドイツで最初に承認され、現在、欧州では成人における眼瞼痙攣・片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、及び神経障害による慢性流涎に対する効能・効果で、米国では成人における眼瞼痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、慢性流涎、及び眉間の皺に対する効能・効果で承認されている。

本邦では、帝人ファーマ株式会社（以下、申請者）が、販売名「ゼオマイン®筋注用 50 単位、100 単位、200 単位」として、成人における上肢痙縮（2020 年 6 月承認）及び下肢痙縮（2021 年 6 月承認）に対する効能・効果で承認を取得している。今回、成人の慢性流涎患者を対象に国内で実施した第 III 相試験（国内 301 試験）の成績より NT 201 の有効性及び安全性を確認できたことから、製造販売承認事項一部変更承認申請に至った。

本承認申請における NT 201 の効能・効果（案）は「慢性流涎」である。

1.5.1.2　慢性流涎の病態

慢性流涎は、嚥下する唾液の量に比して分泌される唾液の量が過多となることで、慢性的に口腔からよだれが流れ出る疾患である。慢性流涎は神経系疾患、唾液の分泌過剰、感覚機能障害、又は解剖学的機能不全（不正咬合など）によって引き起こされる [1)]。特に神経系疾患による慢性流涎が多く、原因となる神経系疾患としては、パーキンソン病、非定型パーキンソニズム、脳卒中、脳損傷、脳性麻痺、筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic lateral sclerosis：ALS）、筋ジストロフィーなどが知られている [1) ~6)]。唾液の分泌過剰には、口腔感染症などの炎症や薬剤（抗精神病薬、抗けいれん薬など）による副作用が知られている [1)]。

慢性流涎は患者本人及びその介護者に対して種々の負の影響を与えている。慢性流涎患者は、恥ずかしさによる社会的孤立、衛生上の問題（悪臭、衣服・周辺機器への付着）、健康上の問題（誤嚥性肺炎、口腔周辺の炎症）、会話・食事の難しさに苦しんでいる [2)、7) ~10)]。また、介護者は、流涎に起因して、介護負担の増加、不安やうつにより介護者自身の生活の質の低下に苦しんでいる [10)]。

1.5.1.3　慢性流涎の治療と課題

海外では、慢性流涎の治療選択肢として、外科的治療、運動療法（口腔運動療法、聴覚刺激音で嚥下するように行動を修正する療法、口腔顔面協調訓練療法）、放射線療法、及び薬物療法がある [1)、11)、12)]。薬物療法としては、ボツリヌス毒素製剤及びコリン作動性ムスカリン受容体拮抗薬（以下、抗コリン薬）がある。

ボツリヌス毒素は、末梢のコリン作動性神経終末からのアセチルコリンの放出を阻害し、唾液腺での水及び電解質の分泌を抑制することで、慢性流涎患者に対して唾液分泌の抑制効果を示すと考えられる[13)～15)]。2019 年に発行されたドイツの流涎に関する National German Guideline（S2k）[11)] では、唾液量を減少させるための有効かつ安全な治療選択肢として、ボツリヌス毒素を大唾液腺（耳下腺及び顎下腺）に投与することが推奨されており、特に、パーキンソン病やその他の神経系疾患では、併用薬との相互作用が少ないため、第一選択薬として推奨されている。抗コリン薬については、グリコピロニウム臭化物、アトロピン、及びスコポラミンなどが慢性流涎の治療に使用されているが、全身性の副作用［排尿困難又は尿閉、口渇、視覚障害、便秘、頻脈・動悸・不整脈、中枢神経系障害（血液脳関門を通過する薬剤の場合）など］があり、高齢者では忍容性に乏しいとされている[16)、17)]。

本邦では、慢性流涎の治療選択肢として、海外と同様に、外科的治療、運動療法、及び薬物療法がある。薬物療法としてはボツリヌス毒素製剤や抗コリン薬等が用いられているが、本邦では慢性流涎を効能・効果として承認されている医薬品はなく、いずれも適応外使用である。日本神経治療学会作成の治療指針には、唾液分泌過多に対するボツリヌス毒素製剤の推奨度はグレード B と示されている[3)]。

1.5.1.4　NT 201 による治療の利点と臨床的位置付け

A 型ボツリヌス毒素製剤である NT 201 は、唾液腺内投与により慢性流涎患者の唾液分泌を局所的に抑制することが可能であるため、抗コリン薬のように全身性の副作用を懸念することなく、流涎症状を改善することができると考える。NT 201 は唾液腺からの唾液分泌を抑制するというシンプルな作用機序であり、原因疾患を限定しない広範な慢性流涎患者に対して流涎症状を改善することができる。また、NT 201 は注射剤であるため、嚥下機能が低下した患者に対して内服の負担を増加させることがない。

NT 201 は 1 回の投与で約 4 ヵ月有効性が持続することから、患者の来院の負担を増加させることなく治療することができる。また、NT 201 は A 型ボツリヌス毒素製剤であるが、天然の A 型ボツリヌス毒素から複合たん白質を除去した毒素本体を含有する製剤であり、低抗原性のため中和抗体が発現しにくいという特徴を有している。このため中和抗体によって有効性が減弱することなく長期間使用しやすいことが期待される。

本邦では、慢性流涎に対する保険適応薬がないため、NT 201 が適応を取得すると本邦で初めての慢性流涎治療薬となる。また、ボツリヌス毒素製剤は慢性流涎に対する有効かつ安全な治療選択肢として国内外のガイドラインで推奨されており、さらに、ドイツ及び英国のガイドラインでは XEOMIN®が慢性流涎の第一選択薬とされていることを踏まえると、NT 201 は本邦においても慢性流涎治療の第一選択として位置付けられると考える。

1.5.2　開発の経緯

1.5.2.1　非臨床試験

1.5.2.1.1　薬理試験

本承認申請で新たに提出する資料はない。

1.5.2.1.2　薬物動態試験

本承認申請で新たに提出する資料はない。

1.5.2.1.3　毒性試験

NT 201 の毒性試験として、ラットを用いた顎下腺内投与による単回投与毒性試験及び 26 週間反復投与毒性試験を実施した。

ラットを用いた顎下腺内投与による単回投与毒性試験では、NT 201 の薬理作用である筋弛緩作用に関連する変化、又は自律神経伝達の遮断による全身的影響と考えられる変化を認めた。また、高用量では死亡も認めた。NT 201 をラットに単回顎下腺内投与したときの概略の致死量は 50 LDU/kg と考えた。

ラットを用いた顎下腺内投与による 26 週間反復投与毒性試験では、すべての NT 201 投与群で、投与部位である左顎下腺の絶対重量の低値を認め、40 LDU/kg/回群では左顎下腺の腺房萎縮を認めた。さらに、40 LDU/kg/回群では、肺への異物混入（誤嚥）による急性気管支炎・肺炎が主な原因と考えられる死亡を認めた。10 LDU/kg/回群で認めた変化は、いずれも軽度又は一過性であることから、毒性学的意義は乏しいと考えた。ラットに NT 201 を 26 週間反復顎下腺内投与した場合の無毒性量は 10 LDU/kg/回と考えた。顎下腺内投与及び筋肉内投与による全身性の影響に明らかな差は認めなかった。

1.5.2.2　臨床試験の概要

1.5.2.2.1　海外での承認状況

海外での承認状況を表 1.5-1 に示す。

成人の様々な神経障害により発症する、慢性的で問題となる流涎患者を対象とした第 III 相試験（海外 3090 試験）を 2014～2016 年にドイツとポーランドで実施した結果、NT 201 100 U 群でプラセボ群に対して統計学的に有意な安静時唾液分泌量（Unstimulated Salivary Flow Rate：uSFR）の減少及び改善方向の全般印象度の変化スケール（Global impression of change scale：GICS）を認めた。この海外 3090 試験の結果に基づき、NT 201 は承認用量 100 U として、米国では 2018 年 7 月に「慢性流涎」の適応で、欧州（英国、独国、仏国を含む）では 2019 年 5 月に「神経系疾患による慢性的な流涎症状（流涎）」の適応で承認された。また、米国では 2020 年 12 月に小児の慢性流涎への適応が承認された。

表 1.5-1　海外の承認状況

承認国 承認時期	効能・効果	用法・用量
米国 2018 年 7 月 2020 年 12 月（小児への効能追加）	慢性流涎（2 歳以上） Chronic Sialorrhea in patients 2 years of age and older	推奨投与量は 1 回当たり 100 U（耳下腺 1 ヵ所当たり 30 U、顎下腺 1 ヵ所当たり 20 U）とし、16 週間以上空けて投与する。 The recommended total dose is 100 units per treatment session consisting of 30 units per parotid gland and 20 units per submandibular gland, no sooner than every 16 weeks.
ドイツ、フランス、英国 2019 年 5 月	神経疾患による慢性的な流涎症状（流涎） Chronic drooling (sialorrhea) due to neurological disorders	推奨投与量は 1 回当たり 100 U とする。1 回当たりの投与量は 100 U を超えないこと。投与間隔は 16 週間以上とする。 The recommended dose is 100 units per treatment session. This maximum dose should not be exceeded. The period between each treatment session should be at least 16 weeks.

1.5.2.2.2　国内における開発の経緯

本邦において、慢性流涎患者を対象としたプラセボ対照試験の実施は極めて困難であることから、海外での承認申請に用いられたプラセボ対照二重盲検比較試験である海外第 III 相試験（海外 3090 試験）と、本邦で実施する非盲検非対照単一用量第 III 相試験（国内 301 試験）の 2 試験から成る臨床データパッケージにより、製造販売承認事項一部変更承認申請することとした。

慢性流涎に対する NT 201 の有効性及び安全性は、NT 201 による唾液分泌抑制の作用メカニズム、他の適応症に対する NT 201 の臨床試験成績、並びに国内外での慢性流涎の治療薬や疾患定義などから、内因性及び外因性の民族的要因による影響を受けにくく、海外 3090 試験を主たる評価資料として利用可能と考えた。また、民族間で用量反応性の差異はないと考え、国内 301 試験では、NT 201 100 U のみの有効性及び安全性を評価することで、日本人に対する NT 201 の有効性及び安全性を説明可能と考えた。

なお、国内 301 試験では、海外 3090 試験と同様の患者集団（パーキンソン病、非定型パーキンソニズム、脳卒中、又は外傷性脳損傷が原因と推定される慢性流涎患者）を対象としたグループ A と、安全性評価を主な目的とし、より広範な慢性流涎患者を対象としたグループ B を設定した。

本邦における臨床データパッケージを表 1.5-2 に示す。

表 1.5-2　臨床データパッケージ（評価資料）

試験番号 試験の相 添付資料番号	実施地域	対象	治験デザイン	用法・用量 観察期間	被験者数 （投与例）
海外 3090 試験 第 III 相 ［5.3.5.1-1］	海外	慢性流涎	プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間、多施設共同	二重盲検主要評価期（MP）： 75 U、100 U、又はプラセボを耳下腺又は顎下腺内に投与 単回投与 継続投与期（EP）： 75 U 又は 100 U を耳下腺又は顎下腺内に投与 3 回投与 投与間隔：16 ± 2 週間 総観察期間：64 週間	計 184 名
国内 301 試験 第 III 相 ［5.3.5.2-2］	国内	慢性流涎	非盲検、非対照、単群、多施設共同	100 U を耳下腺及び顎下腺内に投与 3 回投与 投与間隔：16 ± 2 週間 総観察期間：48 週間	計 92 名

1.5.2.2.3　　臨床試験成績

海外 3090 試験では、NT 201 100 U 群でプラセボ群に対して統計学的に有意かつ臨床的意義のある uSFR の減少及び改善方向の GICS を認め、NT 201 100 U の有効性が検証された。海外 3090 試験と同じ患者集団を対象とした国内 301 試験のグループ A においても、海外 3090 試験の NT 201 100 U 群と同程度の uSFR の減少を認め、NT 201 100 U の有効性を確認した。また、uSFR の減少に伴い、流涎症状の改善を認めた。海外 3090 試験では対象としなかった、より広範な慢性流涎患者を含む国内 301 試験のグループ B においても、流涎症状の改善を認めた。

安全性については、同一の対象集団である海外 3090 試験の NT 201 100 U 群と国内 301 試験のグループ A では、有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。また、国内 301 試験のグループ B では、より広範な患者集団を対象に安全性を評価するため、脳性麻痺、ALS、筋ジストロフィー、先天性ミオパチー、及び多発性硬化症患者にも NT 201 を投与した。その結果、脳性麻痺、ALS、及び多発性硬化症患者では、特筆すべき安全性の懸念はなかった。神経筋障害を有する患者（筋ジストロフィー及び先天性ミオパチー）では、4 名中 3 名に嚥下障害が発現し、これには患者背景により嚥下機能が低下していることも影響していると考えた。慢性流涎患者への NT 201 投与では、既承認適応である上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して口内乾燥及び嚥下障害の発現割合が高かったが、口内乾燥は投与部位での NT 201 の直接的な薬理作用によるものであり、嚥下障害は投与部位及び患者背景（慢性流涎の原因疾患等）の違いが影響していると考えた。

以上より、本邦において、原因疾患を限定しない広範な慢性流涎患者に対して、NT 201 の有効性及び忍容性を確認できた。

1.5.3　予定する効能又は効果、用法及び用量

本承認申請の効能・効果（案）及び用法・用量（案）を表 1.5-3 に示す。

表 1.5-3　効能・効果（案）及び用法・用量（案）

申請区分	医療用医薬品（3）新投与経路医薬品
申請品目	販売名：ゼオマイン®筋注用 50 単位／100 単位／200 単位 一般名：インコボツリヌストキシン A
効能・効果（案）	慢性流涎
用法・用量（案）	通常、成人にはインコボツリヌストキシン A として合計 100 単位を分割して両側の耳下腺（片側につき 30 単位）及び顎下腺（片側につき 20 単位）に注射するが、患者の状態により適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 16 週以上とすること。なお、患者の状態により投与間隔は 14 週まで短縮できる。

1.5.4　参考文献

1）Hockstein NG, Samadi DS, Gendron K, Handler SD. Sialorrhea: a management challenge. Am Fam Physician. 2004;69(11):2628-34.

2）Reddihough D, Erasmus CE, Johnson H, McKellar GM, Jongerius PH; Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for paediatric and adult drooling: international consensus statement. Eur J Neurol. 2010;17 Suppl 2:109-21.

3）日本神経治療学会. 標準的神経治療ボツリヌス治療. 神経治療. 2013;30(4):473-94.

4）Gómez-Caravaca MT, Cáceres-Redondo MT, Huertas-Fernández I, Vargas-González L, Carrillo F, Carballo M, et.al. The use of botulinum toxin in the treatment of sialorrhea in parkinsonian disorders. Neurol Sci. 2015;36(2):275-9.

5）Morgante F, Bavikatte G, Anwar F, Mohamed B. The burden of sialorrhoea in chronic neurological conditions: current treatment options and the role of incobotulinumtoxinA (Xeomin®). Ther Adv Neurol Disord. 2019;12:1-21.

6）Singh H, Nene Y, Mehta TR, Govindarajan R. Efficacy of Botulinum Toxin for Treating Sialorrhea in Neuromuscular Conditions. Front Neurol. 2020;11:513.

7）Srivanitchapoom P, Pandey S, Hallett M. Drooling in Parkinson's disease: A review. Parkinsonism and Related Disorders. 2014;20(11):1109-18.

8）Leibner J, Ramjit A, Sedig L, Dai Y, Wu SS, Jacobson C 4th, et al. The impact of and the factors associated with drooling in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2010;16(7):475-7.

9）Bergmans B, Clark V, Isaacson SH, Bäumer T. Recommendations for a paradigm shift in approach to increase the recognition and treatment of sialorrhea in Parkinson's disease. Clin Park Relat Disord. 2023;9:100223.

10）Ozdilek B, Gunal DI. Motor and non-motor symptoms in Turkish patients with Parkinson's disease affecting family caregiver burden and quality of life. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2012;24(4):478-83.

11）Steffen A, Jost W, Bäumer T, Beutner D, Degenkolb-Weyers S, Groß M, et.al. Hypersalivation: update of the German S2k guideline (AWMF) in short form. J Neural Transm (Vienna). 2019;126(7):853-62.

12）Meningaud JP, Pitak-Arnnop P, Chikhani L, Bertrand JC. Drooling of saliva: a review of the etiology and management options. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006;101(1):48-57.

13）Shan XF, Xu H, Cai ZG, Wu LL, Yu GY. Botulinum toxin A inhibits salivary secretion of rabbit submandibular gland. Int J Oral Sci. 2013;5(4):217-23.

14）Xu H, Shan XF, Cong X, Yang NY, Wu LL, Yu GY, et al. Pre- and Post-synaptic Effects of Botulinum Toxin A on Submandibular Glands. J Dent Res. 2015;94(10):1454-62.

15）Jost WH, Bäumer T, Laskawi R, Slawek J, Spittau B, Steffen A, et al. Therapy of Sialorrhea with Botulinum Neurotoxin. Neurol Ther. 2019;8(2):273-88.

16）Dand P, Sakel M. The management of drooling in motor neurone disease. Int J Palliat Nurs. 2010;16(11):560-4.

17）Lakraj AA, Moghimi N, Jabbari B. Sialorrhea: anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum toxins. Toxins (Basel). 2013;5(5):1010-31.

ゼオマイン筋注用 50 単位
ゼオマイン筋注用 100 単位
ゼオマイン筋注用 200 単位

製造販売承認事項一部変更承認申請

第 1 部（モジュール 1）

1.6　外国における使用状況等に関する資料

帝人ファーマ株式会社

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国での承認状況

NT 201（Clostridium Botulinum neurotoxin type A 、USAN：incobotulinmtoxin A、商標名：XEOMIN®）は、2005 年 5 月 31 日に最初にドイツで承認され、現在では欧州連合（European Union：EU）及び欧州経済領域（European Economic Area：EEA）の 31 ヵ国、及び米国、カナダを含む 70 ヵ国以上の国で承認されている。国によって承認された適応症は異なるが、眼瞼痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、慢性流涎症、眉間の表情皺、目尻の表情皺、及び顔面上部の皺の効能で承認を得ている。また慢性流涎症に対する効能・効果では、NT 201 は世界 46 ヵ国で承認されている。

1.6.2　外国における添付文書

代表的な添付文書として、欧州連合（2022 年 1 月時点）、及び米国の添付文書（2023 年9 月時点）を添付する。また、企業中核データシート（CCDS：Company Core Data Sheet）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）を添付する。

XEOMIN

欧州添付文書（原文）

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS, LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

XEOMIN 50 units powder for solution for injection
XEOMIN 100 units powder for solution for injection
XEOMIN 200 units powder for solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

XEOMIN 50 units powder for solution for injection
One vial contains 50 units of Clostridium Botulinum neurotoxin type A (150 kD), free from complexing proteins*.
XEOMIN 100 units powder for solution for injection
One vial contains 100 units of Clostridium Botulinum neurotoxin type A (150 kD), free from complexing proteins*.
XEOMIN 200 units powder for solution for injection
One vial contains 200 units of Clostridium Botulinum neurotoxin type A (150 kD), free from complexing proteins*.
* *Botulinum neurotoxin type A, purified from cultures of Clostridium Botulinum (Hall strain)*

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for solution for injection
White powder

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

XEOMIN is indicated for the symptomatic treatment in adults of
- blepharospasm and hemifacial spasm,
- cervical dystonia of a predominantly rotational form (spasmodic torticollis),
- spasticity of the upper limb,
- chronic sialorrhea due to neurological disorders.

XEOMIN is indicated for the symptomatic treatment in children and adolescents aged 2 to 17 years and weighing ≥ 12 kg of
- chronic sialorrhea due to neurological / neurodevelopmental disorders.

4.2 Posology and method of administration

Due to unit differences in the potency assay, unit doses for XEOMIN are not interchangeable with those for other preparations of Botulinum toxin type A.

For detailed information regarding clinical studies with XEOMIN in comparison to conventional Botulinum toxin type A complex (900 kD), see section 5.1.

XEOMIN may only be administered by physicians with suitable qualifications and the requisite experience in the application of Botulinum toxin type A.

The optimum dose, frequency and number of injection sites should be determined by the physician individually for each patient. A titration of the dose should be performed.

The recommended single doses of XEOMIN should not be exceeded.

Posology

Blepharospasm and hemifacial spasm
The initial recommended dose is 1.25 to 2.5 units per injection site. The initial dose should not exceed 25 units per eye. Total dosing should not exceed 50 units per eye per treatment session. Repeated treatment should generally be no more frequent than every 12 weeks. Treatment intervals should be determined based on the actual clinical need of the individual patient.

The median time to first onset of effect is observed within four days after injection. The effect of a XEOMIN treatment generally lasts approximately 3-5 months, however, it may last significantly longer or shorter.

At repeat treatment sessions, the dose may be increased up to two-fold if the response to the initial treatment is considered insufficient. However, there appears to be no additional benefit obtainable from injecting more than 5.0 units per site.

Patients with hemifacial spasm should be treated as for unilateral blepharospasm.

Spasmodic torticollis
In the management of spasmodic torticollis, XEOMIN dosing must be tailored to the individual patient, based on the patient's head and neck position, location of possible pain, muscle hypertrophy, patient's body weight, and response to the injection.

No more than 200 units should be injected for the first course of therapy, with adjustments made in the subsequent courses depending on the response. A total dose of 300 units at any one session should not be exceeded. No more than 50 units should be administered at any one injection site.
The median first onset of effect is observed within seven days after injection. The effect of a XEOMIN treatment generally lasts approximately 3-4 months, however, it may last significantly longer or shorter. Treatment intervals of less than 10 weeks are not recommended. Treatment intervals should be determined based on the actual clinical need of the individual patient.

Spasticity of the upper limb
The exact dose and number of injection sites should be tailored to the individual patient based on the size, number and location of involved muscles, the severity of spasticity, and the presence of local muscle weakness.

Recommended treatment doses per muscle:

Clinical Pattern *Muscle*	**Units (Range)**	**Number of injection sites per muscle**
Flexed Wrist		
Flexor carpi radialis	25-100	1-2
Flexor carpi ulnaris	20-100	1-2
Clenched Fist		
Flexor digitorum superficialis	25-100	2
Flexor digitorum profundus	25-100	2
Flexed Elbow		
Brachioradialis	25-100	1-3
Biceps	50-200	1-4
Brachialis	25-100	1-2
Pronated Forearm		
Pronator quadratus	10-50	1
Pronator teres	25-75	1-2
Thumb-in-Palm		
Flexor pollicis longus	10-50	1

Adductor pollicis	5-30	1
Flexor pollicis brevis/Opponens pollicis	5-30	1
Internally Rotated/Extended/Adducted Shoulder		
Deltoideus, pars clavicularis	20-150	1-3
Latissimus dorsi	25-150	1-4
Pectoralis major	20-200	1-6
Subscapularis	15-100	1-4
Teres major	20-100	1-2

The maximum total dose for the treatment of upper limb spasticity should not exceed 500 units per treatment session, and no more than 250 units should be administered to the shoulder muscles.
Patients reported the onset of action 4 days after treatment. The maximum effect as an improvement of muscle tone was perceived within 4 weeks. In general, the treatment effect lasted 12 weeks, however, it may last significantly longer or shorter.
Repeated treatment should generally be no more frequent than every 12 weeks. Treatment intervals should be determined based on the actual clinical need of the individual patient.

Chronic sialorrhea (adults)
A reconstituted solution at a concentration of 5 units/0.1 ml should be used.

XEOMIN is injected into the parotid and submandibular glands on both sides (per treatment four injections in total). The dose is divided with a ratio of 3:2 between the parotid and submandibular glands as follows:

Glands	Units	Volume
Parotid glands	30 per side	0.6 ml per injection
Submandibular glands	20 per side	0.4 ml per injection

The injection site should be close to the centre of the gland.

The recommended dose per treatment session is 100 units. This maximum dose should not be exceeded.
Treatment intervals should be determined based on the actual clinical need of the individual patient. Repeat treatment more frequent than every 16 weeks is not recommended.

Chronic sialorrhea (children/adolescents)
A reconstituted solution at a concentration of 2.5 units/0.1 ml should be used.

XEOMIN is injected into the parotid and submandibular glands on both sides (per treatment four injections in total). The body-weight adjusted dose is divided with a ratio of 3:2 between the parotid and submandibular glands as indicated in the table below. No dosing recommendations can be made for children weighing less than 12 kg.

Body weight	Parotid gland, each side		Submandibular gland, each side		Total dose, both glands, both sides
	Dose per gland	Volume per injection	Dose per gland	Volume per injection	
[kg]	[Units]	[ml]	[Units]	[ml]	[Units]
≥ 12 and < 15	6	0.24	4	0.16	20
≥ 15 and < 19	9	0.36	6	0.24	30
≥ 19 and < 23	12	0.48	8	0.32	40
≥ 23 and < 27	15	0.60	10	0.40	50
≥ 27 and < 30	18	0.72	12	0.48	60
≥ 30	22.5	0.90	15	0.60	75

The injection site should be close to the centre of the gland.

Treatment intervals should be determined based on the actual clinical need of the individual patient. Repeat treatment should be no more frequent than every 16 weeks.

All indications
If no treatment effect occurs within one month after the initial injection, the following measures should be taken:
- Clinical verification of the neurotoxin effect on the injected muscle: e.g. an electromyographic investigation in a specialised facility
- Analysis of the reasons for non-response, e.g. poor isolation of the muscles intended to be injected, too low dose, poor injection technique, fixed contracture, too weak antagonist, possible development of antibodies
- Review of Botulinum neurotoxin type A treatment as an adequate therapy
- If no adverse reactions have occurred during the initial treatment, an additional course of treatment can be performed under the following conditions: 1) dose adjustment with regard to analysis of the most recent therapy failure, 2) localisation of the involved muscles with techniques such as electromyographic guidance, 3) the recommended minimum interval between the initial and repeat treatment is followed

Paediatric population
The safety and efficacy of XEOMIN in indications other than the one described for the paediatric population in section 4.1 have not been established. No recommendations on posology can be made for indications other than chronic sialorrhea in children and adolescents aged 2 to 17 years and weighing ≥ 12 kg.
Currently available paediatric clinical data with XEOMIN are described in section 5.1.

Method of administration

All indications
For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6. After reconstitution, XEOMIN should be used for only one injection session and for only one patient.

XEOMIN is intended for intramuscular and intraglandular (intra-salivary gland) use.

Blepharospasm and hemifacial spasm
After reconstitution, the XEOMIN solution is injected intramuscularly using a suitable sterile needle (e.g. 27-30 gauge/0.30-0.40 mm diameter/12.5 mm length). Electromyographic guidance is not necessary. An injection volume of approximately 0.05 to 0.1 ml is recommended.

XEOMIN is injected into the medial and lateral orbicularis oculi muscle of the upper lid and the lateral orbicularis oculi muscle of the lower lid. Additional sites in the brow area, the lateral orbicularis oculi muscle and in the upper facial area may also be injected if spasms here interfere with vision.

In cases of unilateral blepharospasm the injections should be confined to the affected eye.

Patients with hemifacial spasm should be treated as for unilateral blepharospasm.

There is no experience with injections in the lower facial area from clinical studies with XEOMIN. Muscles in the lower facial area should not be injected due to pronounced risk of local weakness as reported in literature after injections of botulinum toxin into this area in patients with hemifacial spasm.

Spasmodic torticollis
A suitable sterile needle (e.g. 25-30 gauge/0.30-0.50 mm diameter/37 mm length) is used for injections into superficial muscles, and an e.g. 22 gauge/0.70 mm diameter/75 mm length needle may be used for injections into deeper musculature. An injection volume of approximately 0.1 to 0.5 ml per injection site is recommended.

In the management of spasmodic torticollis, XEOMIN is injected into the sternocleidomastoid, levator scapulae, scalenus, splenius capitis, and/or the trapezius muscle(s). This list is not exhaustive as any of the muscles responsible for controlling head position may be involved and therefore require treatment. If difficulties arise isolating single muscles, injections should be performed using techniques such as electromyographic guidance or ultrasound. The muscle mass and the degree of hypertrophy or atrophy are factors to be taken into consideration when selecting the appropriate dose.

Multiple injection sites permit XEOMIN more uniform coverage of the innervated areas of the dystonic muscle and are especially useful in larger muscles. The optimum number of injection sites depends on the size of the muscle to be chemically denervated.

The sternocleidomastoid should not be injected bilaterally as there is an increased risk of adverse reactions (in particular dysphagia) when bilateral injections or doses in excess of 100 U are administered into this muscle.

Spasticity of the upper limb
Reconstituted XEOMIN is injected using a suitable sterile needle (e.g. 26 gauge/0.45 mm diameter/37 mm length, for superficial muscles and a longer needle, e.g. 22 gauge/0.7 mm diameter/75 mm length, for deeper musculature).

Localisation of the involved muscles with techniques such as electromyographic guidance or ultrasound is recommended in case of any difficulty in isolating the individual muscles. Multiple injection sites may allow XEOMIN to have more uniform contact with the innervation areas of the muscle and are especially useful when larger muscles are injected.

Chronic sialorrhea (adults/children/adolescents)
After reconstitution the XEOMIN solution is injected intraglandularly using a suitable sterile needle (e.g. 27-30 gauge/0.30-0.40 mm diameter/12.5 mm length).
In adults, anatomic landmarks or ultrasound guidance are both possible for the localisation of the involved salivary glands, however the ultrasound guided method should be preferred, because it could result in a better therapeutic outcome (see section 5.1).
For the treatment of children and adolescents ultrasound guidance should be used. Local anaesthesia (such as local anaesthetic cream), sedation, or anaesthesia in combination with sedation may be offered to children and adolescents prior to injection after a careful benefit-risk evaluation and per local site practice.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Generalised disorders of muscle activity (e.g. myasthenia gravis, Lambert-Eaton syndrome).
- Infection or inflammation at the proposed injection site.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability:
In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

General:
Prior to administering XEOMIN, the physician must familiarise himself/herself with the patient's anatomy and any alterations to the anatomy due to prior surgical procedures.

Care should be taken to ensure that XEOMIN is not injected into a blood vessel.

XEOMIN should be used with caution:
- if bleeding disorders of any type exist

- in patients receiving anticoagulant therapy or other substances that could have an anticoagulant effect.

The clinical effects of Botulinum neurotoxin type A may increase or decrease by repeated injections. The possible reasons for changes in clinical effects are different techniques of reconstitution, the chosen injection intervals, the injection sites and marginally varying toxin activity resulting from the biological testing procedure employed or secondary non-response.

Local and distant spread of toxin effect
Undesirable effects may occur from misplaced injections of Botulinum neurotoxin type A that temporarily paralyse nearby muscle groups. Large doses may cause paralysis in muscles distant from the injection site.

There have been reports of undesirable effects that might be related to the spread of Botulinum toxin type A to sites distant from the injection site (see section 4.8). Some of these can be life threatening and there have been reports of death, which in some cases was associated with dysphagia, pneumonia and/or significant debility.

Patients treated with therapeutic doses may experience excessive muscle weakness.
Patients or caregivers should be advised to seek immediate medical care if swallowing, speech or respiratory disorders occur.

Dysphagia has also been reported following injection to sites other than the cervical musculature.

Pre-existing neuromuscular disorders
Patients with neuromuscular disorders may be at increased risk of excessive muscle weakness particular when treated intramuscularly. The Botulinum toxin type A product should be used under specialist supervision in these patients and should only be used if the benefit of treatment is considered to outweigh the risk.

Generally, patients with a history of aspiration or dysphagia should be treated with caution. Extreme caution should be exercised when treating these patients for cervical dystonia.

XEOMIN should be used with caution:
- in patients suffering from amyotrophic lateral sclerosis
- in patients with other diseases which result in peripheral neuromuscular dysfunction
- in targeted muscles which display pronounced weakness or atrophy

Hypersensitivity reactions
Hypersensitivity reactions have been reported with Botulinum neurotoxin type A products. If serious (e.g. anaphylactic reactions) and/or immediate hypersensitivity reactions occur, appropriate medical therapy should be instituted.

Antibody formation
Too frequent doses may increase the risk of antibody formation, which can result in treatment failure (see section 4.2).
The potential for antibody formation may be minimised by injecting with the lowest effective dose at the longest intervals between injections as clinically indicated.

Paediatric population
Spontaneous reports of possible distant spread of toxin have been very rarely reported for other preparations of Botulinum toxin type A in paediatric patients with comorbidities, predominantly with cerebral palsy. In general the dose used in these cases was in excess of that recommended for these products.
There have been rare spontaneous reports of death sometimes associated with aspiration pneumonia in children with severe cerebral palsy after treatment with botulinum toxin products, including following off label use (e.g. neck area). The risk is considered particularly high in paediatric patients with a poor

underlying health status or in patients who have significant neurologic debility, dysphagia, or in patients who have a recent history of aspiration pneumonia or lung disease.

Indication-specific warnings

Blepharospasm and hemifacial spasm
Injections near the levator palpebrae superioris muscle should be avoided to reduce the occurrence of ptosis. Diplopia may develop as a result of Botulinum neurotoxin type A diffusion into the inferior oblique muscle. Avoiding medial injections into the lower lid may reduce this adverse reaction.

Because of the anticholinergic effect of Botulinum neurotoxin type A, XEOMIN should be used with caution in patients at risk of developing a narrow angle glaucoma.

In order to prevent ectropion, injections into the lower lid area should be avoided, and vigorous treatment of any epithelial defect is necessary. This may require protective drops, ointments, soft bandage contact lenses, or closure of the eye by patching or similar means.

Reduced blinking following XEOMIN injection into the orbicularis muscle can lead to corneal exposure, persistent epithelial defects and corneal ulceration, especially in patients with cranial nerve disorders (facial nerve). Careful testing of corneal sensation should be performed in patients with previous eye operations.

Ecchymosis easily occurs in the soft tissues of the eyelid. Immediate gentle pressure at the injection site can limit that risk.

Spasmodic torticollis
XEOMIN should be injected carefully when injecting at sites close to sensitive structures such as the carotid artery, lung apices and oesophagus.

Previously akinetic or sedentary patients should be reminded to gradually resume activities following the injection of XEOMIN.

Patients should be informed that injections of XEOMIN for the management of spasmodic torticollis may cause mild to severe dysphagia with the risk of aspiration and dyspnoea. Medical intervention may be necessary (e.g. in the form of a gastric feeding tube) (see also section 4.8). Limiting the dose injected into the sternocleidomastoid muscle to less than 100 units may decrease the occurrence of dysphagia. Patients with smaller neck muscle mass, or patients who require bilateral injections into the sternocleidomastoid muscles are at greater risk. The occurrence of dysphagia is attributable to the spread of the pharmacological effect of XEOMIN as the result of the neurotoxin spread into the oesophageal musculature.

Spasticity of the upper limb
XEOMIN should be injected carefully when injecting at sites close to sensitive structures such as the carotid artery, lung apices and oesophagus.

Previously akinetic or sedentary patients should be reminded to gradually resume activities following the injection of XEOMIN.

XEOMIN as a treatment for focal spasticity has been studied in association with usual standard care regimens, and is not intended as a replacement for these treatment modalities. XEOMIN is not likely to be effective in improving range of motion at a joint affected by a fixed muscle contracture.

New onset or recurrent seizures have been reported, typically in patients who are predisposed to experiencing these events. The exact relationship of these events to Botulinum toxin injection has not been established.

Chronic sialorrhea (adults/children/adolescents)

In cases of medication-induced sialorrhea (e.g. by aripiprazole, clozapine, pyridostigmine) first of all the possibility of replacement, reduction or even termination of the inducing medication should be considered before using XEOMIN for the treatment of sialorrhea.
Efficacy and safety of XEOMIN in patients with medication-induced sialorrhea were not investigated.

If cases of "dry mouth" develop in association with the administration of XEOMIN reduction of the dose should be considered.

A dental visit at the beginning of treatment is recommended. The dentist should be informed about sialorrhea treatment with XEOMIN to be able to decide about appropriate measures for caries prophylaxis.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

Theoretically, the effect of Botulinum neurotoxin may be potentiated by aminoglycoside antibiotics or other medicinal products that interfere with neuromuscular transmission, e.g. tubocurarine-type muscle relaxants.

Therefore, the concomitant use of XEOMIN with aminoglycosides or spectinomycin requires special care. Peripheral muscle relaxants should be used with caution, if necessary reducing the starting dose of relaxant, or using an intermediate-acting substance such as vecuronium or atracurium rather than substances with longer lasting effects.

In addition, when used for the treatment of chronic sialorrhea, irradiation to the head and neck including salivary glands and/or co-administration of anticholinergics (e.g. atropine, glycopyrronium, scopolamine) may increase the effect of the toxin. The treatment of sialorrhea with XEOMIN during radiotherapy is not recommended.

4-Aminoquinolines may reduce the effect of XEOMIN.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
There are no adequate data from the use of Botulinum neurotoxin type A in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Therefore, XEOMIN should not be used during pregnancy unless clearly necessary and unless the potential benefit justifies the risk.

Breastfeeding
It is unknown whether Botulinum neurotoxin type A is excreted into breast milk. Therefore, XEOMIN should not be used during breast-feeding.

Fertility
There are no clinical data from the use of Botulinum neurotoxin type A. No adverse effects on male or female fertility were detected in rabbits (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

XEOMIN has a minor or moderate influence on the ability to drive and use machines. Patients should be counselled that if asthenia, muscle weakness, dizziness, vision disorders or drooping eyelids occur, they should avoid driving or engaging in other potentially hazardous activities.

4.8 Undesirable effects

Usually, undesirable effects are observed within the first week after treatment and are temporary in nature. Undesirable effects may be related to the active substance, the injection procedure, or both.

Undesirable effects independent from indication

Application related undesirable effects
Localised pain, inflammation, paraesthesia, hypoaesthesia, tenderness, swelling, oedema, erythema, itching, localised infection, haematoma, bleeding and/or bruising may be associated with the injection. Needle related pain and/or anxiety may result in vasovagal responses, including transient symptomatic hypotension, nausea, tinnitus, and syncope.

Undesirable effects of the substance class Botulinum toxin type A
Localised muscle weakness is one expected pharmacological effect of Botulinum toxin type A.

Toxin spread
Undesirable effects related to spread of toxin distant from the site of administration have been reported very rarely to produce symptoms consistent with Botulinum toxin type A effects (excessive muscle weakness, dysphagia, and aspiration pneumonia with a fatal outcome in some cases) (see section 4.4).

Hypersensitivity reactions
Serious and/or immediate hypersensitivity reactions including anaphylaxis, serum sickness, urticaria, soft tissue oedema, and dyspnoea have been rarely reported. Some of these reactions have been reported following the use of conventional Botulinum toxin type A complex either alone or in combination with other agents known to cause similar reactions.

Undesirable effects from clinical experience
The following adverse reactions have been reported with XEOMIN. The frequency categories are defined as follows: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000); not known (cannot be estimated from the available data).

Blepharospasm

System Organ Class	**Adverse Reaction**	**Frequency**
Nervous system disorders	Headache, facial paresis	Uncommon
Eye disorders	Eyelid ptosis	Very common
	Dry eyes, vision blurred, visual impairment	Common
	Diplopia, lacrimation increased	Uncommon
Gastrointestinal disorders	Dry mouth	Common
	Dysphagia	Uncommon
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	Uncommon
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Muscular weakness	Uncommon
General disorders and administration site conditions	Injection site pain	Common
	Fatigue	Uncommon

Hemifacial spasm
Similar adverse reactions as for blepharospasm can be expected with hemifacial spasm.

Spasmodic torticollis

System Organ Class	**Adverse Reaction**	**Frequency**
Infections and infestations	Upper respiratory tract infection	Common
Nervous system disorders	Headache, presyncope, dizziness	Common
	Speech disorder	Uncommon

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dysphonia, dyspnoea	Uncommon
Gastrointestinal disorders	Dysphagia	Very common
	Dry mouth, nausea	Common
Skin and subcutaneous tissue disorders	Hyperhidrosis	Common
	Rash	Uncommon
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Neck pain, muscular weakness, myalgia, muscle spasms, musculoskeletal stiffness	Common
General disorders and administration site conditions	Injection site pain, asthenia	Common

The management of spasmodic torticollis may cause dysphagia with varying degrees of severity with the potential for aspiration which may require medical intervention. Dysphagia may persist for two to three weeks after injection, but has been reported in one case to last five months.

Spasticity of the upper limb

System Organ Class	**Adverse Reaction**	**Frequency**
Nervous system disorders	Headache, hypoaesthesia	Uncommon
Gastrointestinal disorders	Dry mouth	Common
	Dysphagia, nausea	Uncommon
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Muscular weakness, pain in extremity, myalgia	Uncommon
General disorders and administration site conditions	Asthenia	Uncommon
	Injection site pain	Unknown

Chronic sialorrhea (adults)

System Organ Class	**Adverse Reaction**	**Frequency**
Nervous system disorders	Paraesthesia	Common
	Speech disorder	Uncommon
Gastrointestinal disorders	Dry mouth, dysphagia	Common
	Altered (thickened) saliva, dysgeusia	Uncommon

Cases of persistent dry mouth (> 110 days) of severe intensity have been reported, which could cause further complications as gingivitis, dysphagia and caries.

Chronic sialorrhea (children/adolescents)

System Organ Class	**Adverse Reaction**	**Frequency**
Gastrointestinal disorders	Dysphagia	Uncommon
	Altered (thickened) saliva, dry mouth, oral pain, dental caries	Not known

Post-Marketing Experience

The following adverse reactions were reported with unknown frequency for the use of XEOMIN since market launch independent from indication:

System Organ Class	**Adverse Reaction**
Immune system disorders	Hypersensitivity reactions like swelling, oedema (also distant from injection site), erythema, pruritus, rash (localised and generalised) and breathlessness
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Muscle atrophy
General disorders and administration site conditions	Flu-like symptoms

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Please see information on risks associated with local and distant spread of toxin effect in section 4.4.

Symptoms of overdose
Increased doses of Botulinum neurotoxin type A may result in pronounced neuromuscular paralysis distant from the injection site with a variety of symptoms. Symptoms may include general weakness, ptosis, diplopia, breathing difficulties, speech difficulties, paralysis of the respiratory muscles or swallowing difficulties which may result in aspiration pneumonia.

Measures in cases of overdose
In the event of overdose the patient should be medically monitored for symptoms of excessive muscle weakness or muscle paralysis. Symptomatic treatment may be necessary. Respiratory support may be required if paralysis of the respiratory muscles occurs.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: other muscle relaxants, peripherally acting agents,
ATC code: M03AX01

Botulinum neurotoxin type A blocks cholinergic transmission at the neuromuscular junction by inhibiting the release of acetylcholine. The nerve terminals of the neuromuscular junction no longer respond to nerve impulses, and secretion of the neurotransmitter at the motor endplates is prevented (chemical denervation). Recovery of impulse transmission is re-established by the formation of new nerve terminals and reconnection with the motor endplates.

Mechanism of action
The mechanism of action by which Botulinum neurotoxin type A exerts its effects on cholinergic nerve terminals can be described by a four-step sequential process which includes the following steps:

- Binding: The heavy chain of Botulinum neurotoxin type A binds with exceptionally high selectivity and affinity to receptors only found on cholinergic terminals.
- Internalisation: Constriction of the nerve terminal's membrane and absorption of the toxin into the nerve terminal (endocytosis).
- Translocation: The amino-terminal segment of the neurotoxin's heavy chain forms a pore in the vesicle membrane, the disulphide bond is cleaved and the neurotoxin's light chain passes through the pore into the cytosol.
- Effect: After the light chain is released, it very specifically cleaves the target protein (SNAP 25) that is essential for the release of acetylcholine.

Complete recovery of endplate function/impulse transmission after intramuscular injection normally occurs within 3-4 months as nerve terminals sprout and reconnect with the motor endplate.

Results of the clinical studies
Therapeutic equivalence of XEOMIN as compared to the comparator product Botox containing the Botulinum toxin type A complex (onabotulinumtoxinA, 900 kD) was shown in two comparative single-dosing Phase III studies, one in patients with blepharospasm (study MRZ 60201-0003, n=300) and one in patients with cervical dystonia (study MRZ 60201-0013, n=463). Study results also suggest

that XEOMIN and this comparator product have a similar efficacy and safety profile in patients with blepharospasm or cervical dystonia when used with a dosing conversion ratio of 1:1 (see section 4.2).

Blepharospasm
XEOMIN has been investigated in a Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial in a total of 109 patients with blepharospasm. Patients had a clinical diagnosis of benign essential blepharospasm, with baseline Jankovic Rating Scale (JRS) severity subscore ≥ 2, and a stable satisfactory therapeutic response to previous administrations of the comparator product (onabotulinumtoxinA).
Patients were randomised (2:1) to receive a single administration of XEOMIN (n=75) or placebo (n=34) at a dose that was similar (+/- 10 %) to the 2 most recent Botox injection sessions prior to study entry. The highest dose permitted in this study was 50 units per eye; the mean XEOMIN dose was 32 units per eye.
The primary efficacy endpoint was the change in the JRS severity subscore from baseline to Week 6 post-injection, in the intent-to-treat (ITT) population, with missing values replaced by the patient's most recent value (last observation carried forward). In the ITT population, the difference between the XEOMIN group and the placebo group in the change of the JRS severity subscore from baseline to Week 6 was -1.0 (95 % CI -1.4; -0.5) points and statistically significant ($p<0.001$).
Patients could continue with the Extension Period if a new injection was required. The patients received up to five injections of XEOMIN with a minimum interval between two injections of at least six weeks (48-69 weeks total study duration and a maximum dose of 50 units per eye. Over the entire study, the median injection interval in subjects treated with NT 201 ranged between 10.14 (1st interval) and 12.00 weeks (2nd to 5th interval).

Another double-blind, placebo-controlled Phase III clinical trial with an open-label extension period investigated efficacy of XEOMIN in a total of 61 patients, with a clinical diagnosis of benign essential blepharospasm and baseline Jankovic Rating Scale (JRS) severity subscore ≥ 2, who were Botulinum toxin treatment-naïve, i.e., who had not received any Botulinum toxin treatment of blepharospasm for at least 12 months prior to administration of XEOMIN. In the main period (6-20 weeks), the patients were randomised to receive a single administration of XEOMIN at the doses of 12.5 units per eye (n=22), 25 units per eye (n=19) or placebo (n=20), respectively. The patients requiring a new injection could continue with the extension period and received one further injection of XEOMIN.
In the main period, the median duration of the treatment interval was 6 weeks in the placebo group, 11 weeks in the group treated with 12.5 units per eye, and 20 weeks in the group treated with 25 units per eye. The ANCOVA LS mean difference vs. placebo (95% CI) in the change of the JRS severity subscore from baseline to week 6 was -1.2 (-1.9, -0.6) in the group administered 25 units XEOMIN per eye and found statistically significant, whereas the respective difference vs. placebo in the group given XEOMIN 12.5 units was -0.5 (-1.1, 0.2) which was not statistically significant.
During the extension period the patients received an injection of XEOMIN (n=39) at a mean dose close to 25 units (range: 15-30 units) per eye, and the median duration of the treatment interval was 19.9 weeks.

Spasmodic torticollis
XEOMIN has been investigated in a Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial in a total of 233 patients with cervical dystonia. Patients had a clinical diagnosis of predominantly rotational cervical dystonia, with baseline Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) total score ≥ 20. Patients were randomised (1:1:1) to receive a single administration of XEOMIN 240 units (n=81), XEOMIN 120 units (n=78), or placebo (n=74). The number and sites of the injections were to be determined by the Investigator.
The primary efficacy variable was the LS mean change from Baseline to Week 4 following injection in the TWSTRS-Total score, in the Intent-to-Treat (ITT) Population with missing values replaced by the patient's baseline value (full statistical model). The change in TWSTRS-Total score from Baseline to Week 4 was significantly greater in the NT 201 groups, compared with the change in the placebo group ($p<0.001$ across all statistical models). These differences were also clinically meaningful: e.g. -9.0 points for 240 units vs. placebo, and -7.5 points for 120 units vs. placebo in the full statistical model.
Patients could continue with the Extension Period if a new injection was required. The patients received up to five injections of 120 units or 240 units of XEOMIN with a minimum interval between two

injections of at least six weeks (48-69 weeks total study duration). Based on the patient's request for retreatment, the median duration of response following Xeomin treatment in this study (both double-blind and the open-label extension period) was 12 weeks (Interquartile ranges: 9 to 15 weeks). In the majority of injection cycles (96.3%) the time to retreatment was between 6 and 22 weeks and in individual cases up to 28 weeks.

Spasticity of the upper limb (adults)
In the pivotal study (double-blind, placebo-controlled, multicentre) conducted in patients with post-stroke spasticity of the upper limb, 148 patients were randomised to receive XEOMIN (n=73) or Placebo (n=75). The cumulative dose after up to 6 repeated treatments in a clinical trial was in average 1333 units (maximum 2395 units) over a period of up to 89 weeks.

As determined for the primary efficacy parameter (response rates for the wrist flexors Ashworth Scale score at Week 4, response defined as improvement of at least 1-point in the 5-point Ashworth Scale score), patients treated with XEOMIN (response rate: 68.5 %) had a 3.97 fold higher chance of being responders relative to patients treated with placebo (response rate: 37.3 %; 95 % CI: 1.90 to 8.30; $p<0.001$, ITT population).

This fixed dose study was not designed to differentiate between female and male patients, nevertheless in a post-hoc analysis the response rates were higher in female (89.3 %) compared to male (55.6 %) patients, the difference being statistically significant for women only. However, in male patients response rates in Ashworth Scale after 4 weeks in XEOMIN treated patients were consistently higher in all muscle groups treated compared to placebo. Based on the patient's request for retreatment, the median duration of effect in this pivotal study followed by the open-label extension period was 14 weeks (Interquartile ranges: 13 to 17 weeks) and in the majority of injection cycles (95.9%) the time to retreatment was between 12 and 28 weeks.

Responder rates were similar in men compared to women in the open label extension period of the pivotal study (flexible dosing was possible in this trial period) in which 145 patients were enrolled and up to 5 injection cycles were performed, as well as in the observer-blind study (EudraCT Number 2006-003036-30) in which efficacy and safety of XEOMIN in two different dilutions in 192 patients were assessed in patients with upper limb spasticity of diverse aetiology.

Another double-blind, placebo-controlled Phase III clinical trial enrolled a total of 317 treatment-naïve patients with spasticity of the upper limb who were at least three months post-stroke. During the Main Period (MP) a fixed total dose of XEOMIN (400 units) was administered intramuscularly to the defined primary target clinical pattern chosen from among the flexed elbow, flexed wrist, or clenched fist patterns and to other affected muscle groups (n=210). The confirmatory analysis of the primary and co-primary efficacy variables at week 4 post-injection demonstrated statistically significant improvements in the responder rate of the Ashworth score, or changes from baseline in the Ashworth score and the Investigator's Global Impression of Change.
296 treated patients completed the MP and participated in the first Open-label Extension (OLEX) cycle. During the Extension Period patients received up to three injections. Each OLEX cycle consisted of a single treatment session (400 units of XEOMIN total dose, distributed flexibly among all affected muscles) followed by a 12 week-observation period. The overall study duration was 48 weeks.

Treatment of shoulder muscles was investigated in an open-label Phase III study which included 155 patients with a clinical need for treatment of combined upper and lower limb spasticity. The study protocol allowed for administration of doses up to 600 units of XEOMIN to the upper limb.
This study showed a positive relationship between increasing doses of XEOMIN and improvement of the patients' condition as assessed by Ashworth Scale and other efficacy variables without compromising the patients' safety or the tolerability of XEOMIN.

Spasticity of the lower and upper limb due to cerebral palsy (children/adolescents)
Lower limb evaluation

In a double-blind, parallel-group, dose-response Phase III clinical study 311 children and adolescents (aged 2-17 years) with uni- or bilateral lower limb spasticity due to cerebral palsy were enrolled. For treatment of lower limb spasticity XEOMIN was administered in three treatment groups (4 units/kg body weight with a maximum of 100 units, 12 units/kg body weight with a maximum of 300 units or 16 units/kg body weight with a maximum of 400 units, respectively) for treatment of two selected lower limb clinical patterns (pes equinus, flexed knee, adducted thigh).
In this study the low dose group was intended to act as control group. No statistically significant differences were demonstrated in the comparison of the high dose vs low dose neither regarding the primary nor the co-primary efficacy endpoint. LS-Mean change (SE, 95% CI) from baseline in Ashworth Scale of plantar flexors 4 weeks after injection was -0.70 (0.061, 95% CI: -0.82; -0.58) for the high dose and -0.66 (0.084, 95% CI: -0.82; -0.50) for the low dose with a p-value of 0.650. Improvement in muscle tone was not reflected in an effect on function or Investigator's Global Impression of Change. Adequate posology of XEOMIN for the treatment of lower limb spasticity in children and adolescents cannot be determined. No unexpected adverse events were observed in the double-blind treatment and open-label long-term treatment with XEOMIN over four injection cycles.

Upper limb evaluation
In a second double-blind, parallel-group, dose-response Phase III study a total of 350 children and adolescents (aged 2-17 years) with upper limb spasticity alone or with combined upper and lower limb spasticity due to cerebral palsy were treated with XEOMIN. For treatment of upper limb (flexed elbow, flexed wrist, clenched fist, pronated forearm, thumb-in-palm) or combined upper and lower limb spasticity (pes equinus, flexed knee, adducted thigh) XEOMIN was administered in three treatment groups in the Main Period with one injection cycle: 2 to 5 units/kg body weight with a maximum of 50 to 125 units, 6 to 15 units/kg body weight with a maximum of 150 to 375 units and 8 to 20 units/kg body weight with a maximum of 200 to 500 units. Patients continued with the highest dose in the Open-label Extension Period of the study with three injection cycles.
A statistical significant difference between the low and high dose was seen in change from baseline in Ashworth Scale for elbow flexor or wrist flexor at week 4 post injection (-0.22 [95% CI -0.4;-0.04] p=0.017). Improvements in muscle tone was not reflected in an effect on function and Investigator's Global Impression of Change. Adequate posology of XEOMIN for the treatment of upper limb spasticity in paediatric patients can therefore not be determined from this study.

No unexpected safety concerns were reported in the upper limb and lower limb spasticity treatment with XEOMIN up to four injection cycles (14± 2 weeks each).

Chronic sialorrhea (adults)
The pivotal double-blind, placebo-controlled Phase III clinical trial enrolled a total of 184 patients suffering at least three months from sialorrhea resulting from Parkinson's disease, atypical parkinsonism, stroke or traumatic brain injury. During the Main Period (MP) a fixed total dose of XEOMIN (100 or 75 units) or placebo was administered intraglandularly at a defined dose ratio of 3:2 into parotid and submandibular salivary glands, respectively.

		uSFR (g/min)		GICS (score points)	
Treatment	**Timepoint**	**n obs**	**LS mean (SE)**	**n obs**	**LS mean (SE)**
Placebo	Week 4	36	-0.04 (0.033)	36	0.67 (0.186)
100 units	Week 4	73	-0.13 (0.026)	74	1.25 (0.144)
100 units	Week 8	73	-0.13 (0.026)	74	1.30 (0.148)
100 units	Week 12	73	-0.12 (0.026)	74	1.21 (0.152)
100 units	Week 16	73	-0.11 (0.027)	74	0.93 (0.152)
uSFR: Unstimulated Salivary Flow Rate; GICS: Global Impression of Change Scale *n obs: Number observed; LS: Mean difference to baseline; SE: Standard Error*					

At week 4, at least 1 point improvement on GICS (co-primary endpoint) was observed in 73% of patients treated with 100 units of XEOMIN compared to 44% of patients in the placebo group. The confirmatory analysis of both co-primary efficacy variables (uSFR and GICS at week 4 post-injection) demonstrated statistically significant improvements of the 100 units treatment group compared to

placebo. Improvements in efficacy parameters at weeks 8 and 12 post-injection could be shown and were maintained up to the last observation point of the MP at week 16. Co-primary efficacy variables at week 4 demonstrated superior results for ultrasound guided application in comparison with anatomic landmark method (uSFR p-value 0.019 vs 0.099 and GICS 0.003 vs 0.171).
173 treated patients completed the MP and entered the Extension Period (EP). The EP consisted of three dose-blinded cycles each with a single treatment session (100 or 75 units of XEOMIN total dose, with the same dose ratio as in the MP) followed by a 16 week-observation period. 151 patients completed the EP. Results from the EP confirmed the findings of the MP showing continued treatment benefits of 100 units XEOMIN.

Chronic sialorrhea (children/adolescents)
In one double-blind, placebo-controlled Phase III clinical trial, a total of 255 children and adolescents (aged 2-17 years) with a body weight (BW) of at least 12 kg suffering from chronic sialorrhea associated with neurological disorders and/or intellectual disability were treated. During the Main Period (MP), 220 patients aged 6-17 years received XEOMIN treatment according to BW class and up to 75 U, or placebo. Treatment was administered ultrasound guided intraglandularly with a defined dose ratio of 3:2 into the parotid and submandibular salivary glands, respectively.

		uSFR (g/min)		GICS (score points)	
Treatment	**Timepoint**	**n obs**	**LS mean (SE)**	**n obs**	**LS mean (SE)**
Placebo	Week 4	72	-0.07 (0.015)	72	0.63 (0.104)
XEOMIN according to BW class	Week 4	148	-0.14 (0.012)	148	0.91 (0.075)
	Week 8	146	-0.16 (0.012)	146	0.94 (0.068)
	Week 12	147	-0.16 (0.013)	147	0.87 (0.073)
	Week 16	145	-0.15 (0.013)	146	0.77 (0.070)
uSFR: Unstimulated Salivary Flow Rate; GICS: Global Impression of Change Scale; BW: Body Weight; n obs: Number observed; LS: Mean difference to baseline; SE: Standard Error					

The confirmatory analysis of the co-primary efficacy variables (uSFR and GICS at week 4 post-injection) demonstrated statistically significant and clinically relevant improvements of the XEOMIN group compared to placebo. For both efficacy parameters, statistically significant differences between treatment groups were observed until the end of the MP at week 16.
All 35 children aged 2-5 years were treated with XEOMIN according to their BW class, no placebo arm was used as control showing an improvement in the investigated efficacy variables similar to those observed in the 6-17 years XEOMIN treatment group.
247 patients participated in the subsequent first cycle of the Open-label Extension Period (OLEX). The OLEX consisted of three additional cycles, each with a single treatment session followed by a 16-week observation period. All patients received XEOMIN according to the same pre-determined dosing scheme and the same dose ratio used in the MP. A total of 222 patients completed the OLEX. Results from the OLEX confirmed the findings of the MP showing continued treatment benefits. No new or unexpected safety concerns were identified.

Paediatric population
The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with XEOMIN:
- in all subsets of the paediatric population in the treatment of dystonia
- in infants and toddlers from 0-24 months in the treatment of muscle spasticity and chronic sialorrhea.

See section 4.2 for information on paediatric use.

5.2 Pharmacokinetic properties

General characteristics of the active substance

Classic kinetic and distribution studies cannot be conducted with Botulinum neurotoxin type A because the active substance is applied in such small quantities (picograms per injection) and binds rapidly and irreversibly to the cholinergic nerve terminals.

Native Botulinum toxin type A is a high molecular weight complex which, in addition to the neurotoxin (150 kD), contains other non-toxic proteins, like haemagglutinins and non-haemagglutinins. In contrast to conventional preparations containing the Botulinum toxin type A complex, XEOMIN contains pure (150 kD) neurotoxin because it is free from complexing proteins and thus has a low foreign protein content. The foreign protein content administered is considered as one of the factors for secondary therapy failure.

Botulinum neurotoxin type A has been shown to undergo retrograde axonal transport after intramuscular injection. However, retrograde transsynaptic passage of active Botulinum neurotoxin type A into the central nervous system has not been found at therapeutically relevant doses.

Receptor-bound Botulinum neurotoxin type A is endocytosed into the nerve terminal prior to reaching its target (SNAP 25) and is then degraded intracellularly. Free circulating Botulinum neurotoxin type A molecules, which have not bound to presynaptic cholinergic nerve terminal receptors, are phagocytosed or pinocytosed and degraded like any other free circulating protein.

Distribution of the active substance in patients
Human pharmacokinetic studies with XEOMIN have not been performed for the reasons detailed above.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of cardiovascular and intestinal safety pharmacology.

The findings from repeated-dose toxicity studies on the systemic toxicity of XEOMIN after intramuscular injection in animals were mainly related to its pharmacodynamic action, i.e. atony, paresis and atrophy of the injected muscle.

Similarly, the weight of the injected submandibular salivary gland was reduced at all dose levels, and salivary gland acinar atrophy was seen at the highest dose of 40 units/kg after four repeated injections of XEOMIN at 8 weeks intervals in rats.

No evidence of local intolerability was noted. Reproductive toxicity studies with XEOMIN did neither show adverse effects on male or female fertility in rabbits nor direct effects on embryo-foetal or on pre- and postnatal development in rats and/or rabbits. However, the administration of XEOMIN at daily, weekly or biweekly intervals in embryotoxicity studies at dose levels exhibiting maternal body weight reductions increased the number of abortions in rabbits and slightly decreased foetal body weight in rats. Continuous systemic exposure of the dams during the (unknown) sensitive phase of organogenesis as a pre-requisite for the induction of teratogenic effects cannot necessarily be assumed in these studies.

In a post-weaning juvenile toxicity study in rats, atrophy of the testicular germinal epithelium and hypospermia were observed at the highest dose tested (30 units/kg/adm) without any impact on male fertility. When males and females were paired at 14 weeks of age, mating performance was reduced in high dose males possibly due to the limb weakness or the markedly lower body weight. In the absence of any effect on the mean number of corpora lutea, preimplantation loss was increased at 10 units/kg/adm and above. Whether this finding was a male or female mediated effect could not be conclusively clarified.

Accordingly, safety margins with regard to clinical therapy were generally low in terms of high clinical doses.

No genotoxicity or carcinogenicity studies have been conducted with XEOMIN.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Human albumin
Sucrose

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

XEOMIN 50 units powder for solution for injection: 3 years
XEOMIN 100 units powder for solution for injection: 4 years
XEOMIN 200 units powder for solution for injection: 3 years

Reconstituted solution
Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at 2 °C to 8 °C.

From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 °C to 8 °C, unless reconstitution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25 °C.

For storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Vial (type 1 glass) with a stopper (bromobutyl rubber) and tamper-proof seal (aluminium).

XEOMIN 50 units powder for solution for injection: Pack sizes of 1, 2, 3 or 6 vials, each containing 50 units
XEOMIN 100 units powder for solution for injection: Pack sizes of 1, 2, 3, 4 or 6 vials, each containing 100 units
XEOMIN 200 units powder for solution for injection: Pack sizes of 1, 2, 3, 4 or 6 vials, each containing 200 units

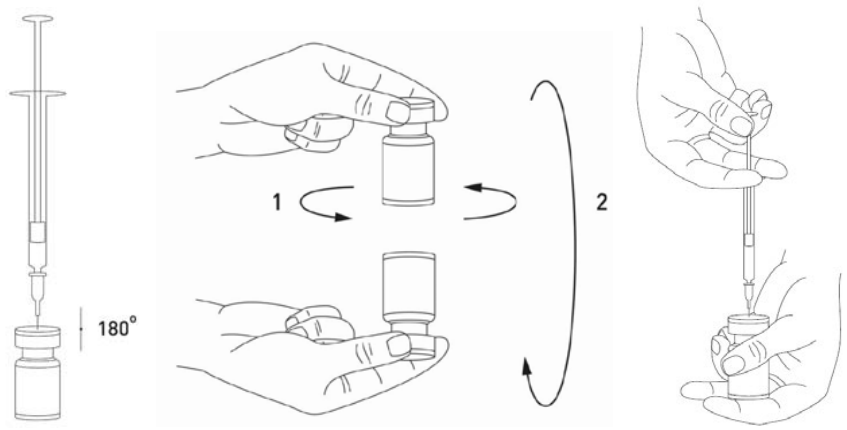
Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Reconstitution
XEOMIN is reconstituted prior to use with sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection. Reconstitution and dilution should be performed in accordance with good clinical practice guidelines, particularly with respect to asepsis.

It is good practice to reconstitute the vial contents and prepare the syringe over plastic-lined paper towels to catch any spillage. An appropriate amount of sodium chloride solution (see dilution table) is drawn up into a syringe. A 20-27 gauge short bevel needle is recommended for reconstitution. After vertical insertion of the needle through the rubber stopper, the solvent is injected gently into the vial in order to

avoid foam formation. If the vacuum does not pull the solvent into the vial, the vial should be discarded. The syringe should be removed from the vial and XEOMIN should be mixed with the solvent by carefully swirling and inverting/flipping the vial – The solution should not be shaken vigorously. If needed, the needle used for reconstitution should remain in the vial and the required amount of solution should be drawn up with a new sterile syringe suitable for injection.



Reconstituted XEOMIN is a clear, colourless solution.

XEOMIN must not be used if the reconstituted solution has a cloudy appearance or contains floccular or particulate matter.

Care should be taken to use the correct solvent volume for the presentation chosen to prevent accidental overdose. If different vial sizes of XEOMIN are being used as part of one injection procedure, care should be taken to use the correct amount of solvent when reconstituting a particular number of units per 0.1 ml. The amount of solvent varies between XEOMIN 50 units, XEOMIN 100 units and XEOMIN 200 units. Each syringe should be labelled accordingly.

Possible concentrations for XEOMIN 50, 100, and 200 units are indicated in the following table:

Resulting dose (in units per 0.1 ml)	**Solvent added** (sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection)		
	Vial with 50 units	**Vial with 100 units**	**Vial with 200 units**
20 units	0.25 ml	0.5 ml	1 ml
10 units	0.5 ml	1 ml	2 ml
8 units	0.625 ml	1.25 ml	2.5 ml
5 units	1 ml	2 ml	4 ml
4 units	1.25 ml	2.5 ml	5 ml
2.5 units	2 ml	4 ml	Not applicable
2 units	2.5 ml	5 ml	Not applicable
1.25 units	4 ml	Not applicable	Not applicable

Any solution for injection that has been stored for more than 24 hours as well as any unused solution for injection should be discarded.

Procedure to follow for a safe disposal of vials, syringes and materials used
Any unused vials or remaining solution in the vial and/or syringes should be autoclaved. Alternatively, the remaining XEOMIN can be inactivated by adding one of the following solutions: 70 % ethanol,

50 % isopropanol, 0.1 % SDS (anionic detergent), diluted sodium hydroxide solution (0.1 N NaOH), or diluted sodium hypochlorite solution (at least 0.1 % NaOCl).

After inactivation used vials, syringes and materials should not be emptied and must be discarded into appropriate containers and disposed of in accordance with local requirements.

Recommendations should any incident occur during the handling of Botulinum toxin type A

- Any spills of the product must be wiped up: either using absorbent material impregnated with any of the above listed solutions in case of the powder, or with dry, absorbent material in case of reconstituted product.
- The contaminated surfaces should be cleaned using absorbent material impregnated with any of the above solutions, then dried.
- If a vial is broken, one should proceed as mentioned above by carefully collecting the pieces of broken glass and wiping up the product, avoiding any cuts to the skin.
- If the product comes into contact with skin, the affected area should be rinsed abundantly with water.
- If product gets into the eyes, they should be rinsed thoroughly with plenty of water or with an ophthalmic eyewash solution.
- If product comes into contact with a wound, cut or broken skin, the skin should be rinsed thoroughly with plenty of water. Appropriate medical steps according to the dose injected should be taken.

These instructions for use, handling and disposal should be strictly followed.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

[To be completed nationally]

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

[To be completed nationally]

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

[To be completed nationally]

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

{MM/YYYY}

LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

XEOMIN 50 units or 100 units or 200 units
CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

XEOMIN 50 units powder for solution for injection
XEOMIN 100 units powder for solution for injection
XEOMIN 200 units powder for solution for injection
Clostridium Botulinum neurotoxin type A (150 kD), free from complexing proteins

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One vial contains 50 units of Clostridium Botulinum neurotoxin type A (150 kD), free from complexing proteins.
One vial contains 100 units of Clostridium Botulinum neurotoxin type A (150 kD), free from complexing proteins.
One vial contains 200 units of Clostridium Botulinum neurotoxin type A (150 kD), free from complexing proteins.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Human albumin, sucrose

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder for solution for injection
1 vial
2 vials
3 vials
4 vials *(XEOMIN 100 and 200 units only)*
6 vials
Additionally for sample packs "Sample not for sale"
Additionally for hospital packs "Clinical pack"
Additionally for multi packs "Multipack

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intramuscular and intraglandular use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP:

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 25 °C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Disposal: read package leaflet.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

[To be completed nationally]

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

[To be completed nationally]

13. BATCH NUMBER

Lot:

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:

NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE INNER PACKAGING
XEOMIN 50 units or 100 units or 200 units
CARTON (1 vial as single pack included in 2, 3, 4 or 6 packs)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

XEOMIN 50 units powder for solution for injection
XEOMIN 100 units powder for solution for injection
XEOMIN 200 units powder for solution for injection
Clostridium Botulinum neurotoxin type A (150 kD), free from complexing proteins

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One vial contains 50 units of Clostridium Botulinum neurotoxin type A (150 kD), free from complexing proteins.
One vial contains 100 units of Clostridium Botulinum neurotoxin type A (150 kD), free from complexing proteins.
One vial contains 200 units of Clostridium Botulinum neurotoxin type A (150 kD), free from complexing proteins.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Human albumin, sucrose

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder for solution for injection
1 vial

Additionally for single packs included in multipacks
„Component of a multipack – can`t be sold separately“

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intramuscular and intraglandular use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP:

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 25 °C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Disposal: read package leaflet.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

[To be completed nationally]

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

[To be completed nationally]

13. BATCH NUMBER

Lot:

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS
XEOMIN 50 units or 100 units or 200 units
VIAL LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

XEOMIN 50 units powder for injection
XEOMIN 100 units powder for injection
XEOMIN 200 units powder for injection
Clostridium Botulinum neurotoxin type A (150 kD), free from complexing proteins
IM and intraglandular use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

3. EXPIRY DATE

EXP:

4. BATCH NUMBER

Lot:

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

50 units
100 units
200 units

6. OTHER

PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

XEOMIN 50 units powder for solution for injection
XEOMIN 100 units powder for solution for injection
XEOMIN 200 units powder for solution for injection

Clostridium Botulinum neurotoxin type A (150 kD), free from complexing proteins

Read all of this leaflet carefully before you receive this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What XEOMIN is and what it is used for
2. What you need to know before XEOMIN is used
3. How to use XEOMIN
4. Possible side effects
5. How to store XEOMIN
6. Contents of the pack and other information

1. What XEOMIN is and what it is used for

XEOMIN is a medicine that contains the active substance Botulinum Neurotoxin Type A which relaxes the injected muscles or decreases the salivary flow at the respective administration site.

XEOMIN is used for the treatment of the following conditions in adults
- eyelid spasm (blepharospasm) and spasms affecting one side of the face (hemifacial spasm)
- twisted neck (spasmodic torticollis)
- increased muscle tension/uncontrollable muscle stiffness in shoulders, arms and/or hands (spasticity of the upper limb)
- chronic drooling (sialorrhea) due to neurological disorders.

XEOMIN is used in children and adolescents aged 2 to 17 years and weighing ≥ 12 kg for the treatment of
- chronic drooling (sialorrhea) due to neurological / neurodevelopmental disorders.

2. What you need to know before XEOMIN is used

Do not use XEOMIN
- if you are allergic to Botulinum neurotoxin type A or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6)
- if you suffer from a generalised disorder of muscle activity (e.g. myasthenia gravis, Lambert-Eaton syndrome)
- if you have an infection or inflammation at the proposed injection site.

Warnings and precautions
Side effects may occur from misplaced injections of Botulinum neurotoxin type A temporarily paralysing nearby muscle groups. There have been very rare reports of side effects that may be related to the spread of toxin distant from the injection site to produce symptoms consistent to Botulinum toxin type A effects (e.g. excessive muscle weakness, swallowing difficulties or accidental swallowing of food

or drink into the airways). Patients who receive the recommended doses may experience excessive muscle weakness.

If the dose is too high or the injections too frequent, the risk of antibody formation may increase. Antibody formation can cause treatment with Botulinum toxin type A to fail, whatever the reason for its use.

Talk to your doctor or pharmacist before XEOMIN is used:
- if you suffer from any type of bleeding disorder
- if you receive substances that prevent the blood from clotting (e.g. coumarin, heparin, acetylsalicylic acid, clopidogrel)
- if you suffer from pronounced weakness or decreased muscle volume in the muscle where you will receive the injection
- if you suffer from amyotrophic lateral sclerosis (ALS), which can lead to generalised muscle decrease
- if you suffer from any disease that disturbs the interaction between nerves and skeletal muscles (peripheral neuromuscular dysfunction)
- if you have or have had swallowing difficulties
- if you suffer or have suffered from seizures
- if you have had problems with injections of Botulinum toxin type A in the past
- if you are due to have surgery

Contact your doctor and seek medical attention immediately if you experience any of the following:
- difficulty in breathing, swallowing or speaking
- hives, swelling including swelling of the face or throat, wheezing, feeling faint and shortness of breath (possible symptoms of severe allergic reactions)

Repeated injections with XEOMIN
If you have repeated injections with XEOMIN, the effect may increase or decrease. Possible reasons for this are:
- your doctor may follow a different procedure when preparing the solution for injection
- different treatment intervals
- injections into another muscle
- marginally varying effectiveness of the active substance of XEOMIN
- non-response/therapy failure during the course of treatment

Eyelid spasm (blepharospasm)and spasms affecting one side of the face (hemifacial spasm)
Talk to your doctor before XEOMIN is used, if you:
- have had an eye surgery. Your doctor will then take additional precautions.
- are at risk of developing a disease called narrow angle glaucoma. This disease can cause the inner eye pressure to rise and may lead to a damaging of your optic nerve. Your doctor will know if you are at risk.

During treatment, small punctuated bleedings may occur in the soft tissues of the eyelid. Your doctor can limit these by immediately applying gentle pressure at the injection site.

After you receive a XEOMIN injection into your eye muscle your blinking rate may be reduced. This can lead to a prolonged exposure of the transparent front part of the eye (cornea). This exposure may lead to a damaging of the surface and an inflammation (corneal ulceration).

Twisted neck (spasmodic torticollis)
After the injection you may develop mild to severe swallowing difficulties. This may lead to problems with breathing and you may have a higher risk of inhaling foreign substances or fluids. Foreign substances in your lungs may lead to an inflammation or infection (pneumonia). Your doctor will give you special medical treatment if needed (e.g. in the form of artificial nutrition).

Swallowing difficulties can last for up to two to three weeks after injection, for one patient a duration of up to five months is known.

If you have been inactive for a long period of time, any activity should be started gradually after the XEOMIN injection.

Increased muscle tension/uncontrollable muscle stiffness
XEOMIN can be used to treat increased muscle tension/uncontrollable muscle stiffness in parts of your upper limb, e.g. your arm or hand. XEOMIN is effective in combination with the usual standard treatment methods. XEOMIN should be used together with these other methods.
It is unlikely that this medicine will improve the range of motion of joints where the surrounding muscle has lost its ability to stretch.

If you have been inactive for a long period of time, any activity should be started gradually after the XEOMIN injection.

Chronic drooling (sialorrhea)
Some medicines (e.g. clozapine, aripiprazole, pyridostigmine) may lead to excessive saliva production. First of all the possibility of replacement, reduction or even termination of the inducing medication should be considered before using of XEOMIN as drooling treatment. The use of XEOMIN to reduce medication-induced drooling has not been investigated.

If cases of "dry mouth" develop in association with the administration of XEOMIN your doctor will consider a dose reduction.

When your saliva flow is reduced by XEOMIN, oral health problems such as dental caries may develop or existent problems may further progress. Contact a dentist when starting to use XEOMIN for treatment of chronic drooling. Your dentist may decide to take measures for caries prevention, if needed.

Children and adolescents
Do not give this medicine to children below the age of 2 years, to children weighing less than 12 kg, or to children and adolescents for treatments other than chronic drooling because the use of XEOMIN has not been established in this population and is therefore not recommended.

Other medicines and XEOMIN
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

The effect of XEOMIN may be increased:
- by medicines used to treat certain infectious diseases (spectinomycin or aminoglycoside antibiotics [e.g. neomycin, kanamycin, tobramycin])
- by other medicines that relax the muscles (e.g. muscle relaxants of the tubocurarine-type). Such medicines are used, for example, in general anaesthesia. Before you have surgery, tell your anaesthetist if you have received XEOMIN.
- when used for the treatment of chronic drooling: by other medicines which itself reduce the salivary flow (e.g. anticholinergics as atropine, glycopyrronium or scopolamine) or by therapeutic irradiation to the head and neck, including salivary glands. Tell your doctor if you are receiving radiotherapy or if radiotherapy is planned.

In these cases, XEOMIN must be used carefully.

The effect of XEOMIN may be reduced by certain medicines for malaria and rheumatism (known as aminoquinolines).

Pregnancy, breast-feeding and fertility

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before this medicine is administered.

XEOMIN should not be used during pregnancy, unless your doctor decides that the necessity and potential benefit of the treatment justifies the possible risk on the foetus.

XEOMIN is not recommended if you are breast-feeding.

Driving and using machines
You should not drive or engage in other potentially hazardous activities if drooping eyelids, weakness (asthenia), muscle weakness, dizziness or vision disorders occur.
If in doubt ask your doctor for advice.

3. How to use XEOMIN

XEOMIN may only be administered by doctors with appropriate specialist knowledge of treatment with Botulinum neurotoxin type A.

The optimum dose, frequency and number of injection sites will be chosen by your doctor individually for you. The results of initial treatment with XEOMIN should be evaluated and may lead to dose adjustment until the desired therapeutic effect is achieved. Treatment intervals will be determined by your doctor based on your actual clinical need.

If you have the impression that the effect of XEOMIN is too strong or too weak, let your doctor know. In cases where no therapeutic effect is apparent, alternative therapies should be taken into consideration.

Eyelid spasm (blepharospasm) and spasms affecting one side of the face (hemifacial spasm)
The recommended initial dose is up to 25 units per eye and the total recommended dose in follow-up treatment sessions is up to 50 units per eye. Usually, the first onset of effect is observed within four days after injection. The effect of each treatment generally lasts for about 3-5 months, however, it may last significantly longer or shorter. Treatment intervals of less than 12 weeks are not recommended.

Normally, no additional benefit is conferred by treating more frequently than every three months.

If you suffer from spasm affecting one side of your face (hemifacial spasm) your doctor will follow the treatment recommendations for eyelid spasm (blepharospasm) restricted to one side of the face. The spasm affecting one side of your face (hemifacial spasm) will be treated only in the upper face as injections of XEOMIN in the lower part of the face may lead to increased risk of side effects such as pronounced risk of local weakness.

Twisted neck (spasmodic torticollis)
The recommended dose per single injection site is up to 50 units, and the maximum dose for the first treatment session is 200 units. Doses up to 300 units may be given by your doctor in subsequent courses depending on the response. Usually, the first onset of effect is observed within seven days after injection. The effect of each treatment generally lasts for about 3-4 months, however, it may last significantly longer or shorter. Treatment intervals of less than 10 weeks are not recommended.

Increased muscle tension/uncontrollable muscle stiffness in shoulders, arms or hands (spasticity of the upper limb)
The recommended dose is up to 500 units per treatment session and no more than 250 units should be administered to the shoulder muscles. Patients reported the onset of action 4 days after treatment. An improvement of muscle tone was perceived within 4 weeks. In general, the treatment effect lasted 12 weeks, however, it may last significantly longer or shorter. The period between each treatment session should be at least 12 weeks.

Chronic drooling (sialorrhea, adults)

The recommended dose is 100 units per treatment session. This maximum dose should not be exceeded. The period between each treatment session should be at least 16 weeks.

Chronic drooling (sialorrhea, children/adolescents)
The recommended dose per treatment session depends on body weight. The maximum dose should not exceed 75 units. The period between each treatment session should be at least 16 weeks.

Method of administration
Dissolved XEOMIN is intended for injections into the muscle (intramuscular use) and into salivary glands (intraglandular use) (see information for healthcare professionals at the end of this leaflet). Regarding localization of the salivary glands in adults both anatomic landmarks or ultrasound guidance are both possible; however, the ultrasound guided method should be preferred for efficacy reasons. For children and adolescents, the ultrasound guided method should be used.
Before the injection, children and adolescents may be given a local anaesthetic (such as local anaesthetic cream), sedative or an anaesthetic in combination with a sedative.

If you are given more XEOMIN than you require
Symptoms of overdose:
Symptoms of overdose are not apparent immediately after the injection and may include general weakness, drooping eyelid, double vision, breathing difficulties, speech difficulties, and paralysis of the respiratory muscles or swallowing difficulties which may result in pneumonia.

Measures in cases of overdose:
In case you feel symptoms of overdose please seek medical emergency services immediately or ask your relatives to do so, and have yourself admitted to hospital. Medical supervision for up to several days and assisted ventilation may be necessary.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Usually, side effects are observed within the first week after treatment and are temporary in nature. Side effects may be related to the medicine, injection technique or both. Side effects may be restricted to the area around the injection site (e.g. localised muscle weakness, local pain, inflammation, pins and needles (paraesthesia), reduced sense of touch (hypoaesthesia), tenderness, swelling (general), swelling of the soft tissue (oedema), skin redness (erythema), itching, localised infection, haematoma, bleeding and/or bruising).

The injection of the needle may cause pain. This pain or the anxiety towards needles may lead to fainting, nausea, tinnitus (ringing in the ears) or a low blood pressure.

Side effects such as excessive muscle weakness or swallowing difficulties may be caused by the relaxation of muscles far from the injection site of XEOMIN. Swallowing difficulties can cause inhalation of foreign bodies resulting in lung inflammation and in some cases, death.

An allergic reaction may occur with XEOMIN. Serious and/or immediate allergic reactions (anaphylaxis) or allergic reactions to the serum in the product (serum sickness), causing for example difficulty in breathing (dyspnoea), hives (urticaria) or swelling of the soft tissue (oedema), have been rarely reported. Some of these reactions have been observed following the use of conventional Botulinum toxin type A complex. They occurred when the toxin was given alone or in combination with other medicines known to cause similar reactions. An allergic reaction can cause any of the following symptoms:
- difficulty with breathing, swallowing or speaking due to the swelling of the face, lips, mouth or throat
- swelling of the hands, feet or ankles.

If you notice any of these side effects, please inform your doctor immediately or ask your relatives to do so and go to the accident and emergency department of your nearest hospital.

The following side effects have been observed with XEOMIN.

Eyelid spasm (blepharospasm)
Very common (may affect more than 1 in 10 people):
Drooping eyelid (ptosis)

Common (may affect up to 1 in 10 people):
Dry eyes, vision blurred, visual impairment, dry mouth, injection site pain

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people):
Headache, weakness of face muscle (facial paresis), double vision (diplopia), lacrimation increased, swallowing difficulties (dysphagia), fatigue, muscular weakness, rash

Spasms affecting one side of the face (hemifacial spasm)
Similar side effects as for eyelid spasm can be expected when treating spasms affecting one side of the face.

Twisted neck (spasmodic torticollis)
Very common (may affect more than 1 in 10 people):
Swallowing difficulties (dysphagia)

Common (may affect up to 1 in 10 people):
Neck pain, muscular weakness, musculoskeletal pain (myalgia), musculoskeletal stiffness, muscle spasms, headache, dizziness, injection site pain, weakness (asthenia), dry mouth, nausea, sweating increased (hyperhidrosis), upper respiratory tract infection, feeling faint (presyncope)

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people):
Speech disorders (dysphonia), shortness of breath (dyspnoea), rash

The treatment of twisted neck may cause swallowing difficulties with varying degrees of severity. This may lead to breathing in foreign materials, which may require medical intervention. Swallowing difficulties may persist for two to three weeks after injection, but has been reported in one case to last five months. Swallowing difficulties appear to be dose-dependent.

Increased muscle tension/uncontrollable muscle stiffness in shoulders, arms or hands (spasticity of the upper limb)
Common (may affect up to 1 in 10 people):
Dry mouth

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people):
Headache, reduced sense of touch (hypoaesthesia), muscular weakness, pain in extremity, weakness (asthenia), musculoskeletal pain (myalgia), swallowing difficulties (dysphagia), nausea

Not known (cannot be estimated from the available data):
Injection site pain

Chronic drooling (sialorrhea) in adults
Common (may affect up to 1 in 10 people):
Dry mouth, swallowing difficulties (dysphagia), feeling of pins and needles (paraesthesia)

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people):
Thickened saliva, speech disorder, taste disorder (dysgeusia)

Cases of persistent dry mouth (> 110 days) of severe intensity have been reported, which could cause further complications such as gum inflammation (gingivitis), swallowing difficulties and caries.

Chronic drooling (sialorrhea) in children/adolescents
Uncommon (may affect up to 1 in 100 people):
Swallowing difficulties (dysphagia)

Not known (cannot be estimated from the available data):
Dry mouth, thickened saliva, oral pain, dental caries

Post-marketing experience
The following side effects were reported with unknown frequency for the use of XEOMIN since market launch independent from treatment area:
Flu-like symptoms, shrinkage of injected muscle, and hypersensitivity reactions such as swelling, swelling of the soft tissue (oedema, also distant from the injection site), redness, itching, rash (local and generalised), and breathlessness.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store XEOMIN

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and vial label after "EXP". The expiry date refers to the last day of that month.

Unopened vial: Do not store above 25 °C.
Reconstituted solution: Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at 2 °C to 8 °C.
From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 °C to 8 °C, unless reconstitution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

Your doctor should not use XEOMIN if the solution has a cloudy appearance or contains visible particles.

For instructions on disposal, please see information for healthcare professionals at the end of this leaflet.

6. Contents of the pack and other information

What XEOMIN contains
- The active substance is: Clostridium Botulinum neurotoxin type A (150 kD), free from complexing proteins.
  XEOMIN 50 units powder for solution for injection
  One vial contains 50 units of Clostridium Botulinum neurotoxin type A (150 kD), free from complexing proteins*.
  XEOMIN 100 units powder for solution for injection
  One vial contains 100 units of Clostridium Botulinum neurotoxin type A (150 kD), free from complexing proteins*.
  XEOMIN 200 units powder for solution for injection

One vial contains 200 units of Clostridium Botulinum neurotoxin type A (150 kD), free from complexing proteins*.
** Botulinum neurotoxin type A, purified from cultures of Clostridium Botulinum (Hall strain)*

- The other ingredients are: human albumin, sucrose.

What XEOMIN looks like and contents of the pack
XEOMIN is presented as a powder for solution for injection. The powder is white. Reconstituting the powder produces a clear, colourless solution.

XEOMIN 50 units powder for solution for injection: Pack sizes of 1, 2, 3 or 6 vials
XEOMIN 100 units powder for solution for injection: Pack sizes of 1, 2, 3, 4 or 6 vials
XEOMIN 200 units powder for solution for injection: Pack sizes of 1, 2, 3, 4 or 6 vials

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder
[To be completed nationally]

Manufacturer
Merz Pharma GmbH & Co. KGaA
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
P.O. Box 11 13 53
60048 Frankfurt/Main
Germany
Telephone: +49-69/1503-1
Fax: +49-69/1503-200

This medicine is authorised in the Member States of the European Economic Area and in the United Kingdom (Northern Ireland) under the following names:
XEOMIN: Austria, Bulgaria, Cyprus, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Germany, Greece, Finland, France, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Liechtenstein, Lithuania, Luxembourg, Malta, Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovak Republic, Slovenia, Spain, Sweden, United Kingdom (Northern Ireland)
XEOMEEN: Belgium

This leaflet was last revised in {MM/ YYYY}.

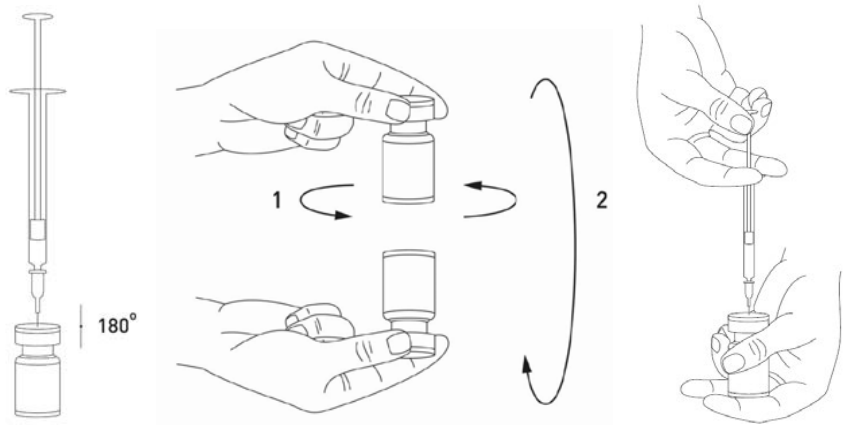
The following information is intended for healthcare professionals only:

Instructions for reconstitution of the solution for injection:
XEOMIN is reconstituted prior to use with sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection.

XEOMIN may only be applied for its intended use to treat one patient for one session.

It is good practice to reconstitute the vial contents and prepare the syringe over plastic-lined paper towels to catch any spillage. An appropriate amount of sodium chloride solution (see dilution table) is drawn up into a syringe. A 20-27 G short bevel needle is recommended for reconstitution. After vertical insertion of the needle through the rubber stopper, the solvent is injected gently into the vial in order to avoid foam formation. Discard the vial if the vacuum does not pull the solvent into the vial. Remove the syringe from the vial and mix XEOMIN with the solvent by carefully swirling and inverting/flipping the vial –

do not shake vigorously. If needed, the needle used for reconstitution should remain in the vial and the required amount of solution should be drawn up with a new sterile syringe suitable for injection.



Reconstituted XEOMIN is a clear, colourless solution.

XEOMIN must not be used if the reconstituted solution (prepared as above) has a cloudy appearance or contains floccular or particulate matter.

Care should be taken to use the correct solvent volume for the presentation chosen to prevent accidental overdose. If different vial sizes of XEOMIN are being used as part of one injection procedure, care should be taken to use the correct amount of solvent when reconstituting a particular number of units per 0.1 ml. The amount of solvent varies between XEOMIN 50 units, XEOMIN 100 units and XEOMIN 200 units. Each syringe should be labelled accordingly.

Possible concentrations for XEOMIN 50, 100 and 200 units are indicated in the following table:

Resulting dose in units per 0.1 ml	**Solvent added** (sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection)		
	Vial with 50 units	**Vial with 100 units**	**Vial with 200 units**
20 units	0.25 ml	0.5 ml	1 ml
10 units	0.5 ml	1 ml	2 ml
8 units	0.625 ml	1.25 ml	2.5 ml
5 units	1 ml	2 ml	4 ml
4 units	1.25 ml	2.5 ml	5 ml
2.5 units	2 ml	4 ml	Not applicable
2 units	2.5 ml	5 ml	Not applicable
1.25 units	4 ml	Not applicable	Not applicable

Instructions for disposal
Any solution for injection that has been stored for more than 24 hours as well as any unused solution for injection should be discarded.

Procedure to follow for a safe disposal of vials, syringes and materials used
Any unused vials or remaining solution in the vial and/or syringes should be autoclaved. Alternatively, the remaining XEOMIN can be inactivated by adding one of the following solutions: 70 % ethanol, 50 % isopropanol, 0.1 % SDS (anionic detergent), diluted sodium hydroxide solution (0.1 N NaOH), or diluted sodium hypochlorite solution (at least 0.1 % NaOCl).

After inactivation used vials, syringes and materials should not be emptied and must be discarded into appropriate containers and disposed of in accordance with local requirements.

Recommendations should any incident occur during the handling of Botulinum toxin type A

- Any spills of the product must be wiped up: either using absorbent material impregnated with any of the above solutions in case of the powder, or with dry, absorbent material in case of reconstituted product.
- The contaminated surfaces should be cleaned using absorbent material impregnated with any of the above solutions, then dried.
- If a vial is broken, proceed as mentioned above by carefully collecting the pieces of broken glass and wiping up the product, avoiding any cuts to the skin.
- If the product comes into contact with skin, rinse the affected area abundantly with water.
- If product gets into the eyes, rinse thoroughly with plenty of water or with an ophthalmic eyewash solution.
- If product comes into contact with a wound, cut or broken skin, rinse thoroughly with plenty of water and take the appropriate medical steps according to the dose injected.

These instructions for use, handling and disposal should be strictly followed.

XEOMIN

欧州添付文書（和訳）

欧州製品概要、ラベリング及び添付文書

欧州製品概要

1. 医薬品名

XEOMIN　50 単位　注射液用粉末
XEOMIN　100 単位　注射液用粉末
XEOMIN　200 単位　注射液用粉末

2. 組成・性状

XEOMIN　50 単位　注射液用粉末
1 バイアル中に複合タンパク質を含まない A 型 Clostridium Botulinum 神経毒素（150 kD）50 単位を含有する*。
XEOMIN　100 単位　注射液用粉末
1 バイアル中に複合タンパク質を含まない A 型 Clostridium Botulinum 神経毒素（150 kD）100 単位を含有する*。
XEOMIN　200 単位　注射液用粉末
1 バイアル中に複合タンパク質を含まない A 型 Clostridium Botulinum 神経毒素（150 kD）200 単位を含有する*。
*A 型ボツリヌス神経毒素は、Clostridium Botulinum（Hall 株）培養物から精製している

添加剤の一覧については、6.1 項を参照すること。

3. 剤型

注射液用粉末
白色の粉末

4. 臨床的特性

4.1　効能・効果

XEOMIN は、以下の対症療法に成人で適応となる:

- 眼瞼痙攣及び片側顔面痙攣
- 主に回転型の頸部ジストニア（痙性斜頸）
- 上肢痙縮
- 神経疾患による慢性流涎症

XEOMIN は、2～17 歳、かつ体重 12kg 以上の小児及び青年で以下の対症療法に適応となる。

- 神経系疾患／神経発達障害による慢性流涎症

4.2　用量・用法

力価アッセイの単位が異なるため、XEOMIN の単位を他の A 型ボツリヌス毒素製剤の単位に換算することはできない。

従来の A 型ボツリヌス毒素複合体（900 kD）との比較における XEOMIN の臨床成績に関する詳細情報については、5.1 項を参照すること。

XEOMIN の投与は、適切な資格を有し、A 型ボツリヌス毒素の投与に必要な経験を有する医師のみが行うこと。

至適用量、投与頻度、及び投与部位数については、患者ごとに医師が個別に判断すること。また、用量の漸増を行うこと。

推奨の単回投与量を遵守すること。

用量

眼瞼痙攣及び片側顔面痙攣

初回推奨用量は、投与部位につき 1.25～2.5 単位とする。初回推奨用量は片眼あたり 25 単位を超えないこと。治療セッションごとの総投与量が片眼あたり 50 単位を超えないこと。投与間隔は、個々の患者の実際の臨床的必要性に応じて決定するが、一般的に 12 週間を超えないこと。

効果が初めて認められるまでの期間の中央値は、投与後 4 日以内である。XEOMIN の治療効果は通常 3～5 ヵ月間持続するが、これよりも大幅に長いことや短いことがある。

なお、初回投与に対する反応が不十分と判断された場合には、再投与時に 2 倍まで増量することができる。ただし、投与部位あたり 5.0 単位を超えて投与してもさらなる効果はないとみられる。

片側顔面痙攣の患者は、片側眼瞼痙攣の場合と同様に治療すべきである。

痙性斜頸

痙性斜頸の管理においては、患者の頭頸部の位置、疼痛が生じる可能性のある部位、筋肥大、患者の体重、及び治療効果に応じて、XEOMIN の用量を個別に調整すること。

第 1 回目の治療では、200 単位を超えて投与しないものとし、治療効果に応じて以降の治療で用量調整を行う。1 セッションあたりの総投与量は、300 単位を超えないこと。投与部位 1 ヵ所あたりの投与量は 50 単位を超えないこと。

効果の初回発現日の中央値は、投与後 7 日以内である。XEOMIN の治療効果は通常 3～4 ヵ月間持続するが、これよりも大幅に長いことや短いことがある。10 週間未満の投与間隔は推奨されない。投与間隔は、個々の患者の実際の臨床的必要性に応じて定める。

上肢痙縮

正確な投与量と投与部位数は、患部筋の大きさ、数、位置、痙縮の重症度、及び局所性筋力低下の有無に応じて患者ごとに調整すること。

筋肉ごとの推奨投与量：

臨床パターン *筋肉*	単位 （範囲）	筋あたりの 投与部位数 1 治療
手関節の屈曲		
橈側手根屈筋	25-100	1-2
尺側手根屈筋	20-100	1-2
手指関節の屈曲		
浅指屈筋	25-100	2
深指屈筋	25-100	2
肘関節の屈曲		
腕橈骨筋	25-100	1-3
上腕二頭筋	50-200	1-4
上腕筋	25-100	1-2
前腕の回内		
方形回内筋	10-50	1
円回内筋	25-75	1-2
母指関節の屈曲		
長母指屈筋	10-50	1
母指内転筋	5-30	1
短母指屈筋又は母趾対立筋	5-30	1
肩の内旋／伸展／内転		
三角筋、鎖骨部	20-150	1-3
広背筋	25-150	1-4
大胸筋	20-200	1-6
肩甲下筋	15-100	1-4
大円筋	20-100	1-2

上肢痙縮の治療においては、投与セッションあたりの総投与量が、最大 500 単位を超えないこと。また、肩の筋肉には 250 単位を超えて投与しないこと。

患者は投与の 4 日後に作用発現を報告した。筋緊張の改善としての最大効果は、4 週間以内に認められた。治療効果は通常 12 週間持続するが、これよりも大幅に長いことや短いことがある。

反復投与は一般に 12 週間超の間隔をあけて行うこと。投与間隔は、個々の患者の実際の臨床的必要性に応じて定める。

慢性流涎症（成人）

溶解液は 5 単位/0.1ml とすること。

両側の耳下腺及び顎下腺に XEOMIN を注射する（1 治療あたり計 4 回注射）。用量は、以下のように耳下腺と顎下腺の間で 3:2 の比率で分割する:

部位	単位	容量
耳下腺	**片側 30 単位**	**注射あたり** 0.6 ml
顎下腺	**片側 20 単位**	**注射あたり** 0.4 ml

注射部位は、腺の中心付近とすること。

治療セッションあたりの推奨用量は 100 単位である。最大用量を超えて投与しないこと。

治療間隔は、個々の患者の実際の臨床的必要性に応じて定めること。

16 週間隔よりも頻回の反復投与は推奨されない。

慢性流涎症（小児・青年）

溶解液は 2.5 単位/0.1ml とすること。

両側の耳下腺及び顎下腺に XEOMIN を注射する（1 回の治療セッションにつき計 4 回注射）。体重に応じた投与量は、以下の表に示すように、耳下腺と顎下腺で 3:2 の比率に分割する。体重 12 kg 未満の小児への推奨投与量はない。

体重	耳下腺、両側		顎下腺、両側		合計用量、両腺、両側
	1腺あたりの用量	1投与あたりの容量	1腺あたりの用量	1投与あたりの容量	
[kg]	[単位]	[ml]	[単位]	[ml]	[Units]
≥ 12 and < 15	6	0.24	4	0.16	20
≥ 15 and < 19	9	0.36	6	0.24	30
≥ 19 and < 23	12	0.48	8	0.32	40
≥ 23 and < 27	15	0.60	10	0.40	50
≥ 27 and < 30	18	0.72	12	0.48	60
≥ 30	22.5	0.90	15	0.60	75

注射部位は腺の中心付近とすること。

治療間隔は、個々の患者の実際の臨床的必要性に応じて定めること。
16 週間隔よりも頻回の反復投与はしないこと。

全ての効能又は効果

初回投与後 1 ヵ月以内に治療効果がみられない場合には、以下の措置を講じること：

- 投与筋に対する神経毒素作用の臨床的検証（例えば、専門施設での筋電図検査など）
- 効果が得られない原因の分析（投与予定の筋肉がうまく特定できない、用量が少なすぎる、未熟な投与手技、固定性拘縮、拮抗薬が弱すぎる、抗体発現の可能性など）
- 適切な治療法として A 型ボツリヌス神経毒素治療の再検討
- 初回投与中に副作用が発現していなければ、以下の条件下で追加投与を実施できる。1）直近の治療不奏効の分析に基づく用量調整、2）筋電図ガイドなどの手技を用いた患部筋の位置確認、3）初回投与から最小推奨投与間隔での追加投与

小児患者

4.1 項に記載されている効能・効果以外、小児集団における XEOMIN の安全性及び有効性は確立されていない。2～17 歳、かつ体重 12kg 以上の小児及び青年の慢性流涎症以外の効能・効果には、XEOMIN の投与は推奨しない。

現在入手可能な XEOMIN の小児臨床データは、5.1 項に記載している。

<u>投与方法</u>

全ての効能又は効果

投与前の本剤の調製方法に関しては、6.6 項を参照すること。調製後の XEOMIN は、1 回の投与セッションで、1 名の患者に対してのみ使用すること。

調製後の XEOMIN は、筋肉内及び腺内（唾液腺内）投与用である。

眼瞼痙攣及び片側顔面痙攣

調製後の XEOMIN 溶液は、滅菌した適切な注射針（例：27～30 ゲージ／直径 0.30～0.40 mm／長さ 12.5 mm）を用いて筋肉内注射する。筋電図ガイドは不要である。推奨投与量は、約 0.05～0.1 mL である。

XEOMIN は、上眼瞼の内側及び外側眼輪筋ならびに下眼瞼の外側眼輪筋に投与する。眉領域、外側眼輪筋、及び顔面上部にも、この部位の痙縮が視力を障害している場合には、追加投与してもよい。

片眼性眼瞼痙攣の場合、注射は患眼に限ること。

片側顔面痙攣の患者の治療は、片側眼瞼痙攣の場合と同様とすること。

XEOMIN の臨床試験では、顔面下部への注射の経験はない。

文献では、片側顔面痙攣の患者へのボツリヌス毒素投与後に、局所的な筋力低下の顕著なリスクが報告されているため、顔面下部の筋肉には注射しないこと。

痙性斜頸

表在筋への投与には滅菌した適切な注射針（例：25～30 ゲージ／直径 0.30～0.50 mm／長さ 37 mm）を使用し、深部筋には 22 ゲージ／直径 0.70 mm／長さ 75 mm の注射針などを使用する。投与部位あたりの推奨投与量は、約 0.1～0.5 mL である。

痙性斜頸の管理には、胸鎖乳突筋、肩甲挙筋、斜角筋、頭板状筋、及び／または僧帽筋に XEOMIN を投与する。頭位の制御に関わる筋肉のいずれもが痙性斜頸に関与し、治療を要する可能性があるため、この一覧はすべてを網羅するものではない。個々の筋肉の特定が難しい場合には、筋電図ガイドや超音波などの手技を用いて投与を行うこと。適切な用量の選択においては、筋肉量及び肥大または萎縮の程度といった要因を考慮する必要がある。

複数部位に投与することにより、ジストニア筋の神経支配領域に XEOMIN をより均一に適用させることができ、特に大きな筋肉に有効である。最適な投与部位数は、化学的脱神経の標的となる筋肉の大きさによって異なる。

胸鎖乳突筋の両側に投与した場合または胸鎖乳突筋に 100 単位を超える用量を投与した場合には、副作用（特に嚥下障害）のリスクが高まるため、胸鎖乳突筋の両側に投与してはならない。

上肢痙縮

調製後の XEOMIN は、滅菌した適切な注射針（例：表在筋には 26 ゲージ／直径 0.45 mm／長さ 37 mm、深部筋には 22 ゲージ／直径 0.7 mm／長さ 75 mm の長い注射針など）を使用して投与する。

個々の筋肉の特定が難しい場合には、筋電図ガイドや超音波などの手技を用いた患部筋の位置確認を推奨する。複数部位に投与することにより、筋肉の神経支配領域に XEOMIN をより均一に適用することができ、特に大きな筋肉を注射する場合に有用である。

慢性流涎症（成人／小児／青年）

再調製後、XEOMIN 溶液を滅菌した適当な注射針（例：27~30 ゲージ／直径 0.30~0.40mm／長さ 12.5mm）を用いて、腺内に注射する。

成人では、解剖学的ランドマーク、または超音波ガイドの両方を用いて、唾液腺の特定が可能であるが、より良好な治療効果をもたらす可能性があるため、超音波ガイドが望ましい（5.1 項参照）。

小児及び青年の治療には超音波ガイドを使用すること。小児及び青年の場合、投与前に、慎重なベネフィット・リスクの評価と地域の慣例に従って、局所麻酔（局所麻酔クリームなど）、鎮静、または鎮静剤と局所麻酔の組み合わせを実施する場合がある。

4.3　禁忌

- 有効成分または 6.1 項に示す添加剤のいずれかに対する過敏症
- 全身性の筋肉活動障害（例：重症筋無力症、ランバート・イートン症候群）
- 投与予定部位の感染症または炎症

4.4　特別な警告及び使用上の注意

トレーサビリティ：

生物学的医薬品のトレーサビリティを向上させるためには、投与された製品の名称とバッチ番号を明確に記録すること。

全般：

XEOMIN の投与前に、医師は患者の解剖学的構造及び外科的な前治療による解剖学的構造の変化を十分に理解しておくこと。

XEOMIN を血管に注射しないように注意して投与すること。

以下の場合、XEOMIN は慎重に投与する。

- 何らかの種類の出血性疾患があるとき

- 抗凝固療法または抗凝固作用のある他の医薬品の投与を受けている患者

A 型ボツリヌス神経毒素の治療効果は、反復投与により増強することも低下することもある。臨床効果が変化する原因としては、調製手技の差、選択した投与間隔、注射部位、及び用いた生物学的試験手順または二次的な無応答による毒素活性のわずかな差が考えられる。

毒素作用の局所及び遠位拡散

A 型ボツリヌス神経毒素の誤った部位への投与により、隣接する筋肉群が一時的に麻痺する副作用が生じるおそれがある。高用量投与では、投与部位の遠位筋が麻痺することがある。

投与部位から離れた部位への A 型ボツリヌス毒素の拡散に関連すると考えられる副作用が報告されている（4.8 項参照）。こうした報告の一部は生命を脅かす可能性があり、死亡例も報告されている。死亡例の一部は、嚥下障害、肺炎及び／または重度の衰弱と関連していた。

治療量で治療された患者で、過度の筋力低下を経験することがある。

嚥下障害、発話障害または呼吸障害があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者または介護者に注意を与えること。

また、嚥下障害は、頸部筋組織以外の部位への投与後にも報告されている。

既存の神経筋障害

神経筋障害を有する患者では、特に筋肉内に投与した場合、過剰な筋力低下のリスクが高いと考えられる。こうした患者では、治療の利益がリスクを上回ると考えられる場合にのみ、専門家の監視の下で A 型ボツリヌス毒素を投与すること。

一般に、誤嚥または嚥下障害の既往歴のある患者は慎重に治療すべきである。これらの患者を頸部ジストニアに対して治療する際には、極めて注意が必要である。

以下の場合、XEOMIN は慎重に投与するべきである。

- 筋萎縮性側索硬化症に罹患している患者
- 末梢神経筋機能障害に至るその他の疾患を有する患者
- 標的筋の筋力低下または萎縮が顕著な場合

過敏症反応

A 型ボツリヌス神経毒素製剤では過敏症反応が報告されている。重篤な（例えば、アナフィラキシー反応）、及び／または即時型の過敏症反応が生じた場合には、適切な治療を開始すること。

抗体産生

頻繁な投与は抗体産生のリスクを高め、治療不成功に至る可能性がある（4.2 項参照）。
臨床的必要性に応じて、最小有効量を用い、十分な投与間隔をあけることにより、抗体産生の可能性を最小限に抑えることができると考えられる。

小児集団
主に脳性麻痺を伴う併存疾患を有する小児患者に対する他の A 型ボツリヌス毒素製剤において、毒素の遠隔拡散の可能性に関する自発報告はほとんど報告されていない。一般に、これらの症例で使用された用量は、これらの製品で推奨されている用量を超えていた。
ボツリヌス毒素製剤による治療後、重度の脳性麻痺の小児において、ときに誤嚥性肺炎に関連して死亡するという稀な自発報告があり、この自発報告には適応外使用（例えば、頸部領域）後も含まれる。基礎疾患の健康状態が不良な小児患者、または重大な神経衰弱、嚥下困難を有する患者、または誤嚥性肺炎または肺疾患の最近の病歴を有する患者では、リスクは特に高いと考えられる。

効能又は効果特有の警告

眼瞼痙攣及び片側顔面痙攣
眼瞼下垂の発現を減らすために、上眼瞼挙筋付近への投与は避けること。A 型ボツリヌス神経毒素が下斜筋に拡散することにより、複視が生じるおそれがある。内側下眼瞼部を避けて投与することにより、本副作用を減少させることができる。

A 型ボツリヌス神経毒素には抗コリン作用があるため、閉塞隅角緑内障の発現リスクがある患者には慎重に XEOMIN を投与すること。

眼瞼外反を招かぬよう下眼瞼への注射を避け、角膜上皮欠損に対しては積極的な治療を行うこと。この治療には、保護点眼剤、軟膏剤、ソフトバンデージコンタクトレンズ、または眼帯などによる閉眼が必要となる場合がある。

眼輪筋への XEOMIN 投与による瞬目減少は、特に脳神経障害（顔面神経）を有する患者において、角膜露出、持続性上皮欠損、及び角膜潰瘍を引き起こすおそれがある。眼部手術の既往がある患者では、注意深く角膜知覚検査を行うこと。

眼瞼軟組織では、斑状出血が生じやすい。投与部位を速やかに軽く圧迫することで、斑状出血のリスクを抑えることができる。

痙性斜頸
頸動脈、肺尖、食道などの傷つきやすい組織に近い部位に注射する場合には、慎重に注射すること。

無動または座位であった患者には、XEOMIN の注射後、徐々に活動を再開するように注意を促すこと。

痙性斜頸の管理を目的とした XEOMIN の投与では、軽度から重度の嚥下障害が生じるおそれがあるとともに、誤嚥及び呼吸困難のリスクを伴うことを患者に知らせること。医学的介入を必要とすることもある（例えば、経管栄養チューブの形で）（4.8 項も参照）。胸鎖乳突筋への投与量を 100 単位未満に抑えることにより、嚥下障害の発現頻度を軽減できる場合がある。頸部筋量の少ない患者または両側の胸鎖乳突筋に注射する必要のある患者ではリスクが高い。嚥下障害の発現は、神経毒素が食道筋組織に拡散した結果、XEOMIN の薬理学的効果が広がることに起因する。

上肢痙縮

頸動脈、肺尖、食道などの傷つきやすい組織に近い部位に注射する場合には、慎重に注射すること。

無動または座位であった患者には、XEOMIN の注射後、徐々に活動を再開するように、注意を促すこと。

XEOMIN は、従来の標準治療レジメンとの併用でしか限局性痙縮治療薬としての試験を実施していないため、このような標準治療レジメンの代替として用いることはしない。XEOMIN には、固定性拘縮を来している関節の可動域を改善する効果はないと思われる。

特に痙攣発作の素因のある患者で、痙攣発作あるいはその再発が報告されている。ボツリヌス毒素注入と痙攣発作との正確な関連は明らかになっていない。

慢性流涎症（成人／小児／青年）

薬剤性流涎症の場合（例えば、アリピプラゾール、クロザピン、ピリドスチグミン）、流涎症の治療のため XEOMIN を使用する前に、まず、これらの治療薬の変更、減量または中止を考慮すること。

薬剤性流涎症患者における XEOMIN の有効性及び安全性は検討されていない。

XEOMIN の投与に伴い「口内乾燥」が発現した場合には、投与量の減量を考慮すること。

治療開始時の歯科受診が推奨される。XEOMIN を用いた流涎症治療では、歯科医に対し注意喚起し、適切な予防処置を検討する必要がある。

4.5　その他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

薬物相互作用試験は実施されていない。

理論上は、ボツリヌス神経毒素の効果はアミノグリコシド系抗生物質または神経筋伝達を阻害するその他の医薬品（例えば、ツボクラリン系筋弛緩剤）によって増強すると考えられる。

このため、XEOMIN をアミノグリコシド系またはスペクチノマイシンと併用する場合には、特に注意が必要である。末梢筋弛緩剤は注意して使用し、必要に応じて弛緩剤の開始用量を減量するか、長時間作用型の薬剤よりも、ベクロニウム、アトラクリウムなどの中間作用型の薬剤を使用すること。

また、慢性流涎症の治療に用いる場合、唾液腺を含む頭頸部への照射及び／または抗コリン薬（アトロピン、グリコピロニウム、スコポラミンなど）の同時投与により、毒素の作用が増大するおそれがある。放射線療法中に XEOMIN による流涎症の治療は推奨されない。

4-アミノキノリン類は XEOMIN の効果を減弱させる可能性がある。

4.6　受胎能、妊娠及び授乳

妊婦

妊婦への A 型ボツリヌス神経毒素投与に関する十分なデータはない。動物における試験で生殖器毒性が認められている（5.3 項参照）。ヒトでのリスクの可能性についてはわかっていない。このため、XEOMIN が明らかに必要である場合及び潜在的な利益によりリスクが正当化される場合を除いては、妊婦に XEOMIN を使用しないこと。

授乳婦

A 型ボツリヌス神経毒素が乳汁中に移行するかどうかは不明である。このため、授乳婦に XEOMIN を使用しないこと。

受胎能

A 型ボツリヌス神経毒素の使用に関する臨床データはない。ウサギでは、雌雄の受胎能への有害作用は認められなかった（5.3 項参照）。

4.7　運転及び機械操作に対する影響

XEOMIN が運転能力及び機械操作能力に及ぼす影響は軽度または中等度である。無力症、筋力低下、浮動性めまい、視覚障害、または眼瞼下垂が生じた場合には、運転またはその他の危険性のある業務への従事を避けるよう患者に指導すること。

4.8　副作用

一般的に副作用は投与後 1 週間以内に認められ、一過性である。副作用は、有効成分、注射手技、またはその両方と関係している可能性がある。

適応症に関連のない副作用

投与関連の副作用

局所疼痛、炎症、錯感覚、感覚鈍麻、圧痛、腫脹、浮腫、紅斑、そう痒、限局性感染、血腫、投与に関連する可能性のある出血及び／または挫傷

針に関連する疼痛及び／または不安のために、一過性の症候性低血圧、悪心、耳鳴、及び失神などの血管迷走神経反応が生じる場合がある。

A 型ボツリヌス毒素のサブクラスの副作用

A 型ボツリヌス毒素に予想される薬理作用は局所の筋力低下である。

毒素の拡散

投与部位から離れた部位への毒素の拡散に関連する副作用により、極めてまれに A 型ボツリヌス毒素に一致する症状（過度の筋力低下、嚥下障害、及び誤嚥性肺炎。一部症例では致死的な転帰を伴う）が生じることが報告されている（4.4 項参照）。

過敏症反応

アナフィラキシー、血清病、蕁麻疹、軟組織浮腫、及び呼吸困難などの重篤及び／または即時型の過敏症反応がまれに報告されている。このような反応の一部は、従来の A 型ボツリヌス毒素複合体の単剤投与または同様の反応をもたらすことで知られるその他の製剤との併用後に報告されている。

臨床経験で認められた副作用

臨床経験に基づく個々の適応症に対する副作用の発現頻度に関するデータを以下に示す。頻度は次のように定義する：Very Common（≥1/10）、Common（≥1/100～<1/10）、Uncommon（≥1/1,000～<1/100）、Rare（≥1/10,000～<1/1,000）、Very Rare（<1/10,000）、Not known（利用可能なデータからは推定不能）。

眼瞼痙攣

器官別大分類	副作用	頻度
神経系障害	頭痛、顔面不全麻痺	Uncommon
眼障害	眼瞼下垂	Very common
	眼の乾燥、目のかすみ、視力障害	Common

	複視、流涙増加	Uncommon
胃腸障害	口内乾燥	Common
	嚥下障害	Uncommon
皮膚及び皮下組織障害	発疹	Uncommon
筋骨格系及び結合組織障害	筋力低下	Uncommon
全身障害及び投与局所様態	注射部位疼痛	Common
	疲労	Uncommon

片側顔面痙攣

片側顔面痙攣では、眼瞼痙攣と同様の副作用が予想される。

痙性斜頸

器官別大分類	副作用	頻度
感染症及び寄生虫症	上気道感染	Common
神経系障害	頭痛、失神寸前の状態、浮動性めまい	Common
	会話障害	Uncommon
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	発声障害、呼吸困難	Uncommon
胃腸障害	嚥下障害	Very common
	口内乾燥、悪心	Common
皮膚及び皮下組織障害	多汗症	Common
	発疹	Uncommon
筋骨格系及び結合組織障害	頸部痛、筋力低下、筋肉痛、筋攣縮、筋骨格硬直	Common
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位疼痛、無力症	Common

痙性斜頸の管理においては、重症度の異なる嚥下障害が生じるおそれがあり、医学的介入を要する誤嚥を伴う可能性がある。嚥下障害は投与後 2～3 週間持続することがあるが、1 名では 5 ヵ月間持続したと報告されている。

上肢痙縮

器官別大分類	副作用	頻度
神経系障害	頭痛、感覚鈍麻	Uncommon
胃腸障害	口内乾燥	Common
	嚥下障害、悪心	Uncommon
筋骨格系及び結合組織障害	筋力低下、四肢痛、筋肉痛	Uncommon
一般・全身障害及び投与部位の状態	無力症	Uncommon
	注射部位疼痛	Unknown

慢性流涎症（成人）

器官別大分類	副作用	頻度

神経系障害	錯感覚	Common
	会話障害	Uncommon
胃腸障害	口内乾燥、嚥下障害	Common
	唾液変性（肥厚）、味覚不全	Uncommon

重度の持続的な口内乾燥（110 日を超える）の症例が報告されており、歯肉炎、嚥下障害及び齲歯としてさらなる合併症を引き起こす可能性がある。

慢性流涎症（小児／青年）)

器官別大分類	副作用	頻度
胃腸障害	嚥下障害	Uncommon
	唾液変性（濃厚）、口内乾燥、口腔内痛、齲歯	Not known

市販後経験

製造販売後、適応症に関係のない副作用（頻度不明）として、以下のものが報告されている:

器官別大分類	副作用
免疫系障害	腫脹、浮腫（注射部位から離れていることもある）、紅斑、そう痒症、発疹（限局性及び全身性）、息切れなどの過敏症反応
筋骨格系及び結合組織障害	筋萎縮
一般・全身障害及び投与部位の状態	インフルエンザ様症状

副作用の疑いの報告

本剤の製造販売承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。それにより薬剤のベネフィット／リスクバランスを継続的にモニタリングすることが可能となる。医療従事者は、別添 V に記載された各国の報告システムを介して副作用の疑いを報告することが求められる。

4.9　過量投与

毒素の影響の局所的及び遠隔的な拡散に関連するリスクに関する情報については、4.4 項を参照のこと。

過量投与の症状

A 型ボツリヌス神経毒素を増量すると、投与部位から離れた部位で、様々な症状を伴う顕著な神経筋麻痺が生じることがある。症状には、全身の筋力低下、眼瞼下垂、複視、呼吸障害、会話障害、呼吸筋の麻痺、または誤嚥性肺炎に至るおそれのある嚥下障害などがある。

過量投与時の措置方法

過量投与が生じた場合には、過度な筋力低下または筋麻痺の症状を医学的に観察すること。対症療法を要することがある。呼吸筋の麻痺が生じた場合には、呼吸補助を要する場合がある。

5. 薬効薬理

5.1. 薬力学的特性

薬物療法領域：その他の筋弛緩剤、末梢作用薬、
ATC コード：M03AX01

A 型ボツリヌス神経毒素は、アセチルコリンの放出を阻害することにより、神経筋接合部でのコリン作動性伝達を遮断する。その結果、神経筋接合部の神経終末は神経インパルスに応答しなくなり、運動終板における神経伝達物質の分泌が阻害される（化学的除神経)。神経終末が新たに出芽し、運動終板と再接続すると、インパルス伝達の回復が確立される。

作用機序
A 型ボツリヌス神経毒素がコリン作動性神経終末に作用を及ぼす作用機序は、以下の 4 つのステップにより説明することができる：

・ 結合：A 型ボツリヌス神経毒素の重鎖は、コリン作動性神経終末にのみ存在する受容体に極めて高い選択性及び親和性で結合する。
・ 内在化：神経終末の膜が収縮し、毒素を神経終末に吸収する（エンドサイトーシス)。
・ 転位：神経毒素の重鎖のアミノ末端部分が小胞膜に孔を形成し、ジスルフィド結合が開裂して神経毒素の軽鎖が孔から細胞質ゾルに流出する。
・ 作用：軽鎖が放出されると、軽鎖はアセチルコリンの放出に不可欠な標的タンパク質（SNAP 25）を特異的に開裂する。

筋肉内注射後、神経終末の出芽及び運動終板との再接続に伴い、通常 3～4 ヵ月以内に神経終末の機能／インパルス伝達が元の状態に戻る。

臨床成績の結果
A 型ボツリヌス毒素を含有する対照薬であるボトックス（onabotulinumtoxinA、900 kD）と比較したときの XEOMIN の治療学的同等性を、2 件の比較単回投与第 III 相試験で明らかにした。このうち 1 件は眼瞼痙攣患者（試験 MRZ 60201-0003、n=300）を対象とするものであり、もう 1 件は痙性斜頸患者（試験 MRZ 60201-0013、n=463）を対象とするものであった。試験結果からは、投与量換算比 1:1 を用いたとき、眼瞼痙攣または痙性斜頸を有する患者における XEOMIN 及び本対照薬の有効性及び安全性プロファイルは同等であることも示唆された（4.2 項参照)。

眼瞼痙攣

眼瞼痙攣を有する合計 109 名の患者を対象に、第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験で XEOMIN を検討した。患者は良性本態性眼瞼痙攣の臨床診断を受けており、ベースライン時点での Jankovic Rating Scale（JRS）重症度サブスコアは 2 以上で、以前の Botox（onabotulinumtoxinA）投与に対しては安定して良好な治療効果が得られていた。

患者を XEOMIN 単回投与群（n=75）またはプラセボ群（n=34）に 2:1 の割合で無作為に割り付け、試験参加前に実施した直近 2 回の Botox 投与セッションと同程度（+/- 10 %）の用量を投与した。本試験で認められる最高用量は片眼あたり 50 単位であり、XEOMIN の平均用量は片眼あたり 32 単位であった。

有効性の主要評価項目は、intent-to-treat（ITT）集団におけるベースラインから投与後 6 週までの JRS 重症度サブスコアの変化量とし、欠損値は患者の直近の値で補完した（last observation carried forward）。ベースラインから投与後 6 週までの JRS 重症度サブスコアの変化量について、ITT 集団における XEOMIN 群とプラセボ群の差は-1.0 ポイント（95 % CI:-1.4～-0.5）であり、統計学的に有意であった（p<0.001）。

新たに投与が必要な場合には、患者は延長期間で継続することが可能であった。患者は最短で 6 週間以上の投与間隔を空け、最大 5 回の XEOMIN 投与を受けた（試験の合計期間は 48～69 週間であり、最小用量は片眼あたり 50 単位であった）。試験全体を通じて、NT 201 の投与を受けた被験者の投与間隔の中央値は、10.14（最初の投与間隔）～12.00 週間（2～5 回目の投与間隔）であった。

非盲検延長期間を設けた別の二重盲検プラセボ対照第 III 相臨床試験では、良性本態性眼瞼痙攣と臨床診断され、ベースラインの Jankovic Rating Scale（JRS）重症度サブスコアが 2 以上で、ボツリヌス毒素治療未治療の患者、すなわち XEOMIN 投与前に 12 ヵ月以上眼瞼痙攣のボツリヌス毒素治療を受けていない患者の合計 61 名を対象に、XEOMIN の有効性が検討された。主要期間（6～20 週間）に、XEOMIN を 12.5 単位/眼（n=22）、25 単位/眼（n=19）またはプラセボ（n=20）の用量でそれぞれ単回投与する群に患者を無作為に割り付けた。新たな投与を必要とする患者は延長期間を続けることができ、XEOMIN をさらに 1 回注射した。

主要期間において、投与間隔の中央値は、プラセボ群で 6 週間、片眼あたり 12.5 単位で治療した群で 11 週間、片眼あたり 25 単位で治療した群で 20 週間であった。ベースラインから投与後 6 週までの JRS 重症度サブスコアの変化量の ANCOVA LS mean（共分散分析最小二乗平均（95% CI））は、片眼あたり XEOMIN を 25 単位投与した群ではプラセボ群と比較して-1.2（-1.9、-0.6）であり、統計学的に有意であったが、片眼あたり XEOMIN を 12.5 単位投与した群では-0.5（-1.1、0.2）であり、統計学的に有意ではなかった。

延長期間中、患者は XEOMIN（n=39）を片眼あたり平均 25 単位（範囲: 15～30 単位）に近い用量で注射され、治療間隔の中央値は 19.9 週間であった。

痙性斜頸

痙性斜頸を有する合計 233 名の患者を対象に、第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験で XEOMIN を検討した。患者は主に回旋性痙性斜頸の臨床診断を受けており、ベースライン時点でのトロント西部痙攣性捻転評価尺度（Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale；TWSTRS）合計スコアは 20 以上であった。患者は XEOMIN 240 単位（n=81）、XEOMIN 120 単位（n=78）、またはプラセボ（n=74）単回投与群に 1:1:1 の割合で無作為に割り付けた。投与回数及び投与部位は治験責任医師が決定した。

有効性の主要評価項目は、intent-to-treat（ITT）集団におけるベースラインから投与後 4 週までの TWSTRS 合計スコアの LS mean（最小二乗平均）の変化量とし、欠損値は患者のベースライン値で補完した（統計学的フルモデル）。ベースラインから投与後 4 週までの TWSTRS 合計スコアの変化量は、プラセボ群の変化量に比べ、NT 201 群で有意に大きかった（全統計モデルを通じて p<0.001）。このような差は、臨床的に意味のあるものでもあった（例：統計学的フルモデルにおいて、240 単位群対プラセボ群では-9.0 ポイント、120 単位群対プラセボ群では-7.5 ポイント）。

新たに投与が必要な場合には、患者は延長期間で継続することが可能であった。患者には最短 6 週間以上の投与間隔を空け、XEOMIN 120 単位または 240 単位を最大 5 回投与した（試験の合計期間は 48～69 週間）。患者の再投与の要望に基づくと、本試験における XEOMIN 治療後の奏効期間の中央値（二重盲検期間及び非盲検延長期間）は 12 週間（四分位範囲：9～15 週間）であった。投与期間の大部分（96.3%）において投与間隔は 6～22 週間であり、個々のケースでは最長 28 週間であった。

上肢痙縮（成人）

脳卒中後の上肢痙縮を有する患者を対象に実施したピボタル試験（二重盲検プラセボ対照多施設共同試験）では、148 名の患者を XEOMIN（n=73）またはプラセボ（n=75）群に無作為に割り付けた。臨床試験における最大 6 回の反復投与後の累積投与量は、最大 89 週間の投与期間で平均 1333 単位（最大 2395 単位）であった。

有効性の主要評価項目（投与後 4 週時点の手関節屈筋の Ashworth Scale スコアの奏効率。奏効は 5 ポイントの Ashworth Scale スコアで 1 ポイント以上の改善と定義した）について、XEOMIN を投与した患者（奏効率：68.5％）の方が、プラセボを投与した患者（奏効率：37.3％、95％CI：1.90～8.30、p<0.001、ITT 集団）よりも 3.97 倍高かった。

この固定用量試験は女性と男性とを区別するように設計されてはいなかったが、事後解析における奏効率は男性患者（55.6％）よりも女性患者（89.3％）で高く、この差は女性についてのみ統計学的に有意であった。ただし、男性患者では、プラセボ群との比較における XEOMIN 群の Ashworth Scale による 4 週間後の奏効率が、全筋肉群で継続的に高かった。患者の再投与の要望に基づき、本ピボタル試験とそれに続く非盲検延長期間における奏功期間の中央値は 14 週間（四分位範囲：13～17 週間）であり、投与期間の大部分 (95.9%) において投与間隔は 12～28 週間であった。

145 名の患者が参加し、最大 5 回の投与サイクルを実施したピボタル試験（本試験期間中は柔軟な投与が可能であった）では、非盲検延長期間の奏功率が男性と女性で同程度であった。また、病因の異なる上肢痙縮を有する 192 名の患者を対象に、2 種類の異なる希釈度で XEOMIN の有効性及び安全性を評価した評価者盲検試験（EudraCT 番号：2006-003036-30）でも、男性と女性の奏功率は同程度であった。

別の二重盲検プラセボ対照第 III 相臨床試験には、上肢痙縮を有する治療経験のない患者（脳卒中後 3 ヵ月以上経過）計 317 名が参加した。主要評価期間（MP）に、規定の主要標的臨床パターン（肘の屈曲、手首の屈曲、または手の握りのパターンから選択）及びその他の患部筋群（n=210）に XEOMIN の固定合計用量（400 単位）を筋肉内投与した。投与後 4 週における有効性の主要評価項目及び共通主要評価項目の検証的解析では、Ashworth スコアのレスポンダー率、または Ashworth スコア及び治療による変化の治験責任医師による印象評価のベースラインからの変化量に統計学的に有意な改善が認められた。

296 名の患者が主要期間を完了し、最初の非盲検延長（OLEX）期間に参加した。延長期間中、患者は最大 3 回の投与を受けた。OLEX 期間の 1 サイクルは、1 回の治療セッション（XEOMIN 総投与量 400 単位、全患部筋に柔軟に分割投与）とその後 12 週間の観察期間で構成された。全試験期間は 48 週間であった。

上肢及び下肢の複合痙縮の臨床的治療ニーズを有する患者 155 名が参加した非盲検第 III 相試験において、肩の筋肉の治療を検討した。治験プロトコルでは、上肢への最大 600 単位の XEOMIN 投与が認められていた。

本試験では、Ashworth Scale 及びその他の有効性評価項目の評価により、XEOMIN の増量と患者の状態改善との間に正の相関が認められたが、患者の安全性及び XEOMIN の忍容性が損なわれることはなかった。

脳性麻痺による下肢及び上肢の痙縮（小児／青年）

下肢の評価

二重盲検並行群間用量反応第 III 相臨床試験では、脳性麻痺による片側または両側の下肢痙縮のある小児及び青年（2～17 歳）311 名が登録された。選択された 2 つの下肢臨床パターン (尖足、膝屈曲、大腿内転) の治療のために、3 つの治療グループ（それぞれ体重 1 kg あたり 4 単位／最大 100 単位、12 単位／最大 300 単位、または 16 単位／最大 400 単位）で XEOMIN を投与した。

本試験では、低用量群を対照群とする予定だったが、高用量群と低用量群の比較において、主要有効性評価項目及び主要併用有効性評価項目のいずれに関しても、統計学的に有意な差を認めなかった。投与後 4 週の足底屈筋の Ashworth Scale のベースラインからの LS 平均値の変化（SE、95%CI）は、高用量で-0.70（0.061、95%CI：-0.82、-0.58）、低用量で-0.66（0.084、95%CI：-0.82、-0.50）で、p 値は 0.650 であった。筋緊張の改善は、機能や医師による全般的印象度の変化には反映されなかった。小児及び青年の下肢痙縮治療に対する XEOMIN の適切な用法・用量は定めら

れない。XEOMIN の 4 回の投与サイクルにわたる二重盲検治療期間及び非盲検長期治療期間において、未知の有害事象は観察されなかった。

上肢の評価

2 回目の二重盲検並行群間用量反応第 III 相試験では、脳性麻痺による上肢痙縮のみ、または上肢と下肢の複合痙縮を患う小児及び青年 (2～17 歳) 合計 350 名に XEOMIN が投与された。上肢（屈曲肘、屈曲手首、握り拳、回内前腕、親指掌内）または上肢と下肢の複合痙縮（尖足、屈曲膝、内転大腿）の治療では、主要期間に 1 回の投与サイクルで 3 つの治療グループ（2～5 単位/kg 体重／最大 50～125 単位、6～15 単位/kg 体重／最大 150～375 単位、8～20 単位/kg 体重／最大 200～500 単位）に XEOMIN を投与した。非盲検延長期間において、3 回の投与期間で最高用量を継続した。

投与後 4 週の肘屈筋または手首屈筋の Ashworth Scale のベースラインからの変化において、低用量群と高用量群で統計学的に有意な差が見られた（-0.22 [95% CI -0.4;-0.04]、 p=0.017）。筋緊張の改善は、機能や医師による全般的印象度の変化には反映されなかった。したがって、本試験からは、小児患者の上肢痙縮治療に対する XEOMIN の適切な用法・用量を定められない。

XEOMIN による上肢及び下肢の痙縮治療では、最大 4 回の投与期間（各 14±2 週間）まで、未知の安全性の懸念は報告されなかった。

慢性流涎症（成人）

ピボタル二重盲検プラセボ対照第 III 相臨床試験には、パーキンソン病、非定型パーキンソニズム、脳卒中または外傷性脳損傷に起因する流涎症に罹患して 3 ヵ月以上経過した患者合計 184 名の被験者が登録された。主要期間（MP）中に、XEOMIN（100 単位、75 単位）またはプラセボを、それぞれ耳下腺及び顎下唾液腺に 3:2 の固定用量で腺内投与した。

		uSFR (g/min)		GICS (score points)	
治療群	時点	n obs	LS mean (SE)	n obs	LS mean (SE)
プラセボ	4 週時	36	-0.04 (0.033)	36	0.67 (0.186)
100 units	4 週時	73	-0.13 (0.026)	74	1.25 (0.144)
100 units	8 週時	73	-0.13 (0.026)	74	1.30 (0.148)
100 units	12 週時	73	-0.12 (0.026)	74	1.21 (0.152)
100 units	16 週時	73	-0.11 (0.027)	74	0.93 (0.152)
uSFR: 安静時唾液量; GICS: 患者の全般的印象度の変化 *n obs:Number observataion、LS:ベースラインとの差の平均値、SE:標準誤差*					

投与後 4 週には、全般的印象度（GICS：co-primary endpoint）の 1 点以上の改善割合が XEOMIN 100 単位群では 73%、プラセボ群では 44%であった。Co-primary efficacy variables である投与後 4 週の安静時唾液量（uSFR）及び GICS において、プラセボ群と比較して 100 単位群では統計学的に有意な改善が認められた。投与後 8 週及び 12 週で改善が認められ、その改善は MP の最終観察

時点である 16 週まで維持された。4 週時の解析では、超音波ガイド下法の方が解剖学的ランドマーク法よりも優れた結果が示された（uSFR p 値 0.019 vs 0.099、GICS 0.003 vs 0.171）。

投与された 173 名が MP を完了し、延長期間（EP）に移行した。EP は 3 つの二重盲検サイクルで構成された。1 つの治療セッションは XEOMIN 総投与量 100 単位または 75 単位（MP と同用量）であり、その後 16 週間の観察期間とした。151 名が EP を完了した。EP の結果は、MP の結果が支持され、XEOMIN 100 単位群の有効性の持続が認められた。

慢性流涎症（小児／青年）

二重盲検プラセボ対照第 III 相臨床試験では、神経疾患及び/または知的障害を伴う慢性流涎症であり、体重 12 kg 以上の小児及び青年 (2～17 歳) 計 255 名が治療された。主要評価（MP）期間中、6～17 歳の患者 220 名に対し、体重に応じて最大 75 U の XEOMIN またはプラセボが投与された。耳下腺と顎下腺内にそれぞれ 3 : 2 の規定された用量比で、超音波誘導下で腺内に投与された。

		uSFR (g/min)		**GICS (score points)**	
治療群	時点	**n obs**	**LS mean (SE)**	**n obs**	**LS mean (SE)**
プラセボ	4 週時	72	-0.07 (0.015)	72	0.63 (0.104)
XEOMIN（体重に応じて）	4 週時	148	-0.14 (0.012)	148	0.91 (0.075)
	8 週時	146	-0.16 (0.012)	146	0.94 (0.068)
	12 週時	147	-0.16 (0.013)	147	0.87 (0.073)
	16 週時	145	-0.15 (0.013)	146	0.77 (0.070)
uSFR: 安静時唾液量; GICS: 患者の全般的印象度の変化 *n obs:Number observataion、LS:ベースラインとの差の平均値、SE:標準誤差*					

Co-primary efficacy variables（投与後 4 週の uSFR 及び GICS）の解析では、プラセボと比較して XEOMIN 群で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が示された。両有効性評価項目について、主要評価期間終了時である投与後 16 週まで統計学的に有意な差が観察された。

2～5 歳の小児合計 35 名は、それぞれの体重に応じて XEOMIN が投与された。対照群としてプラセボ群は使用されなかったが、6～17 歳の XEOMIN 群と同様の有効性評価項目の改善が認められた。

247 名の患者が、その後の非盲検延長期間 (OLEX) の 1 回目の投与期間に参加した。

OLEX は 3 回の追加投与期間で構成され、各投与期間は 1 回の投与とそれに続く 16 週間の観察期間で構成された。すべての患者が、主要期間と同じ投与計画と投与量比で XEOMIN が投与された。合計 222 名の患者が OLEX を完了した。OLEX の結果は、主要期間に認められた有効性の持続を支持した。新たな、または未知の安全上の懸念は確認されなかった。

小児患者

欧州医薬品庁は、XEOMIN による試験結果の提出義務を免除している:

･ジストニアの治療における小児集団の全て

･筋痙縮及び慢性流涎症の治療における 0～24 ヵ月の乳幼児

小児への使用に関する情報については 4.2 項を参照のこと。

5.2. 薬物動態学的特性

有効成分の一般的特性

投与される有効成分の量が極めて少なく（1 回の投与につき数ピコグラム)、コリン作動性神経終末に速やか、かつ不可逆的に結合するため、A 型ボツリヌス神経毒素では従来型の動態試験及び分布試験を実施することはできない。

天然 A 型ボツリヌス毒素は高分子複合体であり、神経毒（150 kD）の他にも、赤血球凝集素や非赤血球凝集素のような非毒性のタンパク質を含有している。A 型ボツリヌス毒素複合体を含有する従来の製剤とは異なり、XEOMIN は複合タンパク質を含まず異種タンパク質の含有量が少ないため、純粋な（150 kD）神経毒素を含有する。投与される異種タンパク質の成分が、続発性不奏効の一因であると考えられている。

A 型ボツリヌス神経毒素は、筋肉内投与後に逆行性軸索輸送を受けることが明らかにされている。しかし、治療有効量では活性 A 型ボツリヌス神経毒素の中枢神経系への逆行性経シナプス経路は発見されていない。

受容体に結合した A 型ボツリヌス神経毒素は、標的（SNAP 25）到達前に神経終末に取り込まれ、その後細胞内で分解される。シナプス前コリン作動性神経終末受容体に結合していない遊離 A 型ボツリヌス神経毒素分子は、貪食されるか飲作用を受け、他の遊離タンパク質と同様に分解される。

患者における有効成分の分布

上述の理由により、ヒトを対象とした薬物動態試験は XEOMIN では実施していない。

5.3　前臨床安全性データ

心血管系及び腸の安全性薬理に関する従来型の試験によると、非臨床データではヒトに対する特段の有害性は認められなかった。

動物を対象としたXEOMINの全身毒性に関する反復投与毒性試験の知見は、主にその薬力学的作用（すなわち投与筋の緊張減退、不全麻痺、及び萎縮）に関するものであった。

同様に、注射部位の顎下唾液腺重量は、すべての用量群で減少し、ラットに8週間隔でXEOMINを4回反復注射した後、最高用量の40単位/kgで唾液腺腺房萎縮がみられた。

局所不耐性のエビデンスは認められなかった。XEOMINを用いた生殖器毒性試験では、雌雄ウサギの受胎能に有害な作用は認められず、ラット及び／またはウサギの胚・胎児発生ならびに出生前及び出生後の発達への直接的な作用も認められなかった。ただし、胎児毒性試験において、母体が体重低下を示す用量のXEOMINを毎日、毎週、または隔週で投与したところ、ウサギでは流産数が増加し、ラットでは胎児の体重がわずかに減少した。以上の試験では、器官形成期の（不明な）感受期に母動物が持続的に全身曝露することが、催奇形作用を誘発するための前提条件であるとは必ずしも考えられない。

ラットを用いた離乳後幼若動物毒性試験では、試験した最高用量（30単位/kg/投与）で精巣胚上皮の萎縮及び精子減少が認められたが、雄の生殖能に影響は認められなかった。雌雄を14週齢で交配したとき、高用量群の雄で交尾確率が低下した。これは、四肢の脱力または重度の低体重によると考えられた、平均黄体数への影響は認められず、着床前損失率は10単位/kg/投与群以上で増加した。この所見が男性または女性を介する影響であるかどうかは、決定的に明らかにすることはできなかった。

したがって、高い臨床用量では、臨床治療に関する安全域は概して低かった。

XEOMINでは遺伝毒性試験及び発癌性試験は実施していない。

6.　製剤に関する詳細

6.1　　添加物一覧

ヒトアルブミン
ショ糖

6.2　　配合禁忌

本医薬品は、6.6項に記載した医薬品以外の医薬品と混合してはならない。

6.3　有効期間

XEOMIN　50 単位　注射液用粉末：3 年間
XEOMIN　100 単位　注射液用粉末：4 年間
XEOMIN　200 単位　注射液用粉末：3 年間

調製後の溶液
使用中の化学的及び物理的安定性は、2 ℃～8 ℃ で 24 時間まで確認されている。

微生物学的観点から、本剤は直ちに使用すること。直ちに使用しない場合、使用するまでの保存期間及び保存条件に対する責任は使用者にあり、管理・バリデートされた無菌条件下で調製した場合を除き、その保存期間及び保存条件は、通常遮光して 2 ℃～8 ℃ で 24 時間以内である。

6.4　保存に関する特別な注意

25 ℃ 以下で保管すること。

調製後の製剤の保存条件については、6.3 項を参照すること。

6.5　容器の性質及び含量

栓（ブロモブチルゴム）及びタンパープルーフシール（アルミニウム）付きバイアル（I 型ガラス）。

XEOMIN　50 単位　注射液用粉末：1 パック 1、2、3、または 6 バイアル入り、1 バイアルあたり 50 単位含有
XEOMIN　100 単位　注射液用粉末：1 パック 1、2、3、4、または 6 バイアル入り、1 バイアルあたり 100 単位含有
XEOMIN　200 単位　注射液用粉末：1 パック 1、2、3、4、または 6 バイアル入り、1 バイアルあたり 200 単位含有

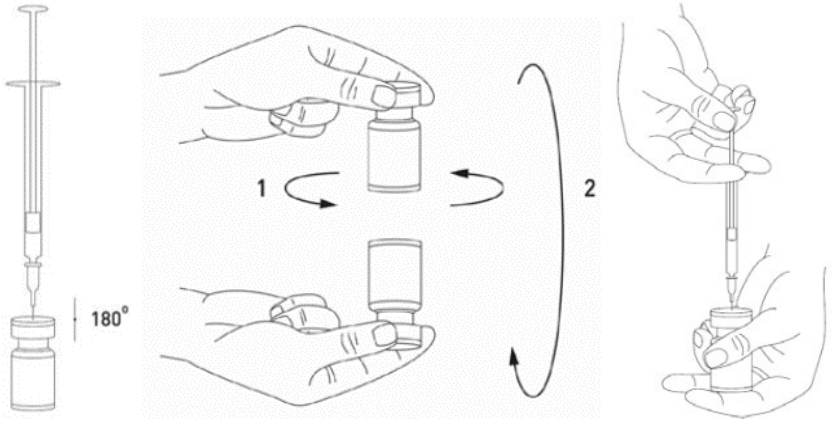
全包装単位が市販されているわけではない。

6.6　廃棄及びその他取り扱い上の注意

調製

XEOMIN は使用前に 9 mg/ml（0.9 %）塩化ナトリウム注射液で溶解する。特に無菌を重視し、優れた実践基準に従って溶解及び希釈を行うこと。

バイアル内容物の溶解と注射器の準備の際には、プラスチック製の裏地のついた紙タオルの上で行い、液体がこぼれた場合にはその上に落ちるようにしておくのが適切である。注射器に適正な量の塩化ナトリウム溶液（希釈表を参照）を採る。調製には 20～27 ゲージの短いベベル針を推奨する。針をゴム栓に垂直に刺し、泡立たないよう静かに溶解液をバイアルに注入する。溶解液がバイアルに吸い込まれない場合、当該バイアルは廃棄すること。バイアルから注射器を外し、バイアルを慎重に回転及び倒立／上下反転させて、XEOMIN と溶解液を混和する。激しく撹拌しないこと。必要に応じて、調製に使用した針をバイアルに残しておき、注射に適した新しい無菌注射器に必要量を採る。



調製後の XEOMIN は、無色透明な液である。

調製後の溶液に変色や浮遊物がみられる場合には、XEOMIN を使用しないこと。

選択した症状に対する溶解液の量を間違わないよう注意し、偶発的過量投与を避けること。XEOMIN 含有量の異なる複数のバイアルを 1 回の投与で使用する場合は、0.1 mL あたり用量の調製時に溶解液の量を間違わないよう注意すること。溶解液の量は、XEOMIN 50 単位、XEOMIN 100 単位、XEOMIN 200 単位で異なる。各注射器にはそれに応じてラベルを貼っておくこと。

XEOMIN 50 単位、100 単位、及び 200 単位の溶解液の量を以下の表に示す。

薬液の用量 （単位/0.1 mL）	添加する希釈液 （9 mg/mL［0.9%］塩化ナトリウム注射液）		
	50 単位バイアル	100 単位バイアル	200 単位バイアル
20 単位	0.25 ml	0.5 ml	1 ml

10 単位	0.5 ml	1 ml	2 ml
8 単位	0.625 ml	1.25 ml	2.5 ml
5 単位	1 ml	2 ml	4 ml
4 単位	1.25 ml	2.5 ml	5 ml
2.5 単位	2 ml	4 ml	非該当
2 単位	2.5 ml	5 ml	非該当
1.25 単位	4 ml	非該当	非該当

24 時間以上保管した注射液及び注射残液は廃棄すること。

使用済みのバイアル、注射器、資材の安全な廃棄方法

未使用バイアルもしくはバイアル及び／または注射器内に残った残液は加熱滅菌すること。また、XEOMIN の残液は以下のいずれかの溶液を加えて失活させることができる：70%エタノール、50%イソプロパノール、0.1%SDS（陰イオン洗剤）、希釈した水酸化ナトリウム溶液（0.1 N NaOH）、または希釈した次亜塩素酸ナトリウム溶液（0.1 % NaOCl 以上）。

失活後、使用済みのバイアル、注射器、及び資材は、中身を出さずに適切な容器に入れ、地域の規制に従って廃棄すること。

A 型ボツリヌス毒素取扱い中の事故発生時の対応

- 本剤が漏出した場合はすべて拭き取る。粉末の場合には上述のいずれかの溶液をしみ込ませた吸収性素材で拭き取り、溶解後の場合は乾いた吸収性素材で拭き取る。
- 本剤で汚染された表面は、上述のいずれかの溶液をしみ込ませた吸収性素材で拭いてから乾かす。
- バイアルが壊れた場合は、皮膚を切らないようガラスの破片を注意深く集め、上述のように本剤を拭き取る。
- 本剤が皮膚に付着した場合は、大量の水で付着部位を十分に洗い流す。
- 本剤が眼に入った場合は、大量の水または洗眼剤で十分に洗い流す。
- 本剤が創傷、切り傷、または刺し傷に付着した場合は、大量の水で十分に洗い流してから、使用した毒素の量に応じて適切な医療処置を受ける。

これらの使用上の注意、取扱い上の注意、廃棄上の注意は厳守すること。

7.　市販承認取得者

8.　市販承認番号

9.　初回承認日／承認更新日

10. 本製品概要の改訂日

ラベリング

製品包装に表示する項目

XEOMIN 50 単位または 100 単位または 200 単位　外箱

1. 医薬品名

XEOMIN　50 単位　注射液用粉末
XEOMIN　100 単位　注射液用粉末
XEOMIN　200 単位　注射液用粉末
複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス神経毒素（150 kD）

2. 有効成分の表示

1 バイアル中に複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス神経毒素（150 kD）50 単位を含有する。
1 バイアル中に複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス神経毒素（150 kD）100 単位を含有する。
1 バイアル中に複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス神経毒素（150 kD）200 単位を含有する。

3. 添加物一覧

ヒトアルブミン、ショ糖

4. 剤型及び包装単位

注射液用粉末
1 バイアル
2 バイアル
3 バイアル
4 バイアル*（XEOMIN 100 または 200 単位のみ）*
6 バイアル
その他、サンプルパック「Sample not for sale」
その他、病院向けパック「Clinical pack」

その他、マルチパック「Multipack」

5.　投与方法及び投与経路

筋肉内投与、腺内投与
使用前に添付文書を確認すること。

6.　特別な警告：小児の目につかず手の届かない場所に保管

小児の目につかず手の届かないところに保管すること。

7.　その他の特別な警告（必要な場合）

8.　使用期限

EXP：

9.　特別な保管条件

25 ℃ 以下で保管すること。

10. 未使用製品または使用済製品の廃棄に関する特別な注意事項（該当する場合）

廃棄：添付文書を読むこと。

11. 製造販売業者の名称及び所在地

［各国で記入のこと］

12. 市販承認番号

［各国で記入のこと］

13. ロット番号

ロット：

14. 一般供給区分

15. 使用方法

16. 点字情報

点字を含めないことの正当性が認められている

17. 固有識別子－2 次元バーコード

固有識別子を含む 2D バーコードを印字。

18. 固有識別子－人間可読データ

PC:

SN:

NN:

内部包装に表示する項目
XEOMIN 50 単位または 100 単位または 200 単位
カルトン（1 バイアルを 1 パックとして 2、3、4、6 パックに収めたもの）

1.　医薬品名

XEOMIN 50 単位 注射液用粉末
XEOMIN 100 単位 注射液用粉末
XEOMIN 200 単位 注射液用粉末
複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス神経毒素(150 kD)

2.　有効成分の表示(S)

1 バイアル中に複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス神経毒素(150 kD)50 単位を含有する。
1 バイアル中に複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス神経毒素(150 kD)100 単位を含有する。
1 バイアル中に複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス神経毒素(150 kD)200 単位を含有する。

3.　添加剤一覧

ヒトアルブミン、ショ糖

4.　剤形及び包装単位

注射液用粉末
1 バイアル

マルチパックに含まれるシングルパックについて、マルチパックの Component は個別に販売することはできない

5.　投与方法及び投与経路(S)

筋肉内投与及び腺内投与
使用前に添付文書を確認すること。

6.　特別な警告：小児の目につかず手の届かない場所に保管

小児の目につかず手の届かないところに保管すること。

7.　その他の特別な警告（必要な場合）

8.　使用期限

EXP:

9.　特別な保管条件

25℃以下で保管すること。。

10.　使用製品または使用済製品の廃棄に関する特別な注意事項（該当する場合）

廃棄：添付文書を読むこと。

11.　製造販売業者の名称及び所在地

[各国で記入のこと]

12.　製造販売承認番号

[各国で記入のこと]

13. ロット番号

ロット:

14. 一般供給区分

15. 使用上の注意

16. 点字情報

点字を含まないことの妥当性は認められている

17. 固有識別子 – 2 次元バーコード

18. 固有識別子 -読み取り可能データ

小型直接包装単位に最低限表示する項目

XEOMIN 50 単位または 100 単位または 200 単位バイアルラベル

1.　医薬品の名称及び投与経路

XEOMIN　50 単位　注射用粉末
XEOMIN　100 単位　注射用粉末
XEOMIN　200 単位　注射用粉末
複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス神経毒素（150 kD）
筋肉内投与及び腺内投与

2.　投与方法

使用前に添付文書を読むこと。

3.　使用期限

EXP：

4.　ロット番号

ロット：

5.　重量、容量、または単位あたりの含有量

50 単位
100 単位
200 単位

6.　その他

添付文書

添付文書：患者向け情報

XEOMIN　50 単位　注射液用粉末
XEOMIN　100 単位　注射液用粉末
XEOMIN　200 単位　注射液用粉末

複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス神経毒素（150 kD）

この添付文書には、あなたにとって重要な情報が記載されています。この薬剤の使用前に、添付文書全体をよくお読みください。

·この文書は保管し、必要に応じて読み返してください。
·分からないことがある場合には、主治医、薬剤師、または看護師にお尋ねください。
·副作用が生じた場合には、主治医、薬剤師、または看護師に相談してください。この添付文書に記載されていない副作用についても同様です。4 項を参照してください。

本文書の内容：

1. XEOMIN の概要と使用目的
2. 使用前の注意
3. XEOMIN の使用方法
4. 起こりうる副作用
5. XEOMIN の保管方法
6. 包装内容とその他の情報

1. XEOMIN の概要と使用目的

XEOMIN は活性物質 A 型ボツリヌス神経毒素を含み、投与部位で筋肉を弛緩させる、または唾液分泌を抑える薬です。

成人で以下の症状の治療に使用します。
·まぶたのけいれん（眼瞼痙攣）及び片側顔面痙攣
·斜頸（痙性斜頸）
·筋肉の緊張亢進／制御できない肩、腕、または手の筋硬直（上肢痙縮）
·神経疾患による慢性流涎症（唾液分泌過多症）

XEOMIN は、以下の対症療法に 2～17 歳、かつ体重 12kg 以上の小児及び青年で以下の治療に使用します。

- 神経系疾患/神経発達障害による慢性流涎症

2. 使用前の注意

以下に当てはまる場合には、XEOMIN を使用しないでください

·A 型ボツリヌス神経毒素または本剤のその他の成分（6 項に記載）に対するアレルギーがある場合
·全身性の筋肉活動障害（例えば、重症筋無力症、ランバート･イートン症候群）がある場合
·投与予定部位に感染症または炎症がある場合

警告及び使用上の注意

A 型ボツリヌス神経毒素の誤った部位への投与により、隣接する筋肉群が一時的に麻痺する副作用が生じるおそれがあります。投与部位から離れた部位への毒素の拡散に関連すると考えられる副作用により、A 型ボツリヌス毒素に一致する症状（過度の筋力低下、嚥下障害、または気道への食物または飲み物の誤嚥）が生じることがきわめてまれに報告されています。推奨用量を投与した患者で、過剰な筋力低下が生じることがあります。

投与量が多すぎたり、あまりに頻繁に投与したりすると、抗体産生のリスクが高まるおそれがあります。抗体が産生されると、A 型ボツリヌス毒素の使用理由に関わらず、治療に失敗することがあります。

以下に当てはまる場合には、主治医または薬剤師に相談してください。
·何らかの種類の出血性疾患がある
·血を固まりにくくする薬剤（クマリン、ヘパリン、アセチルサリチル酸、クロピドグレルなど）を使用している
·注射を受ける筋肉に、顕著な筋力低下または筋肉量の減少がある
·全身の筋力低下に至る可能性がある筋萎縮性側索硬化症（ALS）に罹患している
·神経と骨格筋との相互作用を妨げる何らかの病気にかかっている（末梢神経筋機能障害）
·嚥下障害がある、または嚥下障害になったことがある
·痙攣発作がある、または痙攣発作を起こしたことがある
·これまでに A 型ボツリヌス毒素の注射で何らかの問題が生じたことがある
·外科手術を受ける予定がある

以下が生じた場合には、直ちに主治医に連絡し、治療を受けてください。
·呼吸困難、嚥下障害、または発話障害
·蕁麻疹、顔面または咽頭腫脹などの腫脹、喘鳴、気が遠くなる感じ、及び息切れ（重度のアレルギー反応の症状である可能性があります）

XEOMIN の反復投与

XEOMIN を反復投与すると、効果が強くなったり弱くなったりすることがあります。これには、以下のような原因があります。

·主治医が別の手順で注射液を準備した
·投与間隔が異なる
·投与筋が異なる
·XEOMIN の有効成分の有効性がわずかに異なる
·治療中の無反応／治療失敗

まぶたのけいれん（眼瞼痙攣）及び片側顔面痙攣

以下に当てはまる場合には、XEOMIN の使用前に主治医に相談してください。

·目の手術を受けたことがある。主治医が追加措置を講じます。
·閉塞隅角緑内障と呼ばれる病気の発現リスクがある。この病気では、目の内圧が上がり、視神経の損傷に至るおそれがあります。主治医には、あなたにリスクがあるかどうかが分かります。

治療中、まぶたの軟組織に、少量の断続的な出血が生じることがあります。主治医は、注射部位をすぐに軽く押さえてこうした出血を軽減することができます。

目の筋肉に XEOMIN を注射すると、まばたきの回数が減ることがあります。その結果、目の前部の透明な部分（角膜）の露出時間が長くなります。この露出により、目の表面が損傷し、炎症が生じるおそれがあります（角膜潰瘍）。

斜頸（痙性斜頸）

注射後、軽度から重度の嚥下障害が生じるおそれがあります。その結果、呼吸に問題が生じ、異物または液体を吸入するリスクが高まります。肺に異物が入ると、炎症または感染症が生じることがあります（肺炎）。必要に応じて、主治医が特別な治療を行います（人工栄養など）。

嚥下障害は投与後 2～3 週間持続することがあり、1 名の患者さんでは最大 5 ヵ月間持続したことが分かっています。

長期間にわたり体を動かしていない場合には、XEOMIN の注射後、徐々に活動を再開してください。

筋肉の緊張亢進／制御できない筋硬直

XEOMIN は、上肢の筋肉の緊張亢進／制御できない筋硬直（肩、肘、前腕、または手など）の治療に使用することができます。XEOMIN は、通常の標準治療と併用すると効果的です。XEOMIN は、このような別の治療法と併せて使用してください。

周辺の筋肉の伸展能力が失われている状態で、XEOMIN が関節の可動域を改善することはほとんどありません。

長期間にわたり体を動かしていない場合には、XEOMIN の注射後、徐々に活動を再開してください。

慢性流涎症（唾液分泌過多症）

唾液の過剰分泌を引き起こす可能性がある薬剤（例：クロザピン、アリピプラゾール、ピリドスチグミン）があります。XEOMIN の使用前に、これら薬剤の変更、減少、または中止を検討してください。これら薬剤の唾液分泌作用に対する XEOMIN の効果は検討されていません。

XEOMIN の投与により「口内乾燥」の症状が発症した場合、医師は減量を検討します。

XEOMIN によって唾液分泌が減少すると、虫歯などの口腔衛生上の問題が発生したり、悪化したりする可能性があります。慢性流涎症治療に対して XEOMIN を使い始めるときは、歯科医に連絡してください。必要に応じて、歯科医は虫歯予防の対策を講じる場合があります。

小児及び青年

XEOMIN の使用に関する検討を行っておらず、使用を推奨していないため、2 歳未満の小児、体重 12kg 未満の小児、または慢性流涎症以外の治療目的の小児及び青年には本剤を投与しないでください。

その他の薬剤と XEOMIN

現在他の薬剤を服用している、最近服用したことがある、または服用したかもしれない場合は、主治医または薬剤師に相談してください。

以下の医薬品を使用すると、XEOMIN の効果が強くなる可能性があります。

- ある種の感染症治療に使用する医薬品（スペクチノマイシンまたはアミノグリコシド系抗生物質［ネオマイシン、カナマイシン、トブラマイシンなど］）
- 筋肉を弛緩させる他の医薬品（ツボクラリン系筋弛緩剤など）。このような医薬品は、全身麻酔などでも使用されます。XEOMIN の投与を受けている場合は、手術前に麻酔科医に相談してください。
- 慢性流涎症の治療に使用する場合：唾液量を減らす薬（アトロピン、グリコピロニウム、スコポラミンなどの抗コリン作用薬）、または唾液腺を含む頭頸部への治療的放射線照射。放射線療法を受けているかどうか、または放射線療法が計画されているかどうかを医師に伝えて

ください。

このような場合には、XEOMIN を慎重に使用しなければなりません。

マラリア及びリウマチで使用するある種の医薬品（アミノキノリン類として知られています）によって、XEOMIN の効果が減弱することがあります。

妊娠、授乳、及び受胎能

妊娠中または授乳中である場合、妊娠している可能性がある場合、または妊娠を予定している場合には、本剤が投与される前に主治医または薬剤師から助言を受けてください。

治療の必要性や治療から得られる利益が胎児に及ぼす潜在的なリスクを正当化するものであると主治医が判断した場合を除いては、XEOMIN を妊娠中に使用することはできません。

授乳中の使用は推奨していません。

自動車の運転及び機械の操作

まぶたの下垂、脱力感（無力症）、筋力低下、浮動性めまい、または視力障害が生じた場合には、自動車の運転または危険性のあるその他の業務に従事しないでください。

分からないことがある場合には、主治医から助言を受けてください。

3. XEOMIN の使用方法

XEOMIN は、A 型ボツリヌス神経毒素を用いた治療について適切な専門知識のある医師のみが投与できます。

至適用量、投与間隔、及び投与筋の投与部位数については、医師が個別に判断します。XEOMIN を用いた初回治療の結果を評価し、期待する治療効果が得られるまで用量を調整します。治療間隔は実際の臨床上必要性に基づいて医師が決定します。

XEOMIN の効果が強すぎるまたは弱すぎると感じる時には、主治医に知らせてください。治療効果がみられない場合には、別の治療法を検討する必要があります。

まぶたのけいれん（眼瞼痙攣）及び片側顔面痙攣

初回推奨用量は片眼あたり最大 25 単位、以降の治療セッションでの推奨用量は 1 セッションにつき片眼あたり最大 50 単位です。通常、投与後 4 日以内に最初の効果が認められます。各治療の

効果は通常約 3～5 ヵ月間持続しますが、これよりも大幅に長いことや短いことがあります。必要に応じて再投与することができます。12 週以下の治療間隔は、推奨されません。

通常、3 ヵ月より短い間隔で投与しても追加の利益は得られません。

顔の片側にけいれんを起こした場合（片側顔面痙攣）、医師は、顔の片側に限定されたまぶたけいれん（眼瞼痙攣）の治療に関する推奨事項に従います。顔の片側のけいれん（片側顔面痙攣）は、顔の下部に XEOMIN を注入すると局所的な筋力低下などの顕著な副作用のリスクが高まる可能性があるため、顔の上部でのみ治療します。

斜頸（痙性斜頸）

投与部位ごとの推奨用量は最大 50 単位、初回治療セッションの最大用量は 200 単位です。以降の治療では、効果に応じて最大 300 単位を主治医が投与します。通常、投与後 7 日以内に最初の効果が認められます。各治療の効果は通常約 3～4 ヵ月間持続しますが、これよりも大幅に長いことや短いことがあります。10 週間未満の投与間隔は推奨されません。

筋肉の緊張亢進／制御できない肩、腕、または手の筋硬直（上肢痙縮）

治療セッションあたりの推奨用量は最大 500 単位です。肩の筋肉には 250 単位を超えて投与することはできません。患者は投与の 4 日後に作用発現を報告しました。筋緊張の改善は 4 週間以内に認められます。治療効果は通常 12 週間持続しますが、これよりも大幅に長いことや短いことがあります。各治療セッション間には 12 週間以上の間隔をあけなければなりません。

慢性流涎症（唾液分泌過多症、成人）

推奨用量は各治療セッションあたり 100 単位です。この用量を超えて投与することはできません。各治療セッション間の期間は、少なくとも 16 週間の間隔をあけなければなりません。

慢性流涎症（唾液分泌過多症、小児／青年）

各治療セッションあたりの推奨用量は体重によります。75 単位を超えて投与することはできません。各治療セッション間の期間は、少なくとも 16 週間の間隔をあけなければなりません。

投与方法

溶解した XEOMIN は筋肉内注射（筋肉内投与）及び唾液腺への注射（腺内使用）を目的としています（このリーフレットの最後にある医療専門家向けの情報を参照してください）。

成人の唾液腺の位置については、解剖学的マークまたは超音波ガイドの両方が可能ですが、効果の理由から超音波ガイドが推奨されます。小児及び青年の場合、超音波ガイドを使用する必要があります。

注射の前に、小児及び青少年には局所麻酔薬（局所麻酔クリームなど）、鎮静剤、または麻酔薬と鎮静剤を組み合わせて投与されることがあります。

XEOMIN が必要量よりも多く投与された場合

過量投与の症状：

過量投与の症状は投与後すぐには現れません。過量投与の症状には、全身の筋力低下、眼瞼下垂、複視、呼吸障害、会話障害、及び肺炎に至るおそれのある呼吸筋の麻痺または嚥下障害などがあります。

過量投与時の措置方法：

過量投与の症状に気づいたら、すぐに救急治療を受けるか親族に頼んで救急治療を受け、入院してください。数日間の医学的管理と補助呼吸が必要になることがあります。

この医薬品の使用について他に分からないことがある場合には、主治医、薬剤師、または看護師にお尋ねください。

4. 起こりうる副作用

他のすべての薬剤と同様に、本剤により副作用があらわれるおそれがありますが、全員に生じるわけではありません。

通常、副作用は投与後 1 週間以内に認められ、一過性です。副作用は、本剤に関連する場合、注射技術に関連する場合、またはその両方に関連する場合があります。副作用は注射部位周辺に限られます（局所の筋力低下、局所疼痛、炎症、ピリピリ感［錯感覚］、触覚低下［感覚鈍麻］、圧痛、腫脹［全身］、軟組織腫脹［浮腫］、皮膚の発赤［紅斑］」、そう痒、限局性感染、血腫、出血及び／または挫傷など）。

針の挿入によって疼痛が生じることがあります。この疼痛や針に対する不安によって、失神、悪心、耳鳴、または低血圧が生じるおそれがあります。

XEOMIN の注射部位から離れた場所の筋肉が弛緩することにより、過度の筋力低下や嚥下障害などの副作用が生じることがあります。嚥下障害により異物を吸い込むことで肺に炎症が生じたり、一部の症例では死に至ることもあります。

XEOMIN ではアレルギー反応が生じることがあります。まれに、呼吸困難、蕁麻疹、または軟組織の腫脹（浮腫）などを引き起こす、重篤及び／または即時型のアレルギー反応（アナフィラキシー）または製剤中の血清に対するアレルギー反応（血清病）が報告されています。このような反応の一部は、従来の A 型ボツリヌス毒素複合体の使用後に報告されています。こうした反応

は、毒素を単体で投与したとき、または同様の反応を引き起こすことで知られる別の医薬品と併用したときに生じています。アレルギー反応により、以下の症状が生じることがあります。

·顔面、唇、口、または喉の腫れによる呼吸困難、嚥下障害、または発話障害
·両手、両脚、または両足首の腫れ

このような副作用に気づいたら、すぐに主治医に知らせるか、主治医に知らせるよう親族に頼んでから、最寄りの病院の救急外来を受診してください。

XEOMIN では以下の副作用が認められています。

まぶたのけいれん（眼瞼痙攣）

極めて高頻度（10 名中 2 名以上に発現）：
眼瞼下垂

高頻度（10 名中 1 名以下に発現）：
ドライアイ、視力障害、視覚障害、口内乾燥、注射部位疼痛

低頻度（100 名中 1 名以下に発現）：
頭痛、顔面筋力低下（顔面不全麻痺）、複視、流涙増加、嚥下困難（嚥下障害）、疲労感、筋力低下、発疹

片側顔面痙攣
顔の片側に影響を与えるけいれんを治療する場合、眼瞼けいれんと同様の副作用が予想されます。

斜頸（痙性斜頸）
極めて高頻度（10 名中 2 名以上に発現）：
嚥下障害

高頻度（10 名中 1 名以下に発現）：
頚部痛、筋力低下、筋骨格痛（筋肉痛）、筋骨格硬直、筋痙縮、頭痛、浮動性めまい、注射部位疼痛、脱力感（無力症）、口内乾燥、悪心、発汗の増加（多汗症）、上気道感染、気が遠くなる感じ（失神寸前の状態）

低頻度（100 名中 1 名以下に発現）：
会話障害（発声障害）、息切れ（呼吸困難）、発疹

斜頸の治療により、重症度の異なる嚥下障害が生じることがあります。その結果、異物を吸入し、医療介入を要するおそれがあります。嚥下障害は投与後 2～3 週間持続することがあります。ただし、1 名では 5 ヵ月間の持続が報告されています。嚥下障害は用量依存性であると考えられます。

筋肉の緊張亢進／制御できない肩、腕、または手の筋硬直（上肢痙縮）

XEOMIN では以下の副作用が認められています：

高頻度（10 名中 1 名以下に発現）：

口内乾燥

低頻度（100 名中 1 名以下に発現）：

頭痛、触覚低下（感覚鈍麻）、筋力低下、四肢痛、脱力感（無力症）、筋骨格痛（筋肉痛）、嚥下障害、悪心

不明（入手可能なデータからは推定不能）：

注射部位疼痛

慢性流涎症（唾液分泌過多症）成人

高頻度（10 名中 1 名以下に発現）：

口内乾燥、嚥下障害、感覚異常

低頻度（100 名中 1 名以下に発現）：

唾液腺の肥厚、会話障害（発声障害）、味覚障害（味覚異常）

重度で持続的（110 日を超える）な口内乾燥の症例が報告されており、歯肉炎、嚥下困難、虫歯などの合併症を引き起こす可能性があります。

慢性流涎症（唾液分泌過多症）小児／青年

XEOMIN では以下の副作用が認められています：

低頻度（100 名中 1 名以下に発現）：

嚥下障害

不明（入手可能なデータからは推定不能）：

口内乾燥、唾液腺の肥厚、口腔内痛、齲歯

市販後経験

発売以降、XEOMIN の頻度不明の副作用として、以下が報告されています。

インフルエンザ様症状、筋萎縮、及び、腫脹、軟組織の腫脹（浮腫、注射部位から離れた部位も含む）、発赤、そう痒、発疹（局所性及び全身性）、及び息切れなどの過敏症反応が報告されています。

副作用の報告

副作用が生じた場合には、主治医、薬剤師、または看護師に相談してください。この添付文書に記載されていない副作用についても同様です。別添 V に掲載する各国の報告システムを利用して、副作用を直接報告することもできます。副作用を報告することで、本剤の安全性に関するより多くの情報提供に協力することができます。

5. XEOMIN の保管方法

この医薬品は、子どもの目につかず手の届かないところに保管してください。

外箱及びバイアルラベルの「EXP」の後に記載されている使用期限を過ぎた製品は使用しないでください。使用期限は該当する月の最終日です。

未開封バイアル：25 ℃ 以下で保管すること。

調製後の溶液：使用中の化学的及び物理的安定性は、2 ℃～8 ℃ で 24 時間まで確認されています。

微生物学的観点から、本剤は直ちに使用すること。直ちに使用しない場合、使用するまでの保存期間及び保存条件に対する責任は使用者にあり、管理・バリデートされた無菌条件下で調製した場合を除き、その保存期間及び保存条件は、通常遮光して 2 ℃～8 ℃ で 24 時間以内である。

溶液に変色や浮遊物がみられる場合は XEOMIN を使用しないでください。

廃棄方法については、本添付文書の最後にある医療従事者向け情報を参照してください。

6. 包装内容とその情報

XEOMIN の成分

·有効成分は、複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス神経毒素（150 kD）です。

XEOMIN　50 単位　注射液用粉末

1 バイアル中に複合タンパク質を含まない A 型 Clostridium Botulinum 神経毒素（150 kD）50 単位を含有する*。

XEOMIN　100 単位　注射液用粉末

1 バイアル中に複合タンパク質を含まない A 型 Clostridium Botulinum 神経毒素（150 kD）100 単位を含有する*。

XEOMIN　200 単位　注射液用粉末

1 バイアル中に複合タンパク質を含まない A 型 Clostridium Botulinum 神経毒素（150 kD）200 単位を含有する*。

*A 型ボツリヌス神経毒素は、Clostridium Botulinum（Hall 株）培養物から精製している

･その他の成分は、ヒトアルブミン、ショ糖です。

外観及び包装

XEOMIN は注射液用粉末です。粉末は白色です。

粉末を溶解すると、無色透明な溶液になります。

XEOMIN　50 単位　注射液用粉末：1 パック 1、2、3、または 6 バイアル入り

XEOMIN　100 単位　注射液用粉末：1 パック 1、2、3、4、または 6 バイアル入り

XEOMIN　200 単位　注射液用粉末：1 パック 1、2、3、4、または 6 バイアル入り

全包装単位が市販されているわけではない。

市販承認取得者

［各国で記入のこと］

製造業者

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA

Eckenheimer Landstraße 100

60318 Frankfurt/Main

P.O. Box 11 13 53

60048 Frankfurt/Main

Germany

電話番号：+49-69/1503-1

Fax: +49-69/1503-200

本医薬品は欧州経済領域加盟国及び英国（北アイルランド）において以下の名称で承認されています：

XEOMIN：　オーストリア、ブルガリア、キプロス、クロアチア、チェコ共和国、デンマーク、エストニア、ドイツ、ギリシャ、フィンランド、フランス、ハンガリー、アイスランド、アイルランド、イタリア、ラトビア、リヒテンシュタイン、リトアニア、ルクセンブルグ、マルタ、オ

ランダ、ノルウェー、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スロバキア共和国、スロベニア、スペイン、スウェーデン、英国（北アイルランド）

XEOMEEN：　ベルギー

本文書の最終改訂日｛月／年｝

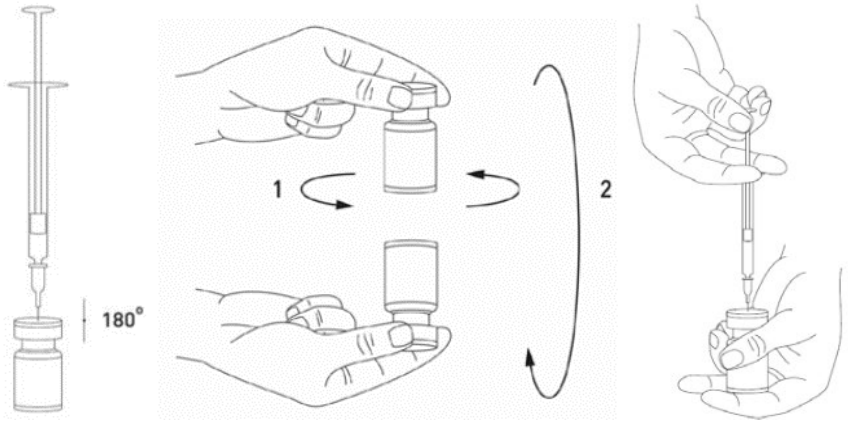
以下の情報は医療従事者のみを対象とするものである。

注射液の調製方法：

XEOMIN は使用前に 9 mg/mL（0.9 %）塩化ナトリウム注射液で溶解する。

XEOMIN は、その適応症について、1 回の治療セッションで患者 1 名のみに投与することができる。

バイアル内容物の溶解と注射器の準備の際には、プラスチック製の裏地のついた紙タオルの上で行い、液体がこぼれた場合にはその上に落ちるようにしておくのが適切である。注射器に適正な量の塩化ナトリウム溶液（希釈表を参照）を採る。調製には 20～27 ゲージの短いベベル針を推奨する。針をゴム栓に垂直に刺し、泡立たないよう静かに溶解液をバイアルに注入する。溶解液がバイアルに吸い込まれない場合、当該バイアルは廃棄すること。バイアルから注射器を外し、バイアルを慎重に回転及び倒立／上下反転させて、XEOMIN と溶解液を混和する。激しく撹拌しないこと。必要に応じて、調製に使用した針をバイアルに残しておき、注射に適した新しい無菌注射器に必要量を採る。



調製後の XEOMIN は、無色透明な液である。

調製後の溶液（上述の通り調製）に変色や浮遊物がみられる場合には、XEOMIN を使用しないこと。

選択した症状に対する溶解液の量を間違わないよう注意し、偶発的過量投与を避けること。XEOMIN 含有量の異なる複数のバイアルを 1 回の投与で使用する場合は、0.1 mL あたり用量の調製時に溶解液の量を間違わないよう注意すること。溶解液の量は、XEOMIN 50 単位、XEOMIN 100 単位、XEOMIN 200 単位で異なる。各注射器にはそれに応じてラベルを貼っておくこと。

XEOMIN 50 単位、100 単位、及び 200 単位の溶解液の量を以下の表に示す。

薬液の用量 （単位/0.1 mL）	添加する希釈液 （9 mg/mL［0.9%］塩化ナトリウム注射液）		
	50 単位バイアル	**100 単位バイアル**	**200 単位バイアル**
20 単位	0.25 ml	0.5 ml	1 ml
10 単位	0.5 ml	1 ml	2 ml
8 単位	0.625 ml	1.25 ml	2.5 ml
5 単位	1 ml	2 ml	4 ml
4 単位	1.25 ml	2.5 ml	5 ml
2.5 単位	2 ml	4 ml	非該当
2 単位	2.5 ml	5 ml	非該当
1.25 単位	4 ml	非該当	非該当

廃棄方法

24 時間以上保管した注射液及び注射残液は廃棄すること。

使用済みのバイアル、注射器、資材の安全な廃棄方法

未使用バイアルもしくはバイアル及び／または注射器内に残った残液は加熱滅菌すること。また、XEOMIN の残液は以下のいずれかの溶液を加えて失活させることができる：70%エタノール、50%イソプロパノール、0.1%SDS（陰イオン洗剤）、希釈した水酸化ナトリウム溶液（0.1 N NaOH）、または希釈した次亜塩素酸ナトリウム溶液（0.1 % NaOCl 以上）。

失活後、使用済みのバイアル、注射器、及び資材は、中身を出さずに適切な容器に入れ、地域の規制に従って廃棄すること。

A 型ボツリヌス毒素取扱い中の事故発生時の対応

・本剤が漏出した場合はすべて拭き取る。粉末の場合には上述のいずれかの溶液をしみ込ませた吸収性素材で拭き取り、溶解後の場合は乾いた吸収性素材で拭き取る。
・本剤で汚染された表面は、上述のいずれかの溶液をしみ込ませた吸収性素材で拭いてから乾かす。
・バイアルが壊れた場合は、皮膚を切らないようガラスの破片を注意深く集め、上述のように本剤を拭き取る。
・本剤が皮膚に付着した場合は、大量の水で付着部位を十分に洗い流す。
・本剤が眼に入った場合は、大量の水または洗眼剤で十分に洗い流す。
・本剤が創傷、切り傷、または刺し傷に付着した場合は、大量の水で十分に洗い流してから、使用した毒素の量に応じて適切な医療処置を受ける。

これらの使用上の注意、取扱い上の注意、廃棄上の注意は厳守すること。

XEOMIN

米国添付文書（原文）

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use XEOMIN® safely and effectively. See full prescribing information for XEOMIN.

XEOMIN (incobotulinumtoxinA) for injection, for intramuscular or intraglandular use
Initial U.S. Approval: 2010

WARNING: DISTANT SPREAD OF TOXIN EFFECT
See full prescribing information for complete boxed warning.
The effects of XEOMIN and all botulinum toxin products may spread from the area of injection to produce symptoms consistent with botulinum toxin effects. These symptoms have been reported hours to weeks after injection. Swallowing and breathing difficulties can be life threatening and there have been reports of death. The risk of symptoms is probably greatest in children treated for spasticity but symptoms can also occur in adults, particularly in those patients who have underlying conditions that would predispose them to these symptoms. (5.1)

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Dosage and Administration (2.8)	9/2023
Warnings and Precautions (5.8)	9/2023

----------INDICATIONS AND USAGE----------
XEOMIN is an acetylcholine release inhibitor and neuromuscular blocking agent indicated for the treatment or improvement of:
- Chronic sialorrhea in patients 2 years of age and older (1.1)
- Upper limb spasticity in adults (1.2)
- Upper limb spasticity in pediatric patients 2 to 17 years of age, excluding spasticity caused by cerebral palsy (1.2)
- Cervical dystonia in adults (1.3)
- Blepharospasm in adults (1.4)
- Temporary improvement in the appearance of moderate to severe glabellar lines with corrugator and/or procerus muscle activity in adults (1.5)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
Chronic Sialorrhea:
- Chronic Sialorrhea in Adults: the recommended total dose is 100 Units per treatment session consisting of 30 Units per parotid gland and 20 Units per submandibular gland, no sooner than every 16 weeks (2.2)
- Chronic Sialorrhea in Pediatric Patients: the recommended dose is based on body weight administered in a 3:2 dose ratio into the parotid and submandibular glands, respectively, no sooner than every 16 weeks; ultrasound guidance recommended (2.2)

Upper limb spasticity, cervical dystonia, and blepharospasm: the optimum dose, frequency, and number of injection sites in the treated muscle(s) should be based on severity and prior treatment response in patients previously treated with botulinum toxin; individualize dosing for each patient:
- Upper Limb Spasticity in Adults: the recommended total dose is up to 400 Units, divided among affected muscles (2.3)
- Upper Limb Spasticity in Pediatric Patients, excluding spasticity caused by cerebral palsy: the recommended total dose is 8 Units/kg (maximum 200 Units) per single upper limb or 16 Units/kg (maximum 400 U) in both upper limbs, divided among affected muscles (2.3)
- Cervical Dystonia: the recommended initial dose is 120 Units per treatment session (2.4)
- Blepharospasm: the recommended initial dose is 50 Units (25 Units per eye) (2.5)

Glabellar Lines: the recommended dose is 20 Units per treatment session, divided into five equal intramuscular injections of 4 Units each (two injections in each corrugator muscle and one injection in the procerus muscle; wait a minimum of three months before retreatment (2.6)

Reconstituted XEOMIN:
- Is intended for intramuscular or intraglandular injection in the parotid and submandibular glands only (2.7)
- Use for only one injection session and for only one patient (2.7)
- Instructions are specific for 50 Unit, 100 Unit, and 200 Unit vials (2.7)
- Store in a refrigerator (2°C to 8°C) and use within 24 hours (2.7)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
- For injection: 50 Units, 100 Units, or 200 Units lyophilized powder in a single-dose vial (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
- Known hypersensitivity to the active substance botulinum neurotoxin type A or to any of the excipients (4, 5.3)
- Infection at the proposed injection sites (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- Respiratory, speech, or swallowing difficulties: increased risk if bilateral neck muscle injections are needed, or with pre-existing muscular disorders; immediate medical attention may be required (5.1, 5.4)
- The potency Units of XEOMIN are not interchangeable with other preparations of botulinum toxin products (5.2)
- Corneal exposure and ulceration: protective measures may be required (5.5)
- Risk of ptosis: follow dosage recommendations (5.6)

----------ADVERSE REACTIONS----------
The most commonly observed adverse reactions at rates specified below and greater than placebo are:
Chronic Sialorrhea:
- Chronic Sialorrhea in Adults (≥4% of patients)**:** tooth extraction, dry mouth, diarrhea, and hypertension (6.1)
- Chronic Sialorrhea in Pediatric Patients (≥1% of patients): bronchitis, headache, and nausea/vomiting (6.1)

Spasticity:
- Upper Limb Spasticity in Adults (≥2% of patients)**:** seizure, nasopharyngitis, dry mouth, and upper respiratory tract infection (6.1)
- Upper Limb Spasticity in Pediatric Patients (≥3% of patients)**:** nasopharyngitis and bronchitis (6.1)

Cervical Dystonia (≥5% of patients)**:** dysphagia, neck pain, muscle weakness, injection site pain, and musculoskeletal pain (6.1)
Blepharospasm (≥10% of patients)**:** eyelid ptosis, dry eye, visual impairment, and dry mouth (6.1)
Glabellar Lines (>1% of patients)**:** headache (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Merz Pharmaceuticals, LLC at 855-463-7989 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------
Aminoglycosides or other agents that interfere with neuromuscular transmission may potentiate the effect of XEOMIN; co-administer only with caution and close observation (7)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
- Pregnancy: based on animal data, may cause fetal harm (8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 9/2023

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: DISTANT SPREAD OF TOXIN EFFECT

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Chronic Sialorrhea
- 1.2 Upper Limb Spasticity
- 1.3 Cervical Dystonia
- 1.4 Blepharospasm
- 1.5 Glabellar Lines

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Instructions for Safe Use
- 2.2 Chronic Sialorrhea
- 2.3 Upper Limb Spasticity
- 2.4 Cervical Dystonia
- 2.5 Blepharospasm
- 2.6 Glabellar Lines
- 2.7 Preparation and Reconstitution Technique
- 2.8 Administration
- 2.9 Monitoring to Assess Effectiveness

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Spread of Toxin Effect
- 5.2 Lack of Interchangeability between Botulinum Toxin Products
- 5.3 Hypersensitivity Reactions
- 5.4 Dysphagia and Breathing Difficulties
- 5.5 Corneal Exposure, Corneal Ulceration, and Ectropion in Patients Treated for Blepharospasm
- 5.6 Risk of Ptosis in Patients Treated for Glabellar Lines
- 5.7 Human Albumin and Transmission of Viral Diseases
- 5.8 Pre-existing Conditions at the Injection Site

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Immunogenicity
- 6.3 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS
- 7.1 Aminoglycosides and Other Agents Interfering with Neuromuscular Transmission
- 7.2 Anticholinergic Drugs
- 7.3 Other Botulinum Neurotoxin Products
- 7.4 Muscle Relaxants

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES
- 14.1 Chronic Sialorrhea
- 14.2 Upper limb Spasticity
- 14.3 Cervical Dystonia
- 14.4 Blepharospasm
- 14.5 Glabellar Lines

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage and Handling

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: DISTANT SPREAD OF TOXIN EFFECT

Postmarketing reports indicate that the effects of XEOMIN and all botulinum toxin products may spread from the area of injection to produce symptoms consistent with botulinum toxin effects. These may include asthenia, generalized muscle weakness, diplopia, blurred vision, ptosis, dysphagia, dysphonia, dysarthria, urinary incontinence and breathing difficulties. These symptoms have been reported hours to weeks after injection. Swallowing and breathing difficulties can be life threatening and there have been reports of death. The risk of symptoms is probably greatest in children treated for spasticity but symptoms can also occur in adults treated for spasticity and other conditions, particularly in those patients who have underlying conditions that would predispose them to these symptoms. In unapproved uses, including lower limb spasticity in children, and in approved indications, cases of spread of effect have been reported at doses comparable to those used to treat cervical dystonia and at lower doses *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Chronic Sialorrhea

XEOMIN is indicated for the treatment of chronic sialorrhea in patients 2 years of age and older.

1.2 Upper Limb Spasticity

Upper Limb Spasticity in Adult Patients

XEOMIN is indicated for the treatment of upper limb spasticity in adult patients.

Upper Limb Spasticity in Pediatric Patients, Excluding Spasticity Caused by Cerebral Palsy

XEOMIN is indicated for the treatment of upper limb spasticity in pediatric patients 2 to 17 years of age, excluding spasticity caused by cerebral palsy.

1.3 Cervical Dystonia

XEOMIN is indicated for the treatment of cervical dystonia in adult patients.

1.4 Blepharospasm

XEOMIN is indicated for the treatment of blepharospasm in adult patients.

1.5 Glabellar Lines

XEOMIN is indicated for the temporary improvement in the appearance of moderate to severe glabellar lines associated with corrugator and/or procerus muscle activity in adult patients.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Instructions for Safe Use

The potency Units of XEOMIN for injection are specific to the preparation and assay method utilized. They are not interchangeable with other preparations of botulinum toxin products and, therefore, units of biological activity of XEOMIN cannot be compared to or converted into Units of any other botulinum toxin products assessed with any other specific assay method *[see Warnings and Precautions (5.2) and Description (11)]*. Reconstituted XEOMIN is intended for intramuscular or intra-salivary gland injection only.

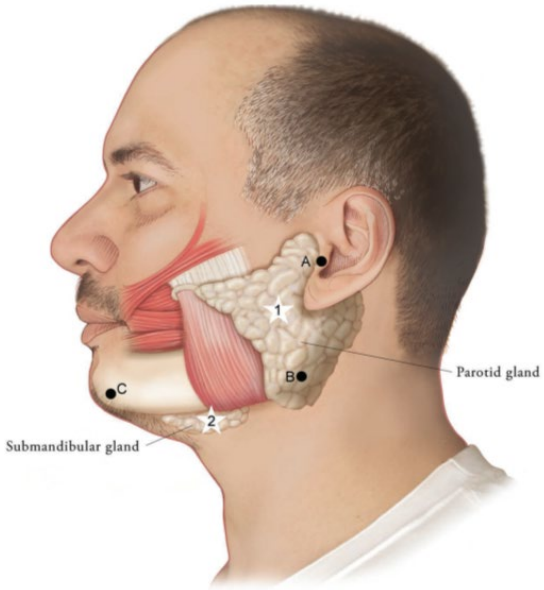
The recommended maximum cumulative dose for any indication should not exceed 400 Units in a treatment session.

2.2 Chronic Sialorrhea

Chronic Sialorrhea in Adult Patients

XEOMIN is injected into the parotid and submandibular glands on both sides (i.e., 4 injection sites per treatment session). The recommended total dose per treatment session is 100 Units. The dose is divided with a ratio of 3:2 between the parotid and submandibular glands (Table 1).

Figure 1: Glands for Injection in Chronic Sialorrhea in Adult Patients



Use the following guidelines if locating salivary glands using anatomic landmarks:

1) To inject the **parotid** gland, find the midpoint on the line connecting the tragus and mandible angle (Site A and B, respectively, Figure 1), approximately at the height of the ear lobe. Deliver the injection one finger breadth anterior to this site (Star 1, Figure 1).
2) To inject the **submandibular** gland, find the midpoint between the angle of the mandible and the tip of the chin (Site B and C, respectively, Figure 1). Deliver the injection one finger breadth medial to the inferior surface of the mandible at this site (Star 2, Figure 1).

Table 1: Dosing by Gland for Treatment of Chronic Sialorrhea in Adult Patients

Gland(s)	Units Per Side	Total
Parotid gland(s)	30 Units	60 Units
Submandibular gland(s)	20 Units	40 Units
Both Glands	50 Units	**100 Units**

The concentration used in the clinical study after reconstitution was 5 Units/0.1mL. The timing for repeat treatment should be determined based on the actual clinical need of the individual patient, and no sooner than every 16 weeks.

Chronic Sialorrhea in Pediatric Patients

XEOMIN is injected into the parotid and submandibular glands on both sides (i.e., 4 injection sites per treatment session). Ultrasound imaging is recommended to guide needle placement into the salivary glands. The body-weight adjusted dose is divided with a ratio of 3:2 between the parotid and submandibular glands (Table 2). XEOMIN has not been studied in children weighing less than 12 kg *[see Clinical Studies (14.1)]*.

Figure 2: Glands for Injection in Chronic Sialorrhea in Pediatric Patients

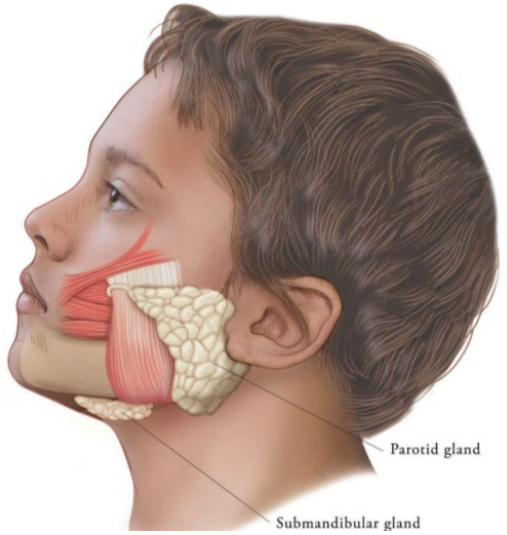


Table 2: Dosing by Body Weight Class for Treatment of Chronic Sialorrhea in Pediatric Patients

Body weight	Parotid gland, each side		Submandibular gland, each side		Total dose, both glands, both sides
	Dose per gland	Volume per injection	Dose per gland	Volume per injection	
12 kg or more to less than 15 kg	6 Units	0.24 mL	4 Units	0.16 mL	20 Units
15 kg or more to less than 19 kg	9 Units	0.36 mL	6 Units	0.24 mL	30 Units
19 kg or more to less than 23 kg	12 Units	0.48 mL	8 Units	0.32 mL	40 Units
23 kg or more to less than 27 kg	15 Units	0.6 mL	10 Unts	0.4 mL	50 Units
27 kg or more to less than 30 kg	18 Units	0.72 mL	12 Units	0.48 mL	60 Units
30 kg or more	22.5 Units	0.9 mL	15 Units	0.6 mL	75 Units

The concentration used in the clinical study after reconstitution was 2.5 Units/0.1 mL. The timing for repeat treatment should be determined based on the actual clinical need of the individual patient, and no sooner than every 16 weeks.

2.3 Upper Limb Spasticity

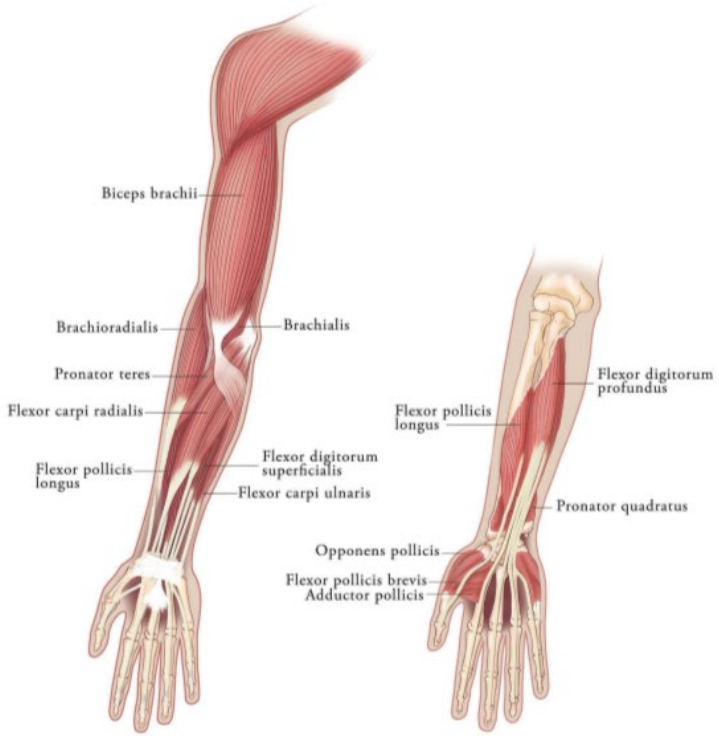
Upper Limb Spasticity in Adult Patients

The dosage, frequency, and number of injection sites should be tailored to the individual patient based on the size, number, and location of muscles to be treated, severity of spasticity, presence of local muscle weakness, patient's response to previous treatment, and adverse event history with XEOMIN. The frequency of XEOMIN treatments should be no sooner than every 12 weeks. In patients not previously treated with a botulinum toxin, initial dosing should begin at the low end of the recommended dosing range and titrated as clinically necessary. Most patients in clinical studies were retreated between 12 and 14 weeks.

Table 3: XEOMIN Dosing by Muscle for Treatment of Adult Upper Limb Spasticity

Clinical Pattern *Muscle*	**Units (Range)**	**Number of injection sites per muscle**
Clenched Fist		
Flexor digitorum superficialis	25 Units-100 Units	2
Flexor digitorum profundus	25 Units-100 Units	2
Flexed Wrist		
Flexor carpi radialis	25 Units-100 Units	1-2
Flexor carpi ulnaris	20 Units-100 Units	1-2
Flexed Elbow		
Brachioradialis	25 Units-100 Units	1-3
Biceps	50 Units-200 Units	1-4
Brachialis	25 Units-100 Units	1-2
Pronated Forearm		
Pronator quadratus	10 Units-50 Units	1
Pronator teres	25 Units-75 Units	1-2
Thumb-in-Palm		
Flexor pollicis longus	10 Units-50 Units	1
Adductor pollicis	5 Units-30 Units	1
Flexor pollicis brevis/ Opponens pollicis	5 Units-30 Units	1

Figure 3: Muscles Involved In Adult Upper Limb Spasticity



Upper Limb Spasticity in Pediatric Patients, Excluding Spasticity Caused by Cerebral Palsy

The exact dosage, frequency, and number of injection sites should be tailored to the individual patient based on size, number and localization of involved muscles; the severity of spasticity; and the presence of local muscle weakness.

The maximum recommended dose is 8 Units/kg, divided among affected muscles, up to a maximum dose of 200 Units per single upper limb. If both upper limbs are treated, total XEOMIN dosage should not exceed 16 Units/kg, up to a maximum of 400 Units.

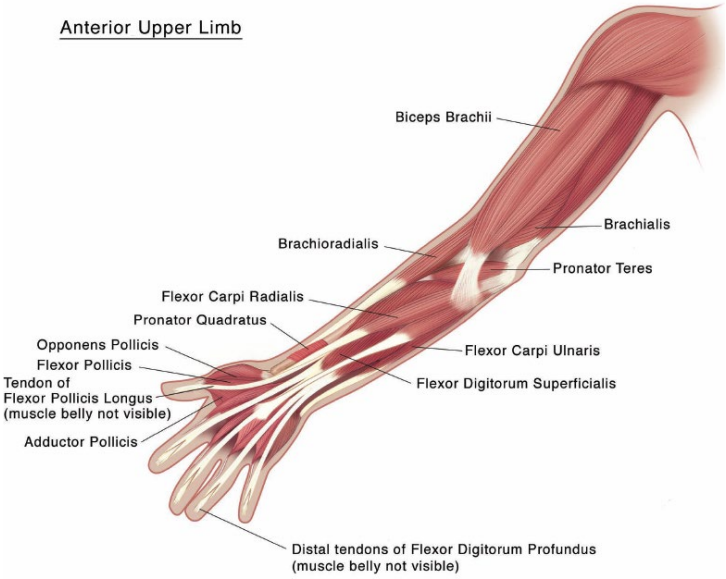
Based on the selected dose, a reconstituted solution at a concentration between 1.25 Units/0.1 mL and 5 Units/0.1 mL is recommended *[see Dosage and Administration (2.7)]*. The timing for repeat treatment should be determined based on the clinical need of the patient; the frequency of repeat treatments should be no sooner than every 12 weeks. Most patients in clinical studies were retreated between 12 and 16 weeks.

Table 4 includes the recommended dose ranges for the treatment of the clinical patterns of flexed elbow, flexed wrist, pronated forearm, clenched fist, and thumb-in-palm.

Table 4: XEOMIN Dosing by Muscle for Treatment of Pediatric Upper Limb Spasticity, Excluding Spasticity Caused by Cerebral Palsy

Clinical Pattern *Muscle*	**Dosage**		**Number of Injection Sites per Muscle**
	Range (Units/kg)	**Maximum (Units)**	
Flexed Elbow			
Brachioradialis	1-2	50	1-2
Biceps	2-3	75	1-3
Brachialis	1-2	50	1-2
Flexed Wrist			
Flexor carpi radialis	1	25	1
Flexor carpi ulnaris	1	25	1
Pronated Forearm			
Pronator quadratus	0.5	12.5	1
Pronator teres	1-2	50	1-2
Clenched Fist			
Flexor digitorum superficialis	1	25	1
Flexor digitorum profundus	1	25	1
Thumb-in-Palm			
Flexor pollicis longus	1	25	1
Adductor pollicis	0.5	12.5	1
Flexor pollicis brevis/ opponens pollicis	0.5	12.5	1

Figure 4: Muscles Injected for Pediatric Upper Limb Spasticity



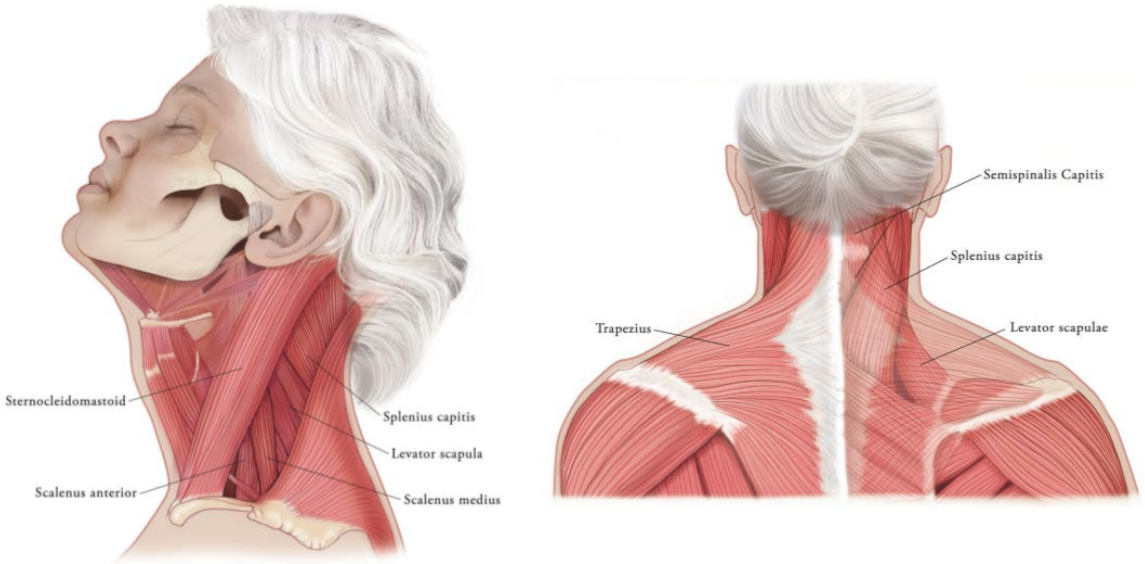
2.4 Cervical Dystonia

The recommended initial dose of XEOMIN for cervical dystonia is 120 Units. In a placebo-controlled trial utilizing initial XEOMIN doses of 120 Units and 240 Units, no meaningful difference in effectiveness was demonstrated between the doses *[see Clinical Studies (14.3)]*. In previously treated patients, their past dose, response to treatment, duration of effect, and adverse event history should be taken into consideration when determining the XEOMIN dose.

In the treatment of cervical dystonia, XEOMIN is usually injected into the sternocleidomastoid, levator scapulae, splenius capitis, scalenus, and/or the trapezius muscle(s) (see Figure 5). This list is not exhaustive, as any of the muscles responsible for controlling head position may require treatment *[see Clinical Studies (14.3)]*. The dose and number of injection sites in each treated muscle should be individualized based on the number and location of the muscle(s) to be treated, the degree of spasticity/dystonia, muscle mass, body weight, and response to any previous botulinum toxin injections.

The frequency of XEOMIN repeat treatments should be determined by clinical response, but should generally be no more frequent than every 12 weeks *[see Clinical Studies (14.3)]*.

Figure 5: Muscles Involved in Cervical Dsytonia



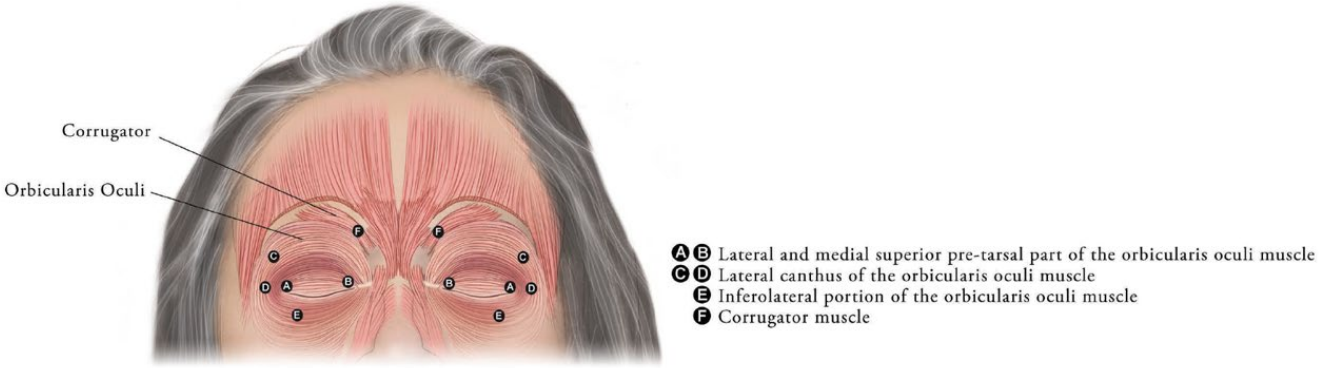
2.5 Blepharospasm

In treatment-naïve patients, the recommended initial dose of XEOMIN is 50 Units (25 Units per eye). In patients previously treated with a botulinum toxin A, their past dose, response to treatment, duration of effect, and adverse event history should be taken into consideration when determining the XEOMIN dose.

The total dose of XEOMIN should not exceed 100 Units per treatment session (50 Units per eye).

XEOMIN is injected into the lateral and medial orbicularis oculi muscle of the upper lid; lateral canthus and the lateral orbicularis oculi muscle of the lower lid; and the corrugator muscle, if necessary (see Figure 6). The number and location of injections may be changed in response to adverse reactions or based on the patient's response to treatment, but the total dose should not exceed 50 Units per eye.

Figure 6: Injection Sites for Blepharospasm



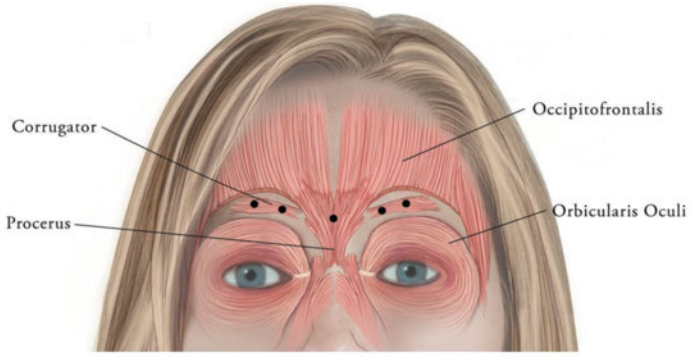
The frequency of XEOMIN repeat treatments should be determined by clinical response but should generally be no more frequent than every 12 weeks *[see Clinical Studies (14.4)]*.

2.6 Glabellar Lines

The total recommended XEOMIN dose is 20 Units per treatment session divided into five equal intramuscular injections of 4 Units each. The five injection sites are: two injections in each corrugator muscle and one injection in the procerus muscle.

Retreatment with XEOMIN should be administered no more frequently than every three months.

Figure 7: Injection Sites for Glabellar Lines



2.7 Preparation and Reconstitution Technique

Prior to injection, reconstitute each vial of XEOMIN with sterile, preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection, USP *[see Dosage Form and Strengths (3)]*. A 20-27 gauge short bevel needle is recommended for reconstitution. Draw up an appropriate amount of preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection, USP into a syringe (see Table 5). Clean the exposed portion of the rubber stopper of the vial with alcohol (70%) prior to insertion of the needle. After vertical insertion of the needle through the rubber stopper, the vacuum will draw the saline into the vial. Gently inject any remaining saline into the vial to avoid foam formation. If the vacuum does not pull the saline into the vial, then XEOMIN must be discarded. Remove the syringe from the vial and mix XEOMIN with the saline by carefully swirling and inverting/flipping the vial – do not shake vigorously. Reconstituted XEOMIN is a clear, colorless solution free of particulate matter. XEOMIN should not be used if the reconstituted solution has a cloudy appearance or contains floccular or particulate matter.

After reconstitution, XEOMIN should be used for only one injection session and for only one patient. Reconstituted XEOMIN solution should be administered within 24 hours after dilution. During this time period, unused reconstituted XEOMIN may be stored in the original container in a refrigerator 2°C -8°C (36°F -46°F) for up to 24 hours until time of use. XEOMIN vials are for single-dose only. Discard any unused portion.

Diluent volumes for reconstitution of XEOMIN are indicated in Table 5.

Table 5: Diluent Volumes for Reconstitution of XEOMIN

Volume of preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection, USP	**50 Unit Vial:** Resulting dose in Units per 0.1 mL	**100 Unit Vial:** Resulting dose in Units per 0.1 mL	**200 Unit Vial:** Resulting dose in Units per 0.1 mL
0.25 mL	20 Units	-	-
0.5 mL	10 Units	20 Units	40 Units
1 mL	5 Units	10 Units	20 Units
1.25 mL	4 Units	8 Units	16 Units
2 mL	2.5 Units	5 Units	10 Units
2.5 mL	2 Units	4 Units	8 Units
4 mL	1.25 Units	2.5 Units	5 Units
5 mL	1 Unit	2 Units	4 Units
8 mL*	-	1.25 Units	2.5 Units
16 mL†	-	-	1.25 Units

* When using 8 mL of diluent for a 100 Unit or 200 Unit vial of XEOMIN, complete the following steps:
1. Reconstitute a 100 Unit or 200 Unit vial of XEOMIN with 4 mL of preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, following instructions above.
2. Withdraw 4 mL of preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, into an appropriately sized syringe for 8 mL in total.
3. Using the same syringe, draw up the 4 mL of XEOMIN solution from the reconstituted vial and mix gently.

† When using 16 mL of diluent for a 200 Unit vial of XEOMIN, complete the following steps:
1. Reconstitute a 200 Unit vial of XEOMIN with 4 mL of preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, following instructions above.
2. Withdraw 12 mL of preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, into an appropriately sized syringe for 16 mL in total.
3. Using the same syringe, draw up the 4 mL of XEOMIN solution from the reconstituted vial and mix gently.

2.8 Administration

Reconstituted XEOMIN is intended for intramuscular or intra-salivary gland injection only.

If proposed injection sites are marked with a pen, the product must not be injected through the pen marks; otherwise a permanent tattooing effect may occur.

For intramuscular injections, the number of injection sites is dependent upon the size of the muscle to be treated and the volume of reconstituted XEOMIN injected.

XEOMIN should be injected carefully when injected at sites close to sensitive structures, such as the carotid artery, lung apices, and esophagus. Before administering XEOMIN, the physician should be familiar with the patient's anatomy and any anatomic alterations, e.g., due to prior surgical procedures.

Chronic Sialorrhea

Chronic Sialorrhea in Adult Patients

A sterile needle (e.g., 27-30 gauge (0.30-0.40 mm diameter), 12.5 mm length) should be used for intra-salivary gland administration for the treatment of chronic sialorrhea. The injection site should be close to the center of the gland.

The salivary glands can be located using ultrasound imaging or surface anatomical landmarks *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Chronic Sialorrhea in Pediatric Patients
A sterile needle (e.g., 27-30 gauge (0.30-0.40 mm diameter), 12.5 mm length) should be used for intra-salivary gland administration for the treatment of chronic sialorrhea. The injection site should be close to the center of the gland.

Ultrasound guidance is recommended for the localization of the involved salivary glands *[see Clinical Studies (14.1)]*.

Upper Limb Spasticity
Upper Limb Spasticity in Adult Patients
A sterile needle (e.g., 26-gauge (0.45 mm diameter), 37 mm length for superficial muscles; or 22-gauge (0.70 mm diameter), 75 mm length for deeper musculature) should be used in the intramuscular administration in the treatment of upper limb spasticity in adults.

Localization of the involved muscles with electromyographic guidance, nerve stimulation, or ultrasound techniques is recommended.

Upper Limb Spasticity in Pediatric Patients, Excluding Spasticity Caused by Cerebral Palsy
A sterile needle (e.g., 30-gauge (0.30 mm diameter), 25 mm length for superficial muscles; or 27-gauge (0.40 mm diameter), 37 mm length for deeper musculature) should be used in the intramuscular administration in the treatment of upper limb spasticity in pediatric patients.

Localization of the involved muscles with techniques such as electromyographic guidance, nerve stimulation, or ultrasound is recommended.

Cervical Dystonia
A sterile needle (e.g., 26-gauge (0.45 mm diameter), 37 mm length for superficial muscles; or 22-gauge (0.70 mm diameter), 75 mm length for deeper musculature) should be used in the intramuscular administration in the treatment of cervical dystonia.

Localization of the involved muscles with electromyographic guidance, ultrasound, or nerve stimulation techniques may be useful.

Blepharospasm
A sterile needle (e.g., 30-gauge (0.40 mm diameter), 12.5 mm length) should be used in the intramuscular administration in the treatment of blepharospasm.

Glabellar Lines
A sterile needle (e.g., 30-33 gauge (0.3-0.2 mm diameter), 13 mm length) should be used in the intramuscular administration in the treatment of glabellar lines.

2.9 Monitoring to Assess Effectiveness
The median onset of XEOMIN treatment effect occurs within seven days after injection. The typical duration of effect of each treatment is up to 12-16 weeks; however, the duration of effect may vary in individual patients.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
For injection: 50 Units, 100 Units, or 200 Units lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution only with preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection, USP.

4 CONTRAINDICATIONS
XEOMIN is contraindicated in patients with:
- Known hypersensitivity to any botulinum toxin product or to any of the components in the formulation *[see Warnings and Precautions (5.3) and Description (11)]*.
- Infection at the proposed injection site(s) because it could lead to severe local or disseminated infection.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Spread of Toxin Effect
Postmarketing safety data from XEOMIN and other approved botulinum toxins suggest that botulinum toxin effects may, in some cases, be observed beyond the site of local injection. The symptoms are consistent with the mechanism of action of botulinum toxin and may include asthenia, generalized muscle weakness, diplopia, blurred vision, ptosis, dysphagia, dysphonia, dysarthria, urinary incontinence, and breathing difficulties. These symptoms have been reported hours to weeks after injection. Swallowing and breathing difficulties can be life threatening and there have been reports of death related to the spread of toxin effects. The risk of symptoms is probably greatest in children treated for spasticity but symptoms can occur in adults treated for spasticity and other conditions, and particularly in those patients who have underlying conditions that would predispose them to these symptoms. In unapproved uses, including lower limb spasticity in children, and in approved indications, symptoms consistent with spread of toxin effect have been reported at doses comparable to or lower than doses used to treat cervical dystonia.

Patients or caregivers should be advised to seek immediate medical care if swallowing, speech, or respiratory disorders occur.

5.2 Lack of Interchangeability between Botulinum Toxin Products
The potency Units of XEOMIN are specific to the preparation and assay method utilized. They are not interchangeable with the other preparations of botulinum toxin products and, therefore, Units of biological activity of XEOMIN cannot be compared to or converted into Units of any other botulinum toxin products assessed with any other specific assay method *[see Description (11)]*.

5.3 Hypersensitivity Reactions
Serious hypersensitivity reactions have been reported with botulinum toxin products. Hypersensitivity reactions include anaphylaxis, serum sickness, urticaria, soft tissue edema, and dyspnea. If serious and/or immediate hypersensitivity reactions occur, discontinue further injection of XEOMIN and institute appropriate medical therapy immediately. The use of XEOMIN in patients with a known hypersensitivity to any botulinum neurotoxin or to any of the excipients (human albumin, sucrose), could lead to a life-threatening allergic reaction *[see Contraindications (4)]*.

5.4 Dysphagia and Breathing Difficulties
Treatment with XEOMIN and other botulinum toxin products can result in swallowing or breathing difficulties. Patients with pre-existing swallowing or breathing difficulties may be more susceptible to these complications. In most cases, this is a consequence of weakening of muscles in the area of injection that are involved in breathing or swallowing. When distant effects occur, additional respiratory muscles may be involved *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Deaths as a complication of severe dysphagia have been reported after treatment with botulinum toxin. Dysphagia may persist for several months, and require use of a feeding tube to maintain adequate nutrition and hydration. Aspiration may result from severe dysphagia, and is a particular risk when treating patients in whom swallowing or respiratory function is already compromised.

Treatment of cervical dystonia with botulinum toxins may weaken neck muscles that serve as accessory muscles of ventilation. This may result in critical loss of breathing capacity in patients with respiratory disorders who may have become dependent upon these accessory muscles. There have been post-marketing reports of serious breathing difficulties, including respiratory failure, in patients with cervical dystonia treated with botulinum toxin products.

Patients with smaller neck muscle mass and patients who require bilateral injections into the sternocleidomastoid muscles have been reported to be at greater risk of dysphagia. In general, limiting the dose injected into the sternocleidomastoid muscle may decrease the occurrence of dysphagia.

Patients treated with botulinum toxin may require immediate medical attention should they develop problems with swallowing, speech or respiratory disorders. These reactions can occur within hours to weeks after injection with botulinum toxin *[see Warnings and Precautions (5.1) and Adverse Reactions (6.1)]*.

Patients with neuromuscular disorders with peripheral motor neuropathic diseases, amyotrophic lateral sclerosis, or neuromuscular junctional disorders (e.g., myasthenia gravis or Lambert-Eaton syndrome) may be at increased risk for severe dysphagia and respiratory compromise from typical doses of XEOMIN.

5.5 Corneal Exposure, Corneal Ulceration, and Ectropion in Patients Treated for Blepharospasm

Reduced blinking from injection of botulinum toxin products in the orbicularis muscle can lead to corneal exposure, persistent epithelial defect, and corneal ulceration, especially in patients with VII nerve disorders. As patients with previous eye surgery may have reduced corneal sensation, carefully assess corneal sensation before treatment. Vigorous treatment of any corneal epithelial defect should be employed. This may require protective drops, ointment, therapeutic soft contact lenses, or closure of the eye by patching or other means. Because of its anticholinergic effects, XEOMIN should be used with caution in patients at risk of developing narrow angle glaucoma. To decrease the risk for ectropion, XEOMIN should not be injected into the medial lower eyelid area.

Ecchymosis easily occurs in the soft tissues of the eyelid. Immediate gentle pressure at the injection site can limit the size.

5.6 Risk of Ptosis in Patients Treated for Glabellar Lines

Do not exceed the recommended dosage and frequency of administration of XEOMIN.

In order to reduce the complication of ptosis the following steps should be taken:

- Avoid injection near the levator palpebrae superioris, particularly in patients with larger brow depressor complexes.
- Corrugator injections should be placed at least 1 cm above the bony supraorbital ridge.

5.7 Human Albumin and Transmission of Viral Diseases

This product contains albumin, a derivative of human blood. Based on effective donor screening and product manufacturing processes, it carries an extremely remote risk for transmission of viral diseases and variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD). There is a theoretical risk for transmission of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), but if that risk actually exists, the risk of transmission would also be considered extremely remote. No cases of transmission of viral diseases, CJD, or vCJD have ever been identified for licensed albumin or albumin contained in other licensed products.

5.8 Pre-existing Conditions at the Injection Site

Caution should be taken when XEOMIN is used where the targeted muscle shows excessive weakness or atrophy.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions to XEOMIN are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Spread of Effects from Toxin *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Lack of Interchangeability between Botulinum Toxin Products *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Hypersensitivity Reactions *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Dysphagia and Breathing Difficulties *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Corneal Exposure, Corneal Ulceration, and Ectropion in Patients Treated with XEOMIN for Blepharospasm *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Risk of Ptosis in Patients Treated for Glabellar Lines *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Human Albumin and Transmission of Viral Diseases *[see Warnings and Precautions (5.7)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Chronic Sialorrhea

Chronic Sialorrhea in Adult Patients

Table 6 lists the adverse reactions that occurred in ≥3% of XEOMIN-treated patients in the double-blind, placebo-controlled phase of the study in adult patients with chronic sialorrhea *[see Clinical Studies (14.1)]*. The most common adverse reactions (≥4%) were tooth extraction, dry mouth, diarrhea, and hypertension. In the controlled portion of this study, 74 patients received 100 Units of XEOMIN, and 36 patients received placebo. XEOMIN-treated patients were 21-80 years old (mean 65 years), and were predominantly male (71%) and White (99.5%).

Table 6: Adverse Reactions (≥3%) and Greater for XEOMIN than Placebo: Double-Blind Phase of the Placebo-Controlled Adult Chronic Sialorrhea Study

Adverse Reaction	XEOMIN 100 Units (N = 74) %	Placebo (N = 36) %
Tooth extraction	5	0
Dry mouth	4	0
Diarrhea	4	3
Hypertension	4	3
Fall	3	0
Bronchitis	3	0
Dysphonia	3	0
Back pain	3	0
Dry eye	3	0

Chronic Sialorrhea in Pediatric Patients

Table 7 lists the adverse reactions that occurred in ≥1% of XEOMIN-treated patients 6-17 years of age in the double-blind, placebo-controlled portion of the study in pediatric patients with chronic sialorrhea *[see Clinical Studies (14.1)]*. Of the patients 6-17 years of age, 148 patients received a dose of XEOMIN according to body weight, and 72 patients received placebo. Thirty-five patients 2-5 years of age received an open-label dose of XEOMIN according to body weight. XEOMIN-treated patients were 2-17 years of age (mean 10 years), predominately male (63%) and White (100%).

Table 7: Adverse Reactions (≥1%) and Greater for XEOMIN than Placebo: Double-Blind Phase of the Placebo-Controlled Pediatric Chronic Sialorrhea Study

Adverse Reaction	XEOMIN (6-17 years) (N = 148) %	Placebo (6-17 years) (N = 72) %
Bronchitis	1	0
Headache	1	0
Nausea/Vomiting	1	0

The most frequently reported adverse reaction in patients ages 2-5 years after XEOMIN injections was nasopharyngitis (6%).

In the open-label extension period, 222 patients 2-17 years of age received up to three additional treatments with XEOMIN every 16±2 weeks. The safety profile of XEOMIN during the open-label extension period was similar to that observed in the double-blind phase of the placebo-controlled pediatric chronic sialorrhea study.

Upper Limb Spasticity

Upper Limb Spasticity in Adult Patients

Table 8 lists the adverse reactions that occurred in ≥2% of XEOMIN-treated patients in two placebo-controlled studies in adult patients with upper limb spasticity. Study 1 and Study 2 were both double-blind, placebo-controlled studies, with an open-label extension *[see Clinical Studies (14.2)]*. In the controlled portion of these studies, 283 patients received ≥120 Units to 400 Units, of which 217 patients received at least 400 Units of XEOMIN, and 182 patients received placebo. XEOMIN-treated patients were 20-79 years of age (mean 56 years), and were predominantly male (58%), and White (84%).

Table 8: Adverse Reactions (≥2%) and Greater for XEOMIN than Placebo: Double-Blind Phase of Placebo-Controlled Adult Upper Limb Spasticity Study 1 and Study 2

Adverse Reaction	XEOMIN 400 Units (N = 217) %	Placebo (N = 182) %
Seizure	3	0
Nasopharyngitis	2	0
Dry mouth	2	1
Upper respiratory tract infection	2	1

Upper Limb Spasticity in Pediatric Patients

Table 9 lists the adverse reactions that occurred in ≥2% of XEOMIN-treated patients in Study 1 in pediatric patients 2 years of age and older with upper limb spasticity. In the controlled portion of Study 1, 350 patients were randomized to one of three doses of XEOMIN: 87 received 2 Units/kg per affected upper limb, 87 received 6 Units/kg per affected upper limb, and 176 received 8 Units/kg per affected upper limb *[*see *Clinical Studies (14.2)]*. XEOMIN-treated patients were 2 to 17 years of age (mean 7 years), 63% were male, and 90% were White.

No relationship between increased dose and increased occurrence of adverse reactions was observed. The most common adverse reactions (≥3% of XEOMIN-treated patients) at the recommended dose of XEOMIN (8 Units/kg) were nasopharyngitis and bronchitis.

Table 9: Adverse Reactions (≥2%) in Patients Treated with XEOMIN 2 Units/kg or 8 Units/kg: Double-Blind Phase of Study 1 in Pediatric Upper Limb Spasticity

Adverse Reactions	XEOMIN 2 Units/kg N=87 %	XEOMIN 8 Units/kg N=176 %
Infections and infestations		
Nasopharyngitis	6	3
Bronchitis	2	3
Pharyngotonsillitis[1]	2	2
Upper respiratory tract infection	2	2
Respiratory tract infection viral	1	2
Injury, poisoning and procedural complications		
Fall	0	2
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Pain in extremity	0	2

[1] Includes pharyngotonsillitis, pharyngitis and tonsillitis

Cervical Dystonia

The data described below reflect exposure to a single intramuscular dose of XEOMIN in a placebo-controlled, Phase 3 trial in patients with cervical dystonia [*see Clinical Studies (14.3)*]. In this study, 159 patients received XEOMIN (78 were randomized to receive a total dose of 120 Units, and 81 were randomized to receive a total dose of 240 Units). XEOMIN-treated patients were 18 to 79 years old (mean 53 years), and were predominantly female (66%) and Caucasian (91%). At study baseline, approximately 25% had mild, 50% had moderate, and 25% had severe cervical dystonia. Approximately 61% of XEOMIN-treated patients had previously received another botulinum toxin type A product. Table 10 lists adverse reactions that occurred in ≥5% of XEOMIN-treated patients (in any treatment group) and greater than placebo.

Table 10: Adverse Reactions (≥5%) and Greater for XEOMIN than Placebo: Double-Blind Phase of the Placebo-Controlled Cervical Dystonia Study

Adverse Reaction	XEOMIN 120 Units	XEOMIN 240 Units	Placebo

	(N=77) %	(N=82) %	(N=74) %
Musculoskeletal and connective tissue disorders	23	32	11
Neck pain	7	15	4
Muscular weakness	7	11	1
Musculoskeletal pain	7	4	1
Gastrointestinal disorders	18	24	4
Dysphagia	13	18	3
Nervous system disorders	16	17	7
General disorders and administration site conditions	16	11	11
Injection site pain	9	4	7
Infections and infestations	14	13	11
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	13	10	3

Blepharospasm

Study 1 was a randomized, double-blind, placebo-controlled study that only included treatment-naïve patients *[see Clinical Studies (14.3)]*. In the controlled portion, 22 patients received XEOMIN 25 Units, 19 patients received 50 Units, and 20 patients received placebo. XEOMIN-treated patients were 23 to 78 years of age (mean 55 years). Fifty-nine percent of the patients were women, 77% were Asian, and 23% White. No patients withdrew prematurely because of an adverse event. Table 11 lists the adverse reactions that occurred in ≥6% of XEOMIN-treated patients and greater than placebo.

Table 11: Adverse Reactions (≥6%) and Greater for XEOMIN than Placebo: Double-Blind Phase of the Placebo-Controlled Blepharospasm Study 1

Adverse Reaction	XEOMIN 50 U (N=19) %	Placebo (N=20) %
Eye disorders	21	10
Eyelid ptosis	16	0

Study 2 was a double-blind, placebo-controlled, flexible dose study with an open-label extension (OLEX) period. The study only included patients previously treated with onabotulinumtoxinA (Botox) *[see Clinical Studies (14.4)]*. In the controlled portion, 74 patients received XEOMIN at a mean dose of approximately 33 Units per eye (minimum 10 Units, maximum 50 Units). XEOMIN-treated patients were 22 to 79 years of age (mean 62 years), predominantly female (65%) and Caucasian (60%). Table 12 lists the adverse reactions that occurred in ≥5% of XEOMIN-treated patients and greater than placebo.

Table 12: Adverse Reactions (≥5%) and Greater for XEOMIN than Placebo: Double-Blind Phase of the Placebo-Controlled Blepharospasm Study 2

Adverse Reaction	XEOMIN (N=74) %	Placebo (N=34) %
Eye disorders	38	21
Eyelid ptosis	19	9
Dry eye	16	12
Visual impairment*	12	6
Gastrointestinal disorders	30	15
Dry mouth	16	3
Diarrhea	8	0
Infections and infestations	20	15
Nasopharyngitis	5	3
Respiratory tract infection	5	3
Nervous system disorders	14	9
Headache	7	3
General disorders and administration site conditions	11	9
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	11	3
Dyspnea	5	3

*including vision blurred

Glabellar Lines

In three placebo-controlled trials in 803 subjects with glabellar lines, 535 subjects received a single dose of 20 Units XEOMIN and 268 subjects received placebo. XEOMIN-treated subjects were 24 to 74 years old, and were predominantly female (88%). The most frequent adverse reactions in XEOMIN-treated subjects were: headache (5%), facial paresis (0.7%), injection site hematoma (0.6%) and eyelid edema (0.4%). Four serious adverse events occurred in two placebo-treated subjects. Six XEOMIN treated subjects experienced six serious adverse events. All serious adverse events were assessed as unrelated to study drug.

The adverse reactions below reflect exposure to XEOMIN with glabellar lines in placebo-controlled studies. Adverse reactions are adverse events in which there is some basis to believe there is a causal relationship between the drug and the occurrence of the adverse event.

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Table 13: Adverse Reactions in Placebo-Controlled Glabellar Lines Trials

Adverse Reaction	XEOMIN (N=535) %	Placebo (N=268) %
Nervous system disorders	**6**	**2**
Headache	5	2
Facial paresis (brow ptosis)	0.7	0

General disorders and administration site conditions	**0.9**	**0.7**
Injection site hematoma	0.6	0
Injection site pain	0.2	0
Facial pain	0.2	0
Injection site swelling	0	0.4
Sensation of pressure	0	0.4
Eye disorders	**0.9**	**0**
Eyelid edema	0.4	0
Blepharospasm	0.2	0
Eye disorder	0.2	0
Eyelid ptosis	0.2	0

In open-label, multiple-dose trials, adverse reactions were reported for 105 of the 800 subjects (13%). Headache was the most common adverse reaction, reported in 7% of subjects, followed by injection site hematoma (1%). Adverse reactions reported in less than 1% of subjects were: facial paresis (brow ptosis), muscle disorder (elevation of eyebrow), injection site pain, and eyelid edema.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity.

The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other botulinumtoxinA products may be misleading.

Of the 2649 patients treated with XEOMIN in clinical trials *[see Clinical Studies (14)]*, 9 (0.3%) patients were positive for neutralizing antibodies after treatment whose antibody status at baseline was unknown and 4 (0.2%) additional patients developed neutralizing antibodies after treatment. No patients demonstrated a secondary lack of treatment response due to neutralizing antibodies.

Chronic Sialorrhea

Chronic Sialorrhea in Adult Patients

Of the 180 patients treated with XEOMIN in the main phase and extension period of the adult chronic sialorrhea clinical trial *[see Clinical Studies (14.1)]*, 1 (0.6%) patient was positive for neutralizing antibodies after treatment. The patient had an antibody status unknown at baseline, and had not received a botulinum toxin treatment in the 12 months prior to enrollment in the study. No patients demonstrated a secondary lack of treatment response due to neutralizing antibodies.

Chronic Sialorrhea in Pediatric Patients

Of the 252 patients treated with XEOMIN in the main phase and open-label extension period of the pediatric chronic sialorrhea clinical trial *[see Clinical Studies (14.1)]*, antibody measurements were only performed in patients with body weight of 30 kg or more, resulting in 80 patients tested for antibodies at baseline. Three patients tested positive for neutralizing antibodies at baseline and remained positive at the end of the study. No additional patients developed neutralizing antibodies, and none of the patients demonstrated a secondary lack of treatment response.

Upper Limb Spasticity

Upper Limb Spasticity in Adult Patients

Of the 456 patients treated with XEOMIN in the main phase and open-label extension period of the adult upper limb spasticity clinical trials (Study 1 and Study 2) *[see Clinical Studies (14.2)],* 4 patients were positive for neutralizing antibodies at baseline, and 2 (0.4%) additional patients (with unknown antibody status at baseline) were positive after treatment. Both patients had not received a botulinum toxin treatment in the 12 months prior to enrollment in the studies. No patients demonstrated a secondary lack of treatment response due to neutralizing antibodies.

Upper Limb Spasticity in Pediatric Patients

Of the 907 patients treated with XEOMIN in clinical trials for treatment of pediatric spasticity *[see Clinical Studies (14.2)]*, 7 patients were positive for neutralizing antibodies at baseline, and 4 (0.4%) additional patients (with unknown antibody status at baseline) were positive after treatment. All of these patients were treated with onabotulinumtoxinA and/or abobotulinumtoxinA prior to enrollment in the study. Patients who had never received a botulinum toxin treatment did not develop neutralizing antibodies after being treated with XEOMIN. Antibody measurements were not performed in patients with <21 kg body weight. No patients demonstrated a secondary lack of treatment response due to neutralizing antibodies.

Cervical Dystonia

Of the 227 patients treated with XEOMIN in the main phase and open-label extension period of the cervical dystonia clinical trial *[see Clinical Studies (14.3)]*, 5 patients were positive for neutralizing antibodies at baseline, 1 (0.4%) patient (with unknown antibody status at baseline) was positive after treatment, and 4 (1.8%) additional patients developed neutralizing antibodies after treatment. All of these patients were pre-treated with onabotulinumtoxinA and/or abobotulinumtoxinA prior to enrollment in the study. No patients demonstrated a secondary lack of treatment response due to neutralizing antibodies.

Blepharospasm

Of the 163 patients treated with XEOMIN in the main phase and open-label extension period of the blepharospasm clinical trials (Study 1 and Study 2) *[see Clinical Studies (14.4)],* 1 (0.6%) patient (with unknown antibody status at baseline) was positive for neutralizing antibodies after treatment. The patient had not received a botulinum toxin treatment in the 12 months prior to enrollment in the studies. No patients demonstrated a secondary lack of treatment response due to neutralizing antibodies.

Glabellar Frown Lines

Of the 464 patients treated with XEOMIN in the main phase and open-label extension period of the glabellar frown lines clinical trials (GL-1 and GL-2) *[see Clinical Studies (14.5)]*, no patients developed neutralizing antibodies after treatment. No patients demonstrated a secondary lack of treatment response due to neutralizing antibodies.

6.3 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been reported during post-approval use of XEOMIN. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure: allergic dermatitis, dysarthria, dysphagia, eye swelling, eyelid edema, flu-like symptoms, herpes zoster, hypersensitivity, injection site pain, injection site reaction, localized allergic reactions (e.g., swelling, edema, erythema, pruritus or rash), muscle spasm, muscular weakness, myalgia, nausea, and persistent dry mouth (> 110 days).

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Aminoglycosides and Other Agents Interfering with Neuromuscular Transmission
Co-administration of XEOMIN and aminoglycosides or other agents interfering with neuromuscular transmission (e.g., tubocurarine-type muscle relaxants) should only be performed with caution as these agents may potentiate the effect of the toxin.

7.2 Anticholinergic Drugs
Use of anticholinergic drugs after administration of XEOMIN may potentiate systemic anticholinergic effects.

7.3 Other Botulinum Neurotoxin Products
The effect of administering different botulinum toxin products at the same time or within several months of each other is unknown. Excessive neuromuscular weakness may be exacerbated by administration of another botulinum toxin prior to the resolution of the effects of a previously administered botulinum toxin.

7.4 Muscle Relaxants
Excessive weakness may also be exaggerated by administration of a muscle relaxant before or after administration of XEOMIN.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy
Risk Summary
There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of XEOMIN in pregnant women. XEOMIN should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. XEOMIN was embryotoxic in rats and increased abortions in rabbits when given at doses higher than the maximum recommended human dose (MRHD) for cervical dystonia (120 Units), on a body weight basis.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriages in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.

Data
Animal Data
When XEOMIN was administered intramuscularly to pregnant rats during organogenesis (3 Units/kg, 10 Units/kg, or 30 Units/kg on gestational days [GDs] 6, 12, and 19; or 7 Units/kg on GDs 6 to 19; or 2 Units/kg, 6 Units/kg, or 18 Units/kg on GDs 6, 9, 12, 16, and 19), decreases in fetal body weight and skeletal ossification were observed at doses that were also maternally toxic. The no-effect level for embryotoxicity in rats was 6 Units/kg (3 times the MRHD for cervical dystonia on a body weight basis). Intramuscular administration to pregnant rabbits during organogenesis (1.25 Units/kg, 2.5 Units/kg, or 5.0 Units/kg on GDs 6, 18, and 28) resulted in an increased rate of abortion at the highest dose, which was also maternally toxic. In rabbits, the no-effect level for increased abortion was 2.5 Units/kg (similar to the MRHD for cervical dystonia on a body weight basis).

8.2 Lactation
Risk Summary
There are no data on the presence of XEOMIN in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for XEOMIN and any potential adverse effects on the breastfed infant from XEOMIN or from the underlying maternal conditions.

8.4 Pediatric Use
Safety and effectiveness of XEOMIN in patients less than 18 years of age have not been established for lower limb spasticity, cervical dystonia, blepharospasm, or glabellar frown lines *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Chronic Sialorrhea in Pediatric Patients
The safety and effectiveness of XEOMIN have been established by evidence from an adequate and well-controlled study of XEOMIN in patients 6 to 17 years of age with chronic sialorrhea *[See Clinical Studies (14.1)]*. Use of XEOMIN in patients 2 to 5 years of age is supported by the findings of efficacy and safety in patients 6 years and older with chronic sialorrhea, and by safety data in patients 2 to 5 years of age. Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 2 years have not been established *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Upper Limb Spasticity in Pediatric Patients, Excluding Spasticity Caused by Cerebral Palsy
Safety and effectiveness have been established in pediatric patients 2 to 17 years of age *[see Warnings and Precautions (5.1), Adverse Reactions (6.1), and Clinical Studies (14.2)]*. The safety and effectiveness of XEOMIN have been established by evidence from adequate and well-controlled studies of XEOMIN in patients 2 to 17 years of age with upper limb spasticity. A pediatric assessment for XEOMIN demonstrates that XEOMIN is safe and effective in another pediatric population. However, XEOMIN is not approved for such patient population due to marketing exclusivity for another botulinum toxin. Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 2 years have not been established *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Juvenile Animal Toxicity Data
In a study in which juvenile rats received intramuscular injections of Xeomin (0, 5, 10, or 30 Units/kg) every other week from postnatal day 21 for 10 weeks, decreased limb use, decreased body weight gain, skeletal muscle atrophy, and decreased bone growth and density were observed at all doses. Male reproductive organ histopathology (atrophy of the germinal epithelium of the testis, associated with hypospermia) was observed at the mid and high doses, and mating behavior was impaired at the high dose. A no-effect dose for adverse effects on development in juvenile animals was not established. The lowest dose tested (5 Units/kg) is less than the human dose of 400 Units on a body weight (kg) basis.

8.5 Geriatric Use
Chronic Sialorrhea
Of the total number of 184 patients in the placebo-controlled study in chronic sialorrhea in adult patients *[see Clinical Studies (14.1)]*, 107 were 65 years of age and over (46 treated with XEOMIN 100 Units, 44 treated with XEOMIN 75 Units, and 17 received placebo). No differences in safety or effectiveness were observed between older and younger patients. Other clinical studies have not identified differences in responses between older and younger patients, but increased sensitivity in older patients cannot be ruled out.

Upper Limb Spasticity
Of the total number of 283 patients in the placebo-controlled studies in upper limb spasticity in adult patients *[see Clinical Studies (14.2)],* 118 were 65 years of age and over (70 treated with XEOMIN and 48 received placebo), which included 12 patients 75 years of age and over (7 treated with XEOMIN and 5 received placebo). No

overall differences in safety or effectiveness were observed between older and younger adult patients. Other clinical studies have not identified differences in responses between older and younger adult patients, but increased sensitivity in older patients cannot be ruled out.

Cervical Dystonia
Of the total number of 233 patients in the placebo-controlled study in cervical dystonia *[see Clinical Studies (14.3)]*, 29 were 65 years of age and over (19 treated with XEOMIN and 10 received placebo). Of these, ten XEOMIN-treated patients and four placebo-treated patients experienced an adverse event. For patients 65 years of age and over treated with XEOMIN, the most common adverse events were dysphagia (21%) and asthenia (11%).

Blepharospasm
Of the total number of 169 patients in the placebo-controlled studies in blepharospasm *[see Clinical Studies (14.4)]*, 61 were 65 years of age and over (45 treated with XEOMIN and 16 received placebo). No overall difference in effectiveness was observed between older and younger patients.

Glabellar Lines
There are limited clinical data with XEOMIN in subjects 65 years of age and over in clinical studies with glabellar lines. Of the total number of 547 subjects in the placebo-controlled clinical studies *[see Clinical Studies (14.5)]*, 21 subjects were 65 years of age and over. Efficacy was observed in 20% (3/15) of XEOMIN subjects 65 years of age and over. For the entire safety database of geriatric subjects, there was no increase in the incidence of adverse events related to treatment with XEOMIN.

10 OVERDOSAGE
Excessive doses of XEOMIN may be expected to produce neuromuscular weakness with a variety of symptoms, particularly when treated intramuscularly. Respiratory support may be required where excessive doses cause paralysis of the respiratory muscles. In the event of overdose, the patient should be medically monitored for symptoms of excessive muscle weakness or muscle paralysis *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.4)]*. Symptomatic treatment may be necessary.

Symptoms of overdose are not likely to be present immediately following injection. Should accidental injection or oral ingestion occur, the person should be medically supervised for several weeks for signs and symptoms of excessive muscle weakness or paralysis.

There is no significant information regarding overdose from clinical studies of XEOMIN.

In the event of overdose, antitoxin raised against botulinum toxin is available from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in Atlanta, GA. However, the antitoxin will not reverse any botulinum toxin-induced effects already apparent by the time of antitoxin administration. In the event of suspected or actual cases of botulinum toxin poisoning, please contact your local or state Health Department to process a request for antitoxin through the CDC. If you do not receive a response within 30 minutes, please contact the CDC directly at 770-488-7100. More information can be obtained at http://www.cdc.gov/ncidod/srp/drugs/formulary.html#1a.

11 DESCRIPTION
The active ingredient of XEOMIN is botulinum toxin type A produced from fermentation of Hall strain *Clostridium botulinum* serotype A. The botulinum toxin complex is purified from the culture supernatant and then the active ingredient is separated from the proteins (hemagglutinins and non-hemagglutinins) through a series of steps yielding the active neurotoxin with molecular weight of 150 kDa, without accessory proteins. XEOMIN is a sterile white to off-white lyophilized powder intended for intramuscular or intra-salivary gland injection after reconstitution with preservative-free 0.9% Sodium Chloride Injection, USP *[see Dosage Forms and Strengths (3)]*. One vial of XEOMIN contains 50 Units, 100 Units, or 200 Units of incobotulinumtoxinA, human albumin (1 mg), and sucrose (4.7 mg).

The primary release procedure for XEOMIN uses a cell-based potency assay to determine the potency relative to a reference standard. One Unit corresponds to the median intraperitoneal lethal dose (LD_{50}) in mice. As the method for conducting the assay is specific to XEOMIN, Units of biological activity of XEOMIN cannot be converted into Units of any other botulinum toxin assessed with other specific assays.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action
XEOMIN blocks cholinergic transmission at the neuromuscular and salivary neuroglandular junction by inhibiting the release of acetylcholine from peripheral cholinergic nerve endings. This inhibition occurs according to the following sequence: neurotoxin binding to cholinergic nerve terminals, internalization of the neurotoxin into the nerve terminal, translocation of the light-chain part of the molecule into the cytosol of the nerve terminal, and enzymatic cleavage of SNAP25, a presynaptic target protein essential for the release of acetylcholine. In both muscles and glands, impulse transmission is re-established by the formation of new nerve endings.

12.3 Pharmacokinetics
Using currently available analytical technology, it is not possible to detect XEOMIN in the peripheral blood following intramuscular or intraglandular injection at the recommended doses.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
Carcinogenesis
Studies to evaluate the carcinogenic potential of XEOMIN have not been conducted.

Mutagenesis
Genotoxicity studies have not been conducted for XEOMIN.

Impairment of Fertility
In a fertility and early embryonic development study in rabbits, males and females were dosed with XEOMIN (1.25 Units/kg, 2.5 Units/kg, or 3.5 Units/kg) intramuscularly every two weeks for 5 and 3 doses, respectively, beginning 2 weeks prior to mating. No effects on mating or fertility were observed. The highest dose tested is approximately twice the maximum recommended human dose for cervical dystonia (120 Units) on a body weight basis.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Chronic Sialorrhea
Chronic Sialorrhea in Adult Patients
The efficacy and safety of XEOMIN for the treatment of chronic sialorrhea in adult patients were evaluated in a double-blind, placebo-controlled clinical trial that enrolled a total of 184 patients with chronic sialorrhea resulting from Parkinson's disease, atypical parkinsonism, stroke, or traumatic brain injury, that was present for at least three months. Patients with a history of aspiration pneumonia, amyotrophic lateral sclerosis, salivary gland or duct malformation, and gastroesophageal reflux disease were excluded. The study consisted of a 16-week main phase, followed by an extension period of dose-blinded treatment with XEOMIN.

In the main phase, a fixed total dose of XEOMIN (100 Units or 75 Units) or placebo was administered into the parotid and submandibular salivary glands in a 3:2 dose ratio. The co-primary efficacy variables were the change in unstimulated Salivary Flow Rate (uSFR, Table 14) and the change in Global Impression of Change Scale (GICS, Table 15) at Week 4 post-injection. A total of 173 treated patients completed the main phase of the study. For both the uSFR and GICS, XEOMIN 100 Units was significantly better than placebo (see Table 14 and Table 15). XEOMIN 75 Units was not significantly better than placebo.

Table 14: Mean Change in uSFR (g/min) from Baseline at Week 4, 8, 12, and 16 of Main Phase

	XEOMIN 100 Units N=73	**Placebo N=36**
Week 4*	-0.13	-0.04
Week 8	-0.13	-0.02
Week 12	-0.12	-0.03
Week 16	-0.11	-0.01

*p=0.004

Table 15: Mean GICS at Week 4, 8, 12, and 16 of Main Phase

	XEOMIN 100 Units N=74	**Placebo N=36**
Week 4*	1.25	0.67
Week 8	1.30	0.47
Week 12	1.21	0.56
Week 16	0.93	0.41

*p=0.002

In the extension period, patients received up to three additional treatments with XEOMIN 100 Units or 75 Units every 16±2 weeks, for a total exposure duration of up to 64 weeks. Patients had periodic dental examinations to monitor for changes in dentition and oral mucosa. A total of 151 patients completed the extension period.

Chronic Sialorrhea in Pediatric Patients

The efficacy and safety of XEOMIN for the treatment of chronic sialorrhea in pediatric patients were evaluated in a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled (ages 6-17 years), parallel-group, multicenter trial that enrolled and treated a total of 216 pediatric patients 6-17 years of age with chronic sialorrhea associated with cerebral palsy, other genetic or congenital disorders, or traumatic brain injury. An additional 35 patients 2-5 years of age were treated with open-label XEOMIN in that study. The study consisted of a 16-week main phase, followed by an open-label extension period of treatment with XEOMIN where patients could receive up to 3 additional treatments with XEOMIN every 16 ± 2 weeks, for a total exposure duration of up to 64 weeks (222 patients completed the extension period).

In the main phase, patients 6-17 years of age were administered a total dose of XEOMIN according to body weight (up to 75 Units), or placebo, into the parotid and submandibular glands in a 3:2 dose ratio, using ultrasound guidance. Patients 2-5 years of age all received open-label treatment with XEOMIN, according to body weight, using ultrasound guidance. Patients with a body weight <12 kg were excluded.

The primary efficacy analysis was conducted in the 6-17 years of age patient group. The co-primary endpoints were the change in unstimulated Salivary Flow Rate (uSFR, Table 16) and carer's Global Impression of Change Scale (GICS, Table 17) at Week 4 post-injection.

For both the uSFR and GICS, XEOMIN was statistically significantly better than placebo (see Table 16 and Table 17).

Table 16: Mean change in uSFR (g/min) from Baseline at Week 4, 8, 12, and 16 of Main Phase

	XEOMIN (6-17 years) N = 148	**Placebo (6-17 years) N=72**
Week 4*	-0.14	-0.07
Week 8	-0.16	-0.07
Week 12	-0.16	-0.06
Week 16	-0.15	-0.08

*p=0.0012

Table 17: Mean carer's GICS at Week 4, 8, 12, and 16 of Main Phase

	XEOMIN (6-17 years) N = 148	**Placebo (6-17 years) N=72**
Week 4*	0.91	0.63
Week 8	0.94	0.54
Week 12	0.87	0.47
Week 16	0.77	0.38

*p=0.0320

Efficacy in pediatric patients 2 to 5 years of age is extrapolated from the finding of efficacy in older pediatric patients.

14.2 Upper Limb Spasticity

Upper Limb Spasticity in Adult Patients

The efficacy and safety of XEOMIN for the treatment of upper limb spasticity in adult patients were evaluated in two Phase 3, randomized, multi-center, double-blind studies.

Study 1 and Study 2 were both prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized, multi-center trials with an open-label extension period (OLEX) to investigate the efficacy and safety of XEOMIN in the treatment of post-stroke spasticity of the upper limb. For patients who had previously received botulinum toxin treatment in any body region, Study 1 and Study 2 required that ≥12 months and ≥4 months, respectively, had passed since the most recent botulinum toxin administration.

Study 1 consisted of a 12-week main phase followed by three 12-week OLEX treatment cycles for a total exposure duration of 48 weeks. The study included 317 treatment-naïve patients who were at least three months post-stroke in the main study period (210 XEOMIN and 107 placebo). During the main period, XEOMIN (fixed total dose of 400 Units) and placebo were administered intramuscularly to the defined primary target clinical pattern chosen from among the flexed elbow, flexed wrist, or clenched fist patterns and to other affected muscle groups. 296 treated patients completed the main phase and participated in the first OLEX cycle. Each OLEX cycle consisted of a single treatment session (XEOMIN 400 Units total dose, distributed among all affected muscles) followed by a 12-week observation period.

Study 2 consisted of a 12-to-20-week main phase followed by an OLEX period of 48 – 69 weeks, for up to 89 weeks of exposure to XEOMIN. The study included 148 treatment-naïve and pre-treated patients with a confirmed diagnosis of post-stroke spasticity of the upper limb who were at least six months post-stroke (73 XEOMIN and 75 placebo). During the main period, for each patient, the clinical patterns of flexed wrist and clenched fist were treated with fixed doses (90 Units and 80 Units, respectively). Additionally, if other upper limb spasticity patterns were present, the elbow, forearm and thumb muscles could be treated with fixed doses of XEOMIN per muscle. 145 patients completed the main phase and participated in the OLEX period, during which time the dosing of each involved muscle could be adapted individually. During the main and OLEX periods, the maximum total dose per treatment session and 12-week interval was 400 Units.

The average XEOMIN doses injected into specific muscles and the number of injection sites per muscle in Study 1 and Study 2 are presented in Table 18.

Table 18: Doses Administered to Individual Muscles (Main Period) in Adult Upper Limb Spasticity Study 1 and Study 2 Intent to Treat (ITT)

Muscle Group	**Muscle**	**Study 1 Units Injected** **XEOMIN (N=210) Mean±SD**	**Injection Site Per Muscle** **XEOMIN Median (Min; Max)**	**Study 2 Units Injected** **XEOMIN (N=73) Mean±SD**	**Injection Site Per Muscle** **XEOMIN Median (Min; Max)**
All	Overall	400 ± 2 Units	--	307 ± 77 Units	--
Elbow flexors	Overall	151 ± 50 Units	5 (1; 11)	142 ± 30 Units	5 (2; 9)
	Biceps	90 ± 21 Units	3 (1; 4)	80 ± 0 Units	3 (2; 4)
	Brachialis	52 ± 26 Units	2 (1; 4)	50 ± 0 Units	2 (1; 2)
	Brachioradialis	43 ± 16 Units	2 (1; 3)	60 ± 2Units	2 (1; 3)
Wrist flexors	Overall	112 ± 43 Units	4 (1; 6)	90 ± 0 Units	4 (4; 4)
	Flexor carpi radialis	58 ± 22 Units	2 (1; 3)	50 ± 0 Units	2 (2; 2)
	Flexor carpi ulnaris	56 ± 22 Units	2 (1; 3)	40 ± 0 Units	2 (2; 2)
Finger flexors	Overall	104 ± 35 Units	4 (1; 4)	80 ± 0 Units	4 (4; 4)
	Flexor digitorum profundus	54 ± 19 Units	2 (1; 2)	40 ± 0 Units	2 (2; 2)
	Flexor digitorum superficialis	54 ± 19 Units	2 (1; 2)	40 ± 0 Units	2 (2; 2)
Forearm pronators	Overall	52 ± 24 Units	2 (1; 3)	47 ± 16 Units	2 (1; 3)
	Pronator quadratus	26 ± 13 Units	1 (1; 1)	25 ± 0 Units	1 (1; 1)
	Pronator teres	42 ± 13 Units	1 (1; 2)	40 ± 0 Units	1.5 (1; 2)
Thumb flexors/ adductors	Overall	37 ± 25 Units	2 (1; 4)	25 ± 10 Units	1.5 (1; 3)
	Adductor pollicis	14 ± 8 Units	1 (1; 1)	10 ± 0 Units	1 (1; 1)
	Flexor pollicis brevis / opponens pollicis	14 ± 9 Units	1 (1; 1)	10 ± 0 Units	1 (1; 1)
	Flexor pollicis longus	26 ± 16 Units	1 (1; 2)	20 ± 0 Units	1 (1; 1)

In Study 1, the primary efficacy variable was the change from baseline in Ashworth Scale (AS) score of the primary target clinical pattern determined by the investigator at the Week 4 visit. The Ashworth Scale is a clinical measure of the severity of spasticity by judging resistance to passive movement. The spasticity of the elbow flexors, wrist flexors, finger flexors, and thumb muscles as well as the forearm pronators was assessed on the 0 to 4-point Ashworth scale at each visit. The co-primary efficacy variable of Study 1 was the Investigator's Global Impression of Change Scales (GICS) after 4 Weeks of treatment with XEOMIN or placebo. The GICS is a global measure of a subject's functional improvement. Investigators were asked to evaluate the subject's global change in spasticity of the upper limb due to treatment, compared to the condition before the last injection. The response was assessed using a 7-point Likert scale that ranges from –3 (very much worse) to +3 (very much improved). XEOMIN was considered to be superior to placebo in Study 1 only if statistical significance was reached in both the AS and GICS variables.

The primary efficacy results are displayed in Table 19.

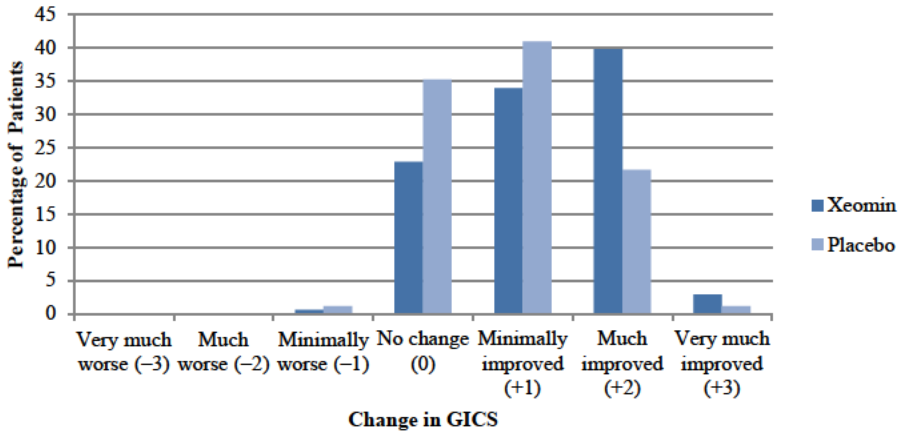
Table 19: Efficacy Results by Patterns of Spasticity in Adult Upper Limb Spasticity Study 1, Week 4

	Mean Change in Ashworth Scale	
	XEOMIN (N=171)	Placebo (N=88)
Total Primary Target Clinical Pattern (flexed wrist, flexed elbow, and clenched fist)	-0.9	-0.5

The analysis is based on Last Observation Carried Forward in the Intent To Treat population. $p<0.001$

A greater percentage of XEOMIN-treated subjects (43%) than placebo-treated subjects (23%) reported 'very much improved' and 'much improved' in their spasticity (see Figure 8).

Figure 8: Investigator's GICS in Adult Upper Limb Spasticity Study 1



Upper Limb Spasticity in Pediatric Patients

Study 1 was a prospective, double-blind, dose-response, randomized, multi-center trial with an open-label extension period to evaluate the efficacy and safety of XEOMIN for the treatment of upper limb spasticity in pediatric patients. Study 1 enrolled a total of 350 pediatric patients 2 to 17 years of age with upper limb spasticity in one or both upper limbs. In the double-blind main period of Study 1, patients were randomized to one of three dosages of XEOMIN: 2 Units/kg (maximum 50 Units per upper limb), 6 Units/kg (maximum 150 Units per upper limb); or 8 Units/kg (maximum 200 Units per upper limb). The maximum dose, if both upper limbs were treated, respectively was 4 Units/kg (maximum 100 Units), 12 Units/kg (maximum 300 Units), or 16 Units/kg (maximum 400 Units). For treatment of flexed elbow, injection of biceps brachii was mandatory. The investigator could select 1 of the 2 other muscles contributing to spasticity of elbow flexion (i.e., brachialis and brachioradialis) for injection. For patients needing treatment for a flexed wrist, both the flexor carpi radialis and flexor carpi ulnaris were injected. Study 1 used a dose-response design, in which the two highest dosages of XEOMIN (8 Units/kg and 6 Units/kg) were compared to the lowest dosage (2 Units/kg), which served as control. In the absence of a placebo control, the efficacy of the 2 Units/kg dosage of XEOMIN could not be evaluated in Study 1.

The co-primary efficacy variables in Study 1 were the change from baseline on the Ashworth Scale for the primary clinical target pattern (i.e., elbow flexors or wrist flexors), and the Investigator's Global Impression of Change Scale (GICS), both at Week 4. The GICS is a global measure of a subject's functional improvement based on a 7-point Likert scale that ranges from -3 = very much worse to +3 = very much improved.

As displayed in Table 20, the change from baseline in Ashworth Scale score was significantly greater for patients treated with XEOMIN 8 Units/kg than for patients treated with XEOMIN 2 Units/kg. The difference in GICS score between patients treated with XEOMIN 8 Units/kg and those treated with XEOMIN 2 Units/kg did not reach statistical significance. However, the clinical meaningfulness of the difference in Ashworth Scale score change between patients treated with XEOMIN 8 Units/kg and those treated with XEOMIN 2 Units/kg was established by a responder analysis, in which the proportion of patients with a 1-point change or greater on the Ashworth Scale was examined. In that analysis, 86% of patients treated with XEOMIN 8 Units/kg met the responder definition, compared to 71% of patients treated with XEOMIN 2 Units/kg (nominal p value = 0.0099).

There was no significant difference in change from baseline in Ashworth Scale score, GICS score, or proportion of responders between patients treated with XEOMIN 6 Units/kg and those treated with XEOMIN 2 Units/kg. Therefore, the efficacy of a 6 Units/kg dosage of XEOMIN for the treatment of upper limb spasticity in pediatric patients was not established in Study 1.

Table 20: Ashworth Scale and GICS Efficacy Results in Pediatric Upper Limb Spasticity Study 1, Week 4

	XEOMIN 2 Units/kg (N=87)	XEOMIN 8 Units/kg (N=176)
Ashworth Scale		
Mean Change from Baseline at Week 4	-0.9	-1.2
LS Mean Difference versus XEOMIN 2 Units/kg (95% CIs)	--	-0.22* (-0.40, -0.04)
GICS		
Mean at Week 4	1.6	1.7
LS Mean Difference versus XEOMIN 2 Units/kg (95% CIs)	--	0.09 (-0.10, 0.28)

*p-value versus low dose group <0.05
LS = Least Square Mean difference
CI = Confidence Interval

14.3 Cervical Dystonia

XEOMIN has been investigated in a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial in a total of 233 patients with cervical dystonia. Patients had a clinical diagnosis of predominantly rotational cervical dystonia, with baseline Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) total score ≥20, TWSTRS severity score ≥10, TWSTRS disability score ≥3, and TWSTRS pain score ≥1. For patients who had previously received a botulinum toxin treatment for cervical dystonia, the trial required that ≥10 weeks had passed since the most recent botulinum toxin administration. Patients with swallowing disorders or any significant neuromuscular disease that might interfere with the study were excluded from enrollment. Patients were randomized (1:1:1) to receive a single administration of XEOMIN 240 Units (n=81), XEOMIN 120 Units (n=78), or placebo (n=74). Each patient received a single administration of 4.8 mL of reconstituted study agent (XEOMIN 240 Units, XEOMIN 120 Units, or placebo). The investigator at each site decided which muscles would receive injections of the study agent, the number of injection sites, and the volume at each site. The muscles most frequently injected were the splenius capitis/semispinalis, trapezius, sternocleidomastoid, scalene, and levator scapulae muscles. Table 21 indicates the average XEOMIN dose, and percentage of total dose, injected into specific muscles in the pivotal clinical trial.

Table 21: XEOMIN 120 Units Initial Dose (Units and % of the Total Dose) by Unilateral Muscle Injected During Double Blind Pivotal Phase 3 Study

	XEOMIN Dose Injected		
	Number of Patients Injected Per Muscle	**Median XEOMIN Units**	**75th percentile XEOMIN Units**
Sternocleidomastoid	63	25	35
Splenius capitis/ Semispinalis capitis	78	48	63
Trapezius	55	25	38
Levator scapulae	49	25	25
Scalenus (medius and anterior)	27	20	25

Most patients received a total of 2-10 injections into the selected muscles. Patients were assessed by telephone at one week post-injection, during clinic visits at Weeks 4 and 8, and then by telephone assessments or clinic visits every two weeks up to Week 20.

The mean age of the study patients was 53 years, 66% of the patients were women, and 91% were White. At study baseline, 61% of patients had previously received a botulinum toxin as treatment for cervical dystonia. The study was completed by 94% of study patients. Three patients discontinued the study prematurely due to adverse events: two patients in the 240 Unit group experienced musculoskeletal pain and muscle weakness, and one patient in the 120 Unit group experienced nausea and dizziness.

The primary efficacy endpoint was the change in the TWSTRS total score from baseline to Week 4 post-injection, in the intent-to-treat (ITT) population, with missing values replaced by the patient's baseline value. TWSTRS evaluates the severity of dystonia, patient-perceived disability from dystonia, and pain, with a range of possible scores from 0 to 85. The mean change in the total TWSTRS score was significantly greater for both XEOMIN groups than for the placebo group (Table 22).

Table 22: Change in TWSTRS Score at Week 4 in Patients with Cervical Dystonia (Double Blind Pivotal Phase 3 study)

TWSTRS Assessment	**XEOMIN 240 Units (N=78)**	**XEOMIN 120 Units (N=81)**	**Placebo (N =74)**
Total TWSTRS at baseline	42.1	42.6	41.8
Total TWSTRS at Week 4	31.2	32.7	39.5
Mean (SD) Change in TWSTRS score from baseline to Week 4	-10.9 (11.7)	-9.9 (10.4)	-2.2 (7.3)
Mean difference from placebo (95% CI)	-9.0 (-12.0, -5.9)	-7.5 (-10.4, -4.6)	
p-value* versus placebo	<0.001	<0.001	

*p-value(s) are from ANCOVA model.
SD = Standard Deviation, CI = Confidence Interval.

The efficacy of XEOMIN was similar in patients who were botulinum toxin naïve and those who had received botulinum toxin prior to this study.

Examination of age and gender subgroups did not identify differences in response to XEOMIN among these subgroups.

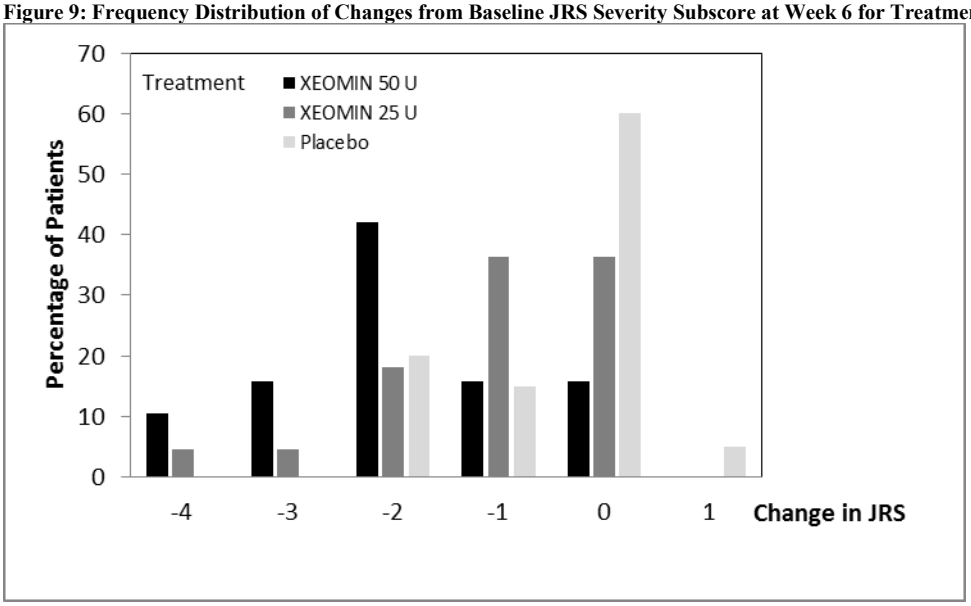
14.4 Blepharospasm

Treatment-Naïve Patients

The efficacy and safety of XEOMIN for the treatment of blepharospasm in treatment-naïve patients were evaluated in Study 1, a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial in a total of 61 patients. Patients had a clinical diagnosis of blepharospasm, with a baseline Jankovic Rating Scale (JRS) severity subscore ≥2. Patients were defined as treatment-naïve if at least 12 months had passed since their last botulinum toxin treatment for blepharospasm. During the placebo-controlled phase, a fixed total dose of 25 Units XEOMIN (n=22), 50 Units XEOMIN (n=19), or placebo (n=20) was administered intramuscularly at 6 injection sites per eye (Figure 6). Of the 61 patients randomized, 55 patients completed the placebo-controlled phase. Patients only continued to the open-label extension (OLEX) period if they had a confirmed need for a re-injection by week 20 of the placebo-controlled phase. A total of 39 patients entered and completed the OLEX phase.

The primary efficacy variable was the change from baseline in JRS Severity subscore determined at Week 6 after the injection. The 50 Unit treatment group demonstrated statistically significant improvements compared to placebo, with a difference of -1.2 (p=0.0004). The change from baseline in the JRS Severity subscore for the 25 Unit treatment group 6 weeks after the injection was not statistically significant, with a difference of -0.5 (p=0.1452) compared to placebo (see Figure 9).

Figure 9: Frequency Distribution of Changes from Baseline JRS Severity Subscore at Week 6 for Treatment-Naïve Patients



Pre-Treated Patients

The efficacy and safety of XEOMIN for the treatment of blepharospasm patients pre-treated with onabotulinumtoxinA (Botox) were evaluated in Study 2, a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial in a total of 109 patients. Patients had a clinical diagnosis of benign essential blepharospasm, with baseline JRS Severity subscore ≥2, and a stable satisfactory therapeutic response to previous administrations of onabotulinumtoxinA (Botox). At least 10 weeks had to have elapsed since the most recent onabotulinumtoxinA administration. Patients with any significant neuromuscular disease that might interfere with the study were excluded from enrollment. Patients were randomized (2:1) to receive a single administration of XEOMIN (n=75) or placebo (n=34). Each patient in the XEOMIN group received a XEOMIN treatment (dose, volume, dilution, and injection sites per muscle) that was similar to the most recent onabotulinumtoxinA injection sessions prior to study entry. The highest dose permitted in this study was 100 Units (50 Units per eye); the mean XEOMIN dose was 33 Units per eye.

In Table 23 the most frequently injected sites, the median dose per injection site, and the median number (and range) of injection sites per eye are presented.

Table 23: Median Dose and Median Number of Injection Sites per Eye (Blepharospasm)

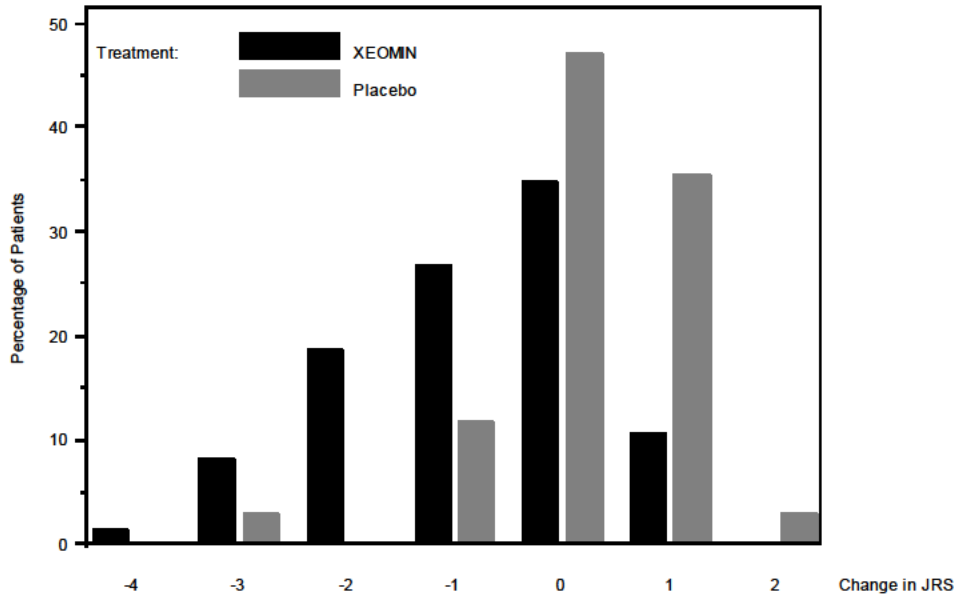
Injection Area	Median Units XEOMIN	Median Number of Injection Sites (Min-Max)
Temporal Area	13	2 (1 – 6)
Eyebrow Area	5	1 (1 – 4)
Upper Lid Area	10	2 (1 – 4)
Lower Lid Area	8	2 (1 – 3)
Orbital Rim	5	1 (1 – 3)

Patients were assessed during clinic visits at Weeks 3 and 6, and then by telephone or at clinic visits every two weeks up to Week 20.

The mean age of the study patients was 62 years, 65% of the patients were women, and 83% were White. The study was completed by 94% of study patients. Approximately one third of patients had other dystonic phenomena; in all but 1% this was limited to facial, cervical, perioral and mandibular muscles. No patients discontinued the study prematurely due to adverse events.

The primary efficacy endpoint was the change in the JRS Severity subscore from baseline to Week 6 post-injection, in the intent-to-treat (ITT) population, with missing values replaced by the patient's most recent value (i.e., last observation carried forward). In the ITT population, the difference between the XEOMIN group and the placebo group in the change of the JRS Severity subscore from baseline to Week 6 was -1.0 (95% CI -1.4; -0.5) points. Comparison of the XEOMIN group to the placebo group was statistically significant at $p<0.001$.

Figure 10: Frequency Distribution of Changes from Baseline JRS Severity Subscore at Week 6



Examination of age and gender subgroups did not identify substantial differences in response to XEOMIN among these subgroups.

14.5 Glabellar Lines

Two identically designed randomized, double-blind, multi-center, placebo controlled clinical trials (Studies GL-1 and GL-2) were conducted to evaluate XEOMIN for use in the temporary improvement of moderate to severe glabellar lines. The studies enrolled 547 healthy patients (≥18 years old) with glabellar lines of at least moderate severity at maximum frown. Three hundred sixty six subjects were treated with 20 Units of XEOMIN and 181 subjects were treated with placebo. Subjects were excluded if they had marked ptosis, deep dermal scarring, or an inability to lessen glabellar lines, even by physically spreading them apart. The mean age of study subjects was 46 years. The majority of patients were female (86% and 93% in Studies GL-1 and GL-2, respectively), and predominantly Caucasian (89% and 65% respectively). The study subjects received either 20 Units of XEOMIN or an equal amount of placebo. The total dose was delivered in 5 equally divided intramuscular injections of 4 Units each to specific sites (see Figure 7). Subjects were followed up for 120 days.

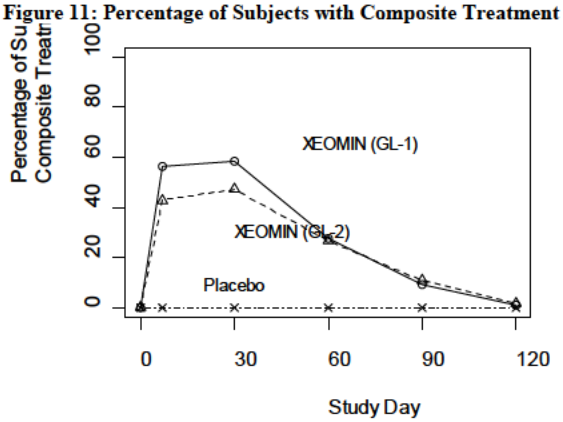
Investigators and subjects assessed efficacy at maximum frown on Day 30 of treatment using a 4-point scale (0=none, 1=mild, 2=moderate, 3=severe). Composite treatment success was defined as a 2-grade improvement on this scale compared to baseline for both the investigator's and subject's assessments on Day 30. The percentage of subjects with treatment success was greater on the XEOMIN arm than the placebo arm at Day 30 in both studies (see Table 24). The percentage of subjects with composite treatment success at each visit is presented in Figure 11.

Table 24: Treatment Success at Day 30 (at Least 2 Grades Improvement from Baseline at Maximum Frown)

	GL-1		GL-2	
	XEOMIN (N=184)	Placebo (N=92)	XEOMIN (N=182)	Placebo (N=89)
Composite Treatment Success*	111 (60%)	0 (0%)	87 (48%)	0 (0%)
Investigator Assessment	141 (77%)	0 (0%)	129 (71%)	0 (0%)
Subject Assessment	120 (65%)	0 (0%)	101 (55%)	1 (1%)

* Success on both the Investigator and Subject Assessments

Figure 11: Percentage of Subjects with Composite Treatment Success by Visit – Observed Cases (GL-1 and GL-2)



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

XEOMIN for injection is a sterile white to off-white lyophilized powder supplied in Type 1 borosilicate glass single-dose vials with tamper-proof aluminum seals and bromobutyl rubber closures that are not made with natural rubber latex in the following pack sizes:

Upper Limb Spasticity and Cervical Dystonia

Package	XEOMIN 50 Units	XEOMIN 100 Units	XEOMIN 200 Units
Carton with one single-dose vial	NDC 0259-1605-01	NDC 0259-1610-01	NDC 0259-1620-01

Chronic Sialorrhea and Blepharospasm

Package	XEOMIN 50 Units	XEOMIN 100 Units
Carton with one single-dose vial	NDC 0259-1605-01	NDC 0259-1610-01

Glabellar Lines

Package	XEOMIN 50 Units	XEOMIN 100 Units
Carton with one single-dose vial	NDC 46783-161-01	NDC 46783-160-01

16.2 Storage and Handling

Unopened vials of XEOMIN should be stored at or below 25°C (77°F). Refrigeration of unopened vials is not required. Do not use after the expiration date on the vial. Reconstituted XEOMIN may be stored in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for up to 24 hours until time of use *[see Dosage and Administration (2.7)].*

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Swallowing, Speaking, or Breathing Difficulties or Other Unusual Symptoms

Advise patients to inform their healthcare provider if they develop any unusual symptoms, including difficulty with swallowing, speaking, or breathing, or if any existing symptom worsens *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1, 5.4)].* Inform patients of the risk of aspiration.

Ability to Operate Machinery or Vehicles

Counsel patients that if loss of strength, muscle weakness, blurred vision, or drooping eyelids occur, they should avoid driving a car or engaging in other potentially hazardous activities.

Corneal Exposure, Corneal Ulceration, and Ectropion in Patients Treated for Blepharospasm

Inform patients that injections of XEOMIN may cause reduced blinking or effectiveness of blinking, and that they should seek immediate medical attention if eye pain or irritation occurs following treatment *[see Warnings and Precautions (5.5)].*

Manufactured by:
Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstrasse 100
Frankfurt Germany
U.S. License Number 1830

Distributed by:
Merz Pharmaceuticals, LLC
6601 Six Forks Road, Suite 430
Raleigh, NC 27615

and

Merz North America, Inc.
4133 Courtney Street, Suite 10
Franksville, WI 53126

© 2023 Merz Pharmaceuticals, LLC
XEOMIN® is a registered trademark of Merz Pharma GmbH & Co KGaA.
All trademarks are the property of their respective owners.
Patent www.https://www.merztherapeutics.com/us/patents/



IN00180-01

MEDICATION GUIDE
XEOMIN® (Zeo-min)
(incobotulinumtoxinA)
for injection, for intramuscular or intraglandular use

What is the most important information I should know about XEOMIN?
XEOMIN may cause serious side effects that can be life-threatening. Call your doctor or get medical help right away if you have any of these problems after treatment with XEOMIN:

- **Problems with swallowing, speaking, or breathing. These problems can happen hours to weeks after an injection of XEOMIN** if the muscles that you use to breathe and swallow become weak after the injection. Death can happen as a complication if you have severe problems with swallowing or breathing after treatment with XEOMIN.
  - People with certain breathing problems may need to use muscles in their neck to help them breathe. These people may be at greater risk for serious breathing problems with XEOMIN.
  - Swallowing problems may last for several months. People who cannot swallow well may need a feeding tube to receive food and water. If swallowing problems are severe, food or liquids may go into your lungs. People who already have swallowing or breathing problems before receiving XEOMIN have the highest risk of getting these problems.
- **Spread of toxin effects.** In some cases, the effect of botulinum toxin may affect areas of the body away from the injection site and cause symptoms of a serious condition called botulism. The symptoms of botulism include:
  - loss of strength and muscle weakness all over the body
  - double vision
  - blurred vision and drooping eyelids
  - hoarseness or change or loss of voice
  - trouble saying words clearly
  - loss of bladder control
  - trouble breathing
  - trouble swallowing

These symptoms can happen hours to weeks after you receive an injection of XEOMIN.

These problems could make it unsafe for you to drive a car or do other dangerous activities. See **"What should I avoid while receiving XEOMIN?"**

What is XEOMIN?
XEOMIN is a prescription medicine:

- that is injected into glands that make saliva and is used to treat long-lasting (chronic) drooling (sialorrhea) in adults and in children 2 to 17 years of age.
- that is injected into muscles and used to:
  - treat increased muscle stiffness in the arm because of upper limb spasticity in adults.
  - treat increased muscle stiffness in the arm in children 2 to 17 years of age with upper limb spasticity, excluding spasticity caused by cerebral palsy.
  - treat the abnormal head position and neck pain with cervical dystonia (CD) in adults.
  - treat abnormal spasm of the eyelids (blepharospasm) in adults.
  - improve the look of moderate to severe frown lines between the eyebrows (glabellar lines) for a short period of time (temporary) in adults.

It is not known if XEOMIN is safe and effective in children younger than:

- 2 years of age for the treatment of chronic sialorrhea
- 2 years of age for the treatment of upper limb spasticity
- 18 years of age for the treatment of cervical dystonia, blepharospasm, or glabellar lines

Do not take XEOMIN if you:

- are allergic to XEOMIN or any of the ingredients in XEOMIN. See the end of this Medication Guide for a list of ingredients in XEOMIN.
- had an allergic reaction to any other botulinum toxin products such as rimabotulinumtoxinB (MYOBLOC), onabotulinumtoxinA (BOTOX, BOTOX COSMETIC), or abobotulinumtoxinA (DYSPORT).
- have a skin infection at the planned injection site.

Before receiving XEOMIN, tell your doctor about all of your medical conditions, including if you:

- have a disease that affects your muscles and nerves (such as amyotrophic lateral sclerosis [ALS or Lou Gehrig's disease], myasthenia gravis or Lambert-Eaton syndrome). See **"What is the most important information I should know about XEOMIN?"**
- have had any side effects from any other botulinum toxin in the past.
- have a breathing problem, such as asthma or emphysema.
- have a history of swallowing problems or inhaling food or fluid into your lungs (aspiration).
- have drooping eyelids.
- have had eye surgery.
- have had surgery on your face.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if XEOMIN can harm your unborn baby.

- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if XEOMIN passes into your breast milk.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins and herbal supplements. **Talk to your doctor before you take any new medicines after you receive XEOMIN.**

Using XEOMIN with certain other medicines may cause serious side effects. **Do not start any new medicines until you have told your doctor that you have received XEOMIN in the past. Especially tell your doctor if you:**

- have received any other botulinum toxin product in the last four months.
- have received injections of botulinum toxin such as rimabotulinumtoxinB (MYOBLOC), onabotulinumtoxinA (BOTOX, BOTOX COSMETIC) or abobotulinumtoxinA (DYSPORT) in the past. Be sure your doctor knows exactly which product you received. The dose of XEOMIN may be different from other botulinum toxin products that you have received.
- have recently received an antibiotic by injection or inhalation.
- take muscle relaxants.
- take an allergy or cold medicine.
- take a sleep medicine.

Ask your doctor if you are not sure if you take any of the medicines listed above.

Know the medicines you take. Keep a list of your medicines with you to show your doctor and pharmacist each time you get a new medicine.

How will I receive XEOMIN?

- XEOMIN is a shot (injection) that your doctor will give you.
- XEOMIN is injected into your affected muscles or glands.
- Your doctor may change your dose of XEOMIN during treatment.

What should I avoid while taking XEOMIN?

XEOMIN may cause loss of strength or general muscle weakness, blurred vision, or drooping eyelids within hours to weeks of taking XEOMIN. **If this happens, do not drive a car, operate machinery, or do other dangerous activities.** See **"What is the most important information I should know about XEOMIN? "**

What are the possible side effects of XEOMIN?

XEOMIN may cause serious side effects, including:

See "What is the most important information I should know about XEOMIN?"

- **Injury to the cornea (the clear front surface of the eye) in people treated for blepharospasm.** People who receive XEOMIN to treat spasm of the eyelid may have reduced blinking that can cause a sore on their cornea or other problems of the cornea. Call your healthcare provider or get medical care right away if you have eye pain or irritation after treatment with XEOMIN.
- **XEOMIN may cause other serious side effects including** allergic reactions. Symptoms of an allergic reaction to XEOMIN may include: itching, rash, redness, swelling, wheezing, trouble breathing, or dizziness or feeling faint. Tell your doctor or get medical help right away if you get wheezing or trouble breathing, or if you get dizzy or faint.

The most common side effects of XEOMIN in adults with chronic sialorrhea include:

- needing to have a tooth pulled (extracted)
- dry mouth
- diarrhea
- high blood pressure

The most common side effects of XEOMIN in children 2 to 17 years of age with chronic sialorrhea include:

- bronchitis
- nausea
- headache
- vomiting

The most common side effects of XEOMIN in adults with upper limb spasticity include:

- seizure
- nasal congestion, sore throat and runny nose
- dry mouth
- upper respiratory infection

The most common side effects of XEOMIN in children 2 to 17 years of age with upper limb spasticity include:

- nasal congestion, sore throat, and runny nose
- bronchitis

The most common side effects of XEOMIN in adults with cervical dystonia include:

- difficulty swallowing
- neck pain
- muscle weakness
- pain at the injection site
- muscle and bone pain

The most common side effects of XEOMIN in adults with blepharospasm include:

- drooping of the eyelid
- dry eye
- vision problems
- dry mouth

The most common side effect of XEOMIN in adults with glabellar lines include:

- headache

These are not all the possible side effects of XEOMIN.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about the safe and effective use of XEOMIN.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. You can ask your pharmacist or doctor for information about XEOMIN that is written for health professionals.

What are the ingredients in XEOMIN?

Active ingredient: botulinum toxin type A

Inactive ingredients: human albumin and sucrose

Manufactured by: Merz Pharmaceuticals GmbH, Eckenheimer Landstrasse 100, Frankfurt Germany U.S. License Number 1830
Distributed by: Merz Pharmaceuticals, LLC, 6601 Six Forks Road, Suite 430, Raleigh, NC 27615 and Merz North America, Inc. 4133 Courtney Street, Suite 10, Franksville, WI 53126

© 2023 Merz Pharmaceuticals, LLC, XEOMIN® is a registered trademark of Merz Pharma GmbH & Co KGaA.
All trademarks are the property of their respective owners.

Patent www.https://www.merztherapeutics.com/us/patents/

MERZ

IN00180-01

This Medication Guide has been approved by the U. S. Food and Drug Administration. Revised: 9/2023

XEOMIN
米国添付文書（和訳）

処方情報の概要
これらの概要には、XEOMIN®の安全かつ有効な使用に必要なすべての情報が含まれているわけではない。XEOMIN の処方情報全文を参照すること。

XEOMIN（インコボツリヌストキシン A）注射液、筋肉内投与または腺内投与用
米国での初回承認：2010 年

警告：毒素作用の遠位拡散
枠囲警告全文については処方情報全文を参照すること。
XEOMIN およびあらゆるボツリヌス毒素製剤では、その作用が投与部位から拡散し、ボツリヌス毒素作用に一致する症状を引き起こす。このような症状は、投与の数時間から数週間後に報告されている。嚥下障害および呼吸困難は生命を脅かす可能性があり、死亡例も報告されている。症状発現のリスクは痙縮の治療を行った小児で最も高いと考えられるが、成人（特にこのような症状の素因となる基礎疾患を有する成人）でも症状が発現する可能性がある。*(5.1)*。

----------最近の主な変更点----------

- 用法・用量（2.8） 2023/9
- 警告および使用上の注意（5.8） 2023/9

----------効能・効果----------

XEOMIN はアセチルコリン放出阻害剤および神経筋遮断剤であり、以下の疾患を有する患者の治療または改善を適応とする。

- 2 歳以上の慢性流涎症（1.1）
- 成人の上肢痙縮（1.2）
- 脳性麻痺による痙縮を除く 2~17 歳の小児患者の上肢痙縮（1.2）
- 成人の痙性斜頸（1.3）
- 成人の眼瞼痙攣（1.4）
- 成人の皺眉筋および／または鼻根筋の活動を伴う中等度から重度の眉間の皺の外観の一時的改善（1.5）

----------用法・用量----------

慢性流涎症：

- 成人：治療セッションごとの合計推奨用量は 100 単位であり、耳下腺 1 ヵ所あたり 30 単位、顎下腺 1 ヵ所あたり 20 単位を 16 週間以上の間隔を空けて投与する（2.2）
- 小児患者：推奨用量は体重に基づき算出し、耳下腺及び顎下腺にそれぞれ 3：2 の用量比で、16 週間以上の間隔を空けて投与する。超音波ガイドを推奨する（2.2）

上肢痙縮、痙性斜頸、および眼瞼痙攣：至適用量、投与頻度、および投与筋の投与部位数については、重症度およびボツリヌス毒素の治療歴のある患者では前回治療の効果に応じて、患者ごとに個別に調整する。

- 成人の上肢痙縮：合計推奨用量は最大 400 単位であり、患部筋に分割して投与する（2.3）
- 脳性麻痺による痙縮を除く小児患者の上肢痙縮：推奨総投与量は、片側の上肢あたり 8 単位/ kg（最大 200 単位）または両方の上肢で 16 単位/ kg（最大 400 単位）であり、患部筋に分割して投与する（2.3）
- 痙性斜頸：治療セッションごとの初回推奨用量は 120 単位である（2.4）
- 眼瞼痙攣：初回推奨用量は 50 単位である（片眼あたり 25 単位）（2.5）

眉間の皺：治療セッションごとの推奨用量は 20 単位であり、4 単位ごとに均等に分けて 5 ヵ所に筋肉内投与する（皺眉筋片側につき 2 ヵ所、鼻根筋に 1 ヵ所。最低 3 ヵ月の間隔を空けて再投与する）（2.6）

調製後の溶液：

- 耳下腺および顎下腺のみに筋肉内投与または腺内投与する（2.7）
- 1 回の投与セッションで、1 例の患者に対してのみ使用する（2.7）
- 調製手順は 50 単位、100 単位、および 200 単位バイアルに特有のものである（2.7）
- 冷蔵庫（2°C～8°C）に保管し、24 時間以内に使用する（2.7）

----------剤型および含量----------

- 注射用：単回投与バイアル中に凍結乾燥粉末 50 単位、100 単位、または 200 単位を含有する（3）

----------禁忌----------

- 有効成分である A 型ボツリヌス神経毒素または添加物のいずれかに対する既知の過敏症（4、5.3）
- 投与予定部位の感染症（4）

----------警告および使用上の注意----------

- 呼吸障害、会話障害、嚥下障害：両側の頸筋への投与を要する場合または既存の筋疾患を有する場合にはリスクが高まる。緊急治療を要することがある（5.1、5.4）
- XEOMIN の力価単位を他のボツリヌス毒素製剤に換算することはできない（5.2）
- 角膜の露出および潰瘍：予防策を要することがある（5.5）
- 眼瞼下垂のリスク：推奨用量に従う（5.6）

----------副作用----------

以下に示す発現率で認められた発現頻度の高い副作用のうち、プラセボよりも発現率の高い副作用は以下の通りである。

慢性流涎症：

- 成人の慢性流涎症（4%以上）：抜歯、口内乾燥、下痢、および高血圧（6.1）
- 小児患者の慢性流涎症（1%以上）：気管支炎、頭痛、および悪心／嘔吐（6.1）

痙縮：

- 成人の上肢痙縮（2%以上）：痙攣発作、上咽頭炎、口内乾燥、および上気道感染（6.1）
- 小児患者の上肢痙縮（3%以上）：上咽頭炎、および上気道感染（6.1）

痙性斜頸（5%以上）：嚥下障害、頚部痛、筋力低下、注射部位疼痛、および筋骨格痛（6.1）

眼瞼痙攣（10%以上）：眼瞼下垂、ドライアイ、視力障害、および口内乾燥（6.1）

眉間の皺（1%超）：頭痛（6.1）

副作用が疑われる場合には、Merz Pharmaceuticals, LLC（855-4693-7989）または FDA（1-800-FDA-1088 または www.fda.gov/medwatch）に連絡して報告すること。

----------相互作用----------

XEOMIN の効果は、アミノグリコシド系抗生物質または神経筋伝達を阻害するその他の薬剤によって増強すると考えられる。併用は厳重な監視の下で注意して行うこと（7）

----------特殊な集団への投与----------

- 妊婦：動物データによると、胎児に害をおよぼすおそれがある（8.1）

患者カウンセリング情報および医薬品ガイドについては 17 項を参照すること。

改訂：2023 年 9 月

処方情報全文：目次*

警告：毒素作用の遠位拡散
1 効能・効果
1.1 慢性流涎症
1.2 上肢痙縮
1.3 痙性斜頸
1.4 眼瞼痙攣
1.5 眉間の皺
2 用法・用量
2.1 安全上の注意
2.2 慢性流涎症
2.3 上肢痙縮
2.4 痙性斜頸
2.5 眼瞼痙攣
2.6 眉間の皺
2.7 調製および溶解手技
2.8 投与
2.9 有効性評価のためのモニタリング
3 剤型および含量
4 禁忌
5 警告および使用上の注意
5.1 毒素作用の拡散
5.2 ボツリヌス毒素製剤間の互換不能性
5.3 過敏症反応
5.4 嚥下障害および呼吸困難
5.5 眼瞼痙攣に対して治療を受けた患者における角膜露出、角膜潰瘍、および眼瞼外反
5.6 眉間の皺に対して治療を受けた患者における眼瞼下垂のリスク
5.7 ヒトアルブミンおよびウイルス疾患の伝播
5.8 注射部位の既存の状態
6 副作用
6.1 臨床試験成績
6.2 免疫原性
6.3 市販後経験
7 薬物相互作用
7.1 アミノグリコシド系抗生物質および神経筋伝達を阻害するその他の薬剤
7.2 抗コリン剤
7.3 その他のボツリヌス神経毒素製剤
7.4 筋弛緩剤
8 特殊な集団への投与
8.1 妊婦
8.2 授乳婦
8.4 小児等への投与
8.5 高齢者への投与
10 過量投与
11 組成・性状
12 薬効薬理
12.1 作用機序
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性
13.1 発がん性、変異原性、受胎能
14 臨床成績
14.1 慢性流涎症
14.2 上肢痙縮
14.3 痙性斜頸
14.4 眼瞼痙攣
14.5 眉間の皺
16 供給形態／貯法および取扱い上の注意
16.1 供給形態
16.2 貯法および取扱い上の注意
17 患者カウンセリング情報

*処方情報全文から削除した項目は記載していない。

処方情報全文

警告：毒素作用の遠位拡散

市販後報告から、XEOMIN およびあらゆるボツリヌス毒素製剤では、その作用が投与部位から拡散し、ボツリヌス毒素作用に一致する症状を引き起こすことが示唆されている。症状には、無力症、全身の筋力低下、複視、霧視、眼瞼下垂、嚥下障害、発声障害、構語障害、尿失禁、および呼吸困難などがある。このような症状は、投与の数時間から数週間後に報告されている。嚥下障害および呼吸困難は生命を脅かす可能性があり、死亡例も報告されている。症状発現のリスクは痙縮の治療で投与を受けている小児で最も高いと考えられるが、痙縮およびその他の疾患に対して治療を受けている成人および、特にこのような症状の素因となる基礎疾患を有する成人でも症状が発現する可能性がある。小児の痙縮を含む適応外使用および承認された適応症では、痙性斜頸の治療用量と同等の用量およびそれ以下の用量で、効果の拡散症例が報告されている *［警告および使用上の注意（5.1）参照］*。

1　効能・効果

1.1　慢性流涎症

XEOMIN は 2 歳以上の慢性流涎症の治療を適応とする。

1.2　上肢痙縮

成人の上肢痙縮

XEOMIN は成人患者における上肢痙縮の治療を適応とする。

脳性麻痺による痙縮を除く小児患者の上肢痙縮

脳性麻痺による痙縮を除く 2~17 歳の小児患者の上肢痙縮の治療を適応とする。

1.3　痙性斜頸

XEOMIN は成人患者における痙性斜頸の治療を適応とする。

1.4　眼瞼痙攣

XEOMIN は成人患者における眼瞼痙攣の治療を適応とする。

1.5　眉間の皺

XEOMIN は、成人患者における皺眉筋および／または鼻根筋の活動を伴う中等度から重度の眉間の皺について、その外観の一時的改善を適応とする。

2　用法・用量

2.1　安全上の注意

XEOMIN 注射液の力価単位は、本製剤および使用アッセイに特有のものである。他のボツリヌス毒素製剤に換算することはできないため、XEOMIN の生物学的活性単位を他の特有のアッセイを用いて評価したボツリヌス毒素製剤の単位と比較することや、当該単位に換算することはできない［*警告および使用上の注意（5.2）ならびに組成・性状（11）参照］*。調製後の XEOMIN は、筋肉内投与用または唾液腺内投与用である。

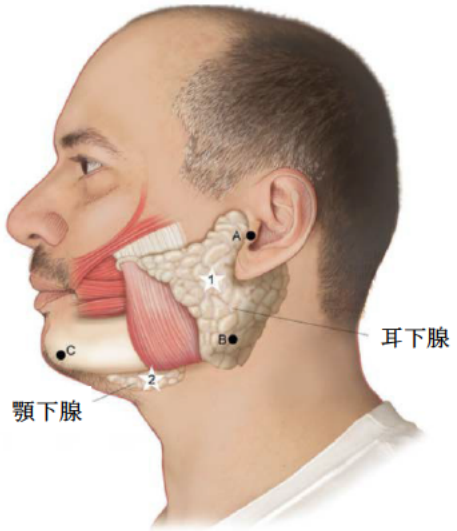
最大累積用量は、いずれの適応症についても、1 回の投与セッションで 400 単位を超えないことが推奨される。

2.2　慢性流涎症

成人の慢性流涎症

XEOMIN は両側の耳下腺および顎下腺に投与する（1 回の投与セッションにつき 4 ヵ所に投与）。治療セッションごとの推奨用量は合計 100 単位である。用量は、耳下腺と顎下腺で 3:2 の比率で分ける（表 1）。

図 1：成人の慢性流涎症の投与対象腺



解剖学的ランドマークを使用して唾液腺を特定する場合には、以下の指針を用いること。

1) 耳下腺に投与するときは、耳珠と下顎角を結ぶ線の中点（それぞれ図 1 の A および B の位置）を探す（ほぼ耳朶の高さになる）。この位置から 1 指分前方に投与する（図 1 の星 1）。
2) 顎下腺に投与するときは、下顎角と顎の先端の中点（それぞれ図 1 の B および C の位置）を探す。この位置で、下顎骨下面の 1 指分内側に投与する（図 1 の星 2）。

表 1：成人の慢性流涎症の治療に用いる腺ごとの投与量

腺	単位／片側	合計用量
耳下腺	30 単位	60 単位
顎下腺	20 単位	40 単位
耳下腺＋顎下腺	50 単位	**100 単位**

臨床試験で使用した調製後の濃度は 5 単位/0.1mL である。反復投与の時期は、個々の患者の実際の臨床ニーズに応じて定め、16 週間以上の間隔をあけること。

小児患者の慢性流涎症

XEOMIN は両側の耳下腺および顎下腺に投与する（1 回の投与セッションにつき 4 ヵ所に投与）。唾液腺への針の配置には超音波イメージングを推奨する。体重補正した投与量を、耳下腺および顎下腺に 3：2 の比率で分割投与する（表 2）。XEOMIN は体重 12 kg 未満の体重の小児への投与実績はない *［臨床成績（14.1）参照］*。

「図 2：小児患者の慢性流涎症の投与対象腺」

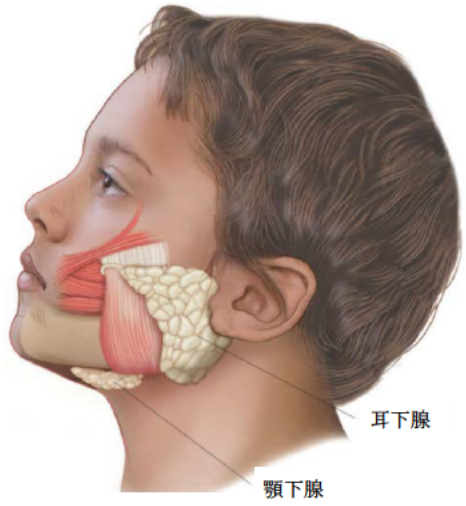


表 2：小児患者の慢性流涎症の治療に用いる体重別の投与量

体重	耳下腺（片側）		顎下腺（片側）		総投与量（両側耳下腺、両側顎下腺）
	単位／腺	用量／投与	単位／腺	用量／投与	
12 kg 以上、15 kg 未満	6 単位	0.24 mL	4 単位	0.16 mL	20 単位
15 kg 以上、19 kg 未満	9 単位	0.36 mL	6 単位	0.24 mL	30 単位
19 kg 以上、23 kg 未満	12 位	0.48 mL	8 単位	0.32 mL	40 単位
23 kg 以上、27 kg 未満	15 位	0.6 mL	10 単位	0.4 mL	50 単位
27 kg 以上、30 kg 未満	18 単位	0.72 mL	12 単位	0.48 mL	60 単位
30 kg 以上	22.5 単位	0.9 mL	15 単位	0.6 mL	75 単位

臨床試験での調製濃度は 2.5 単位/0.1mL だった。反復投与の時期は、個々の患者の実際の臨床ニーズに応じて定め、16 週間以上の間隔をあけること。

2.3 上肢痙縮

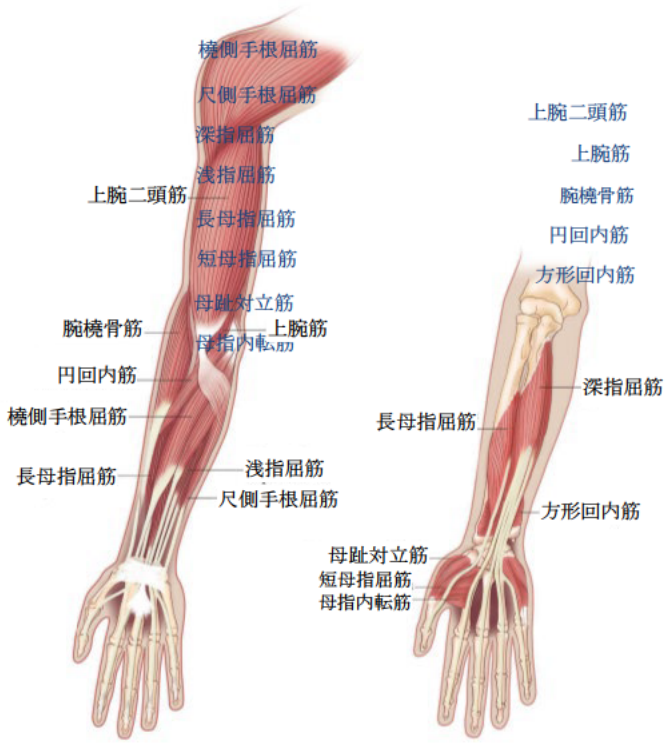
成人の上肢痙縮

用量、投与頻度、および投与部位数は、患部筋の大きさ、数、位置、痙縮の重症度、局所性筋力低下の有無、前回投与に対する反応、および XEOMIN 投与に伴う有害事象歴に基づき、患者ごとに個別に調整すること。XEOMIN の投与頻度は 12 週間に 1 回を上回ってはならない。ボツリヌス毒素の投与歴のない患者では、推奨用量域の下限から初回投与を開始し、臨床的必要性に応じて漸増する。臨床試験では、大半の患者が 12～14 週間の間隔で再投与を受けた。

表 3：成人の上肢痙縮の治療に用いる筋ごとの投与量

臨床パターン *筋肉*	**単位（範囲）**	**筋当たりの投与部位数**
手の握り		
浅指屈筋	25～100 単位	2
深指屈筋	25～100 単位	2
手首の屈曲		
橈側手根屈筋	25～100 単位	1-2
尺側手根屈筋	20～100 単位	1-2
肘の屈曲		
腕橈骨筋	25～100 単位	1-3
二頭筋	50～200 単位	1-4
上腕筋	25～100 単位	1-2
前腕の回内		
方形回内筋	10～50 単位	1
円回内筋	25～75 単位	1-2
母指を掌で包む		
長母指屈筋	10～50 単位	1
母指内転筋	5～30 単位	1
短母指屈筋／母指対立筋	5～30 単位	1

図 3：成人の上肢痙縮に関わる筋肉



脳性麻痺による痙縮を除く小児患者の上肢痙縮

用量、投与頻度、および投与部位数は、患部筋の大きさ、数、位置、痙縮の重症度、局所性筋力低下の有無に基づき、患者ごとに個別に調整すること。

推奨の最大投与量は片側の上肢あたり 8 単位/kg であり、最大 200 単位を上限として、患部筋に分割して投与すること。両方の上肢に投与する場合、総投与量として 16 単位/ kg（最大 400 単位）を超えないこと。

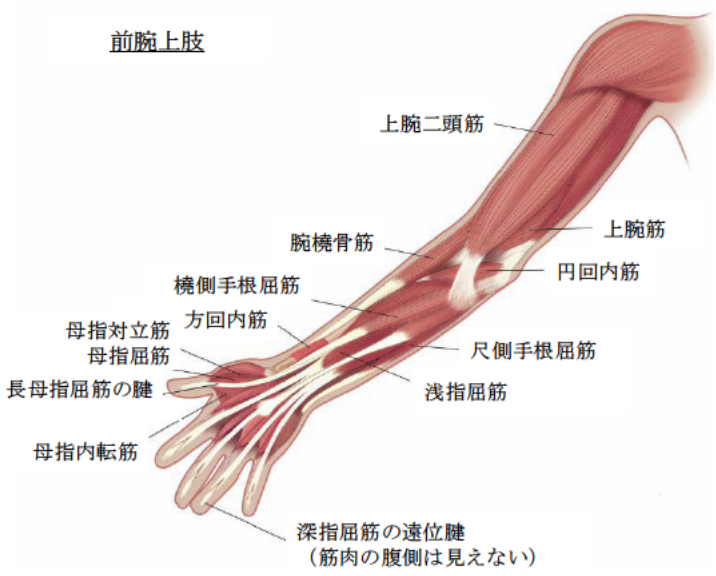
投与量に応じて、1.25 単位/0.1mL から 5 単位/0.1mL の濃度の溶液を調製すること *［用法・用量（2.7）参照］*。反復投与の時期は、個々の患者の実際の臨床ニーズに応じて定め、12 週間以上の間隔をあけるものとする。臨床試験では、大半の患者が 12～16 週間の間隔で再投与を受けた。

表 4 は、臨床パターン（肘の屈曲、手首の屈曲、前腕の回内、手指関節の屈曲、母指関節の屈曲）の治療における推奨用量を示す。

表 4：脳性麻痺による痙縮を除く小児患者の上肢痙縮の治療に用いる筋ごとの投与量

臨床パターン *筋肉*	**投与量（単位）**		**筋当たりの投与部位数**
	範囲（単位/kg）	**最大量（単位）**	
肘の屈曲			
腕橈骨筋	1-2	50	1-2
二頭筋	2-3	75	1-3
上腕筋	1-2	50	1-2
手首の屈曲			
橈側手根屈筋	1	25	1
尺側手根屈筋	1	25	1
前腕の回内			
方形回内筋	0.5	12.5	1
円回内筋	1-2	50	1-2
手指関節の屈曲			
浅指屈筋	1	25	1
深指屈筋	1	25	1
母指関節の屈曲			
長母指屈筋	1	25	1
母指内転筋	0.5	12.5	1
短母指屈筋／母指対立筋	0.5	12.5	1

図 4：小児の上肢痙縮に関わる筋肉



2.4　痙性斜頸

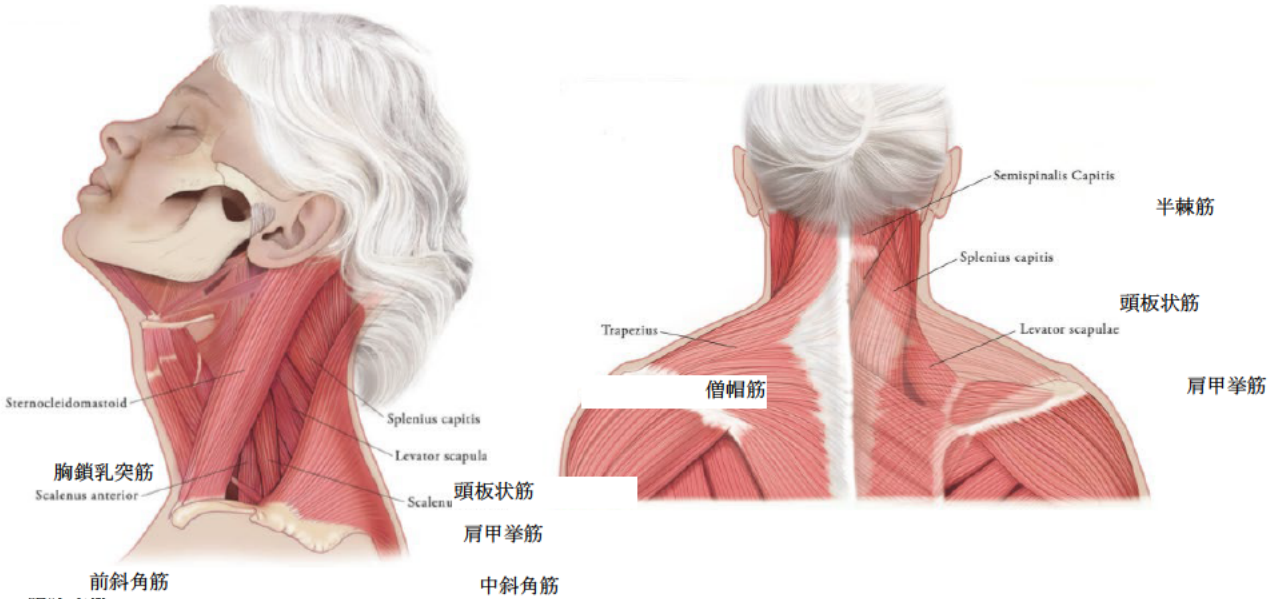
痙性斜頸に対する XEOMIN の初回推奨用量は 120 単位である。XEOMIN の初回用量に 120 単位および 240 単位を使用したプラセボ対照試験では、両用量の有効性に意味のある差は認められなかった *［臨床成績（14.3）参照］*。治療歴のある患者では、過去の用量、治療に対する反応、効果持続期間、および有害事象歴を考慮して、XEOMIN の用量を決めること。

痙性斜頸の治療では、通常胸鎖乳突筋、肩甲挙筋、頭板状筋、斜角筋、および／または僧帽筋に XEOMIN を投与する（図 5 参照）。頭位の制御に関わるあらゆる筋肉に対して治療を要する可能性があるため、この一覧はすべてを網羅するものではない *［臨床成績（14.3）参*

照]。各投与筋の用量および投与部位数については、治療を要する筋肉の数および位置、痙縮／ジストニアの程度、筋肉量、体重、および前回のボツリヌス毒素注入に対する反応に応じて個別に調整すること。

XEOMIN の反復投与の頻度は臨床応答に応じて調整し、通常 12 週間に 1 回を上回ってはならない *[臨床成績（14.3）参照]*。

図 5：痙性斜頸に関わる筋肉



2.5　眼瞼痙攣

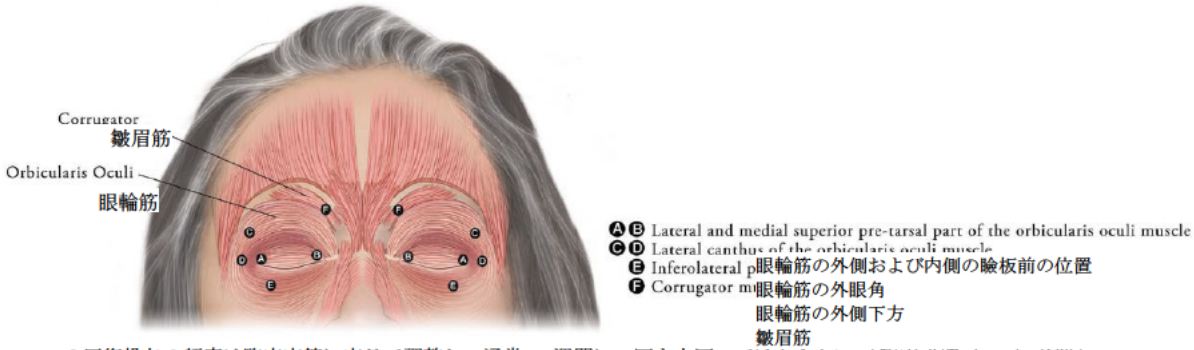
治療歴のない患者では、XEOMIN の初回推奨用量は 50 単位である（片眼あたり 25 単位）。A 型ボツリヌス毒素投与歴のある患者では、過去の用量、治療に対する反応、効果持続期間、および有害事象歴を考慮して XEOMIN の用量を調整すること。

XEOMIN の合計用量は、1 回の治療セッションにつき 100 単位を超えないこと（片眼あたり 50 単位）。

XEOMIN は、上眼瞼の内側および外側眼輪筋ならびに下眼瞼眼輪筋の外眼角および外側に投与する。また、必要に応じて皺眉筋にも投与する（図 6 参照）。投与回数および投与部位は、副作用または治療に対する患者の反応に応じて変更することができるが、合計用量は片眼あたり 50 単位を超えないものとする。

図 6：眼瞼痙攣に対する投与部位

右閉眼　　**左閉眼**



XEOMIN の反復投与の頻度は臨床応答に応じて調整し、通常 12 週間に 1 回を上回ってはならない *[臨床成績（14.4）参照]*。

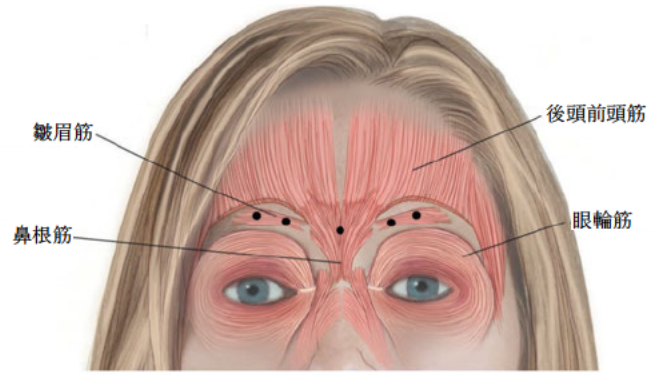
2.6　眉間の皺

治療セッションごとの推奨用量は合計 20 単位であり、4 単位ごとに均等に分けて 5 ヵ所に筋肉内投与する。5 ヵ所の投与部位とは、皺眉筋片側につき 2 ヵ所、鼻根筋に 1 ヵ所である。

再投与は、3 ヵ月超の間隔を空けて実施する。

図 7：眉間の皺に対する投与部位

約 1 cm　　**約 1 cm**



2.7　調製および溶解手技

投与前に、XEOMIN 各バイアルは、保存剤を含有しない滅菌 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）を用いて溶解する*［剤型および含量（3）参照］*。溶解には 20～27 ゲージの短いベベル針を推奨する。保存剤を含有しない 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）適量を注射器に採る（表 5 参照）。針を刺す前に、バイアルのゴム栓の露出部をアルコール（70%）で消毒する。針をゴム栓に垂直に刺すと、生理食塩水がバイアルに吸い込まれる。生理食塩水の残液を泡が立たないよう静かにバイアルに注入する。生理食塩水がバイアルに吸い込まれない場合、XEOMIN を廃棄すること。バイアルから注射器を外し、バイアルを慎重に回転および倒立／上下反転させて、XEOMIN と生理食塩水を混和する。激しく撹拌しないこと。調製後の XEOMIN は、無色透明な液で浮遊物を認めない。調製後の溶液に変色や浮遊物がみられる場合には、XEOMIN を使用しないこと。

調製後の XEOMIN は、1 回の投与セッションで、1 例の患者に対してのみ使用すること。調製した XEOMIN 溶液は、希釈後 24 時間以内に使用する。調製してから使用するまでの間、調製後の未使用の XEOMIN は、投与するまで最大 24 時間、元の容器に入れて冷蔵庫（2°C～8°C）で保存することができる。XEOMIN バイアルは単回使用に限る。残液は廃棄すること。

XEOMIN 溶解時の溶解液の量を表 5 に示す。

表 5：XEOMIN 溶解時の溶解液の量

保存剤を含有しない 0.9% 塩化ナトリウム注射液（USP）の量	**50 単位バイアル：** 薬液の用量（単位/0.1 mL）	**100 単位バイアル：** 薬液の用量（単位/0.1 mL）	**200 単位バイアル：** 薬液の用量（単位/0.1 mL）
0.25 mL	20 単位	-	-
0.5 mL	10 単位	20 単位	40 単位
1 mL	5 単位	10 単位	20 単位
1.25 mL	4 単位	8 単位	16 単位
2 mL	2.5 単位	5 単位	10 単位
2.5 mL	2 単位	4 単位	8 単位
4 mL	1.25 単位	2.5 単位	5 単位
5 mL	1 単位	2 単位	4 単位
8 mL*	-	1.25 単位	2.5 単位
16 mL†	-	-	1.25 単位

* XEOMIN の 100 単位または 200 単位のバイアルに 8 mL の希釈剤を使用する場合は、次の手順を実行すること。

1. 上記の説明に従い、100 単位または 200 単位の XEOMIN バイアルに保存剤を含有しない 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）4 mL を加える。
2. 8 mL を調整するための適切なサイズのシリンジに、保存剤を含有しない 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）4 mL を量り取り、穏やかに混合する。
3. このシリンジに、再調整した XEOMIN 溶液 4 mL を量り取る。

† XEOMIN の 200 単位のバイアルに 16 mL の希釈剤を使用する場合は、次の手順を実行すること。

1. 上記の説明に従い、200 単位の XEOMIN バイアルに保存剤を含有しない 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）4 mL を加える。
2. 16 mL を調整するための適切なサイズのシリンジに、保存剤を含有しない 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）12 mL を量り取る。
3. このシリンジに、再調整した XEOMIN 溶液 4 mL を量り取り、穏やかに混合する。

2.8　投与

調製後の XEOMIN は、筋肉内投与用または唾液腺内投与用である。

投与予定の部位にペンで印をつけている場合は、印の上から製剤を投与してはならない。投与した場合には、永続的な刺青作用が生じるおそれがある。

筋肉内投与では、投与筋の大きさおよび溶解後の XEOMIN の投与量に応じて投与部位数が決まる。

頸動脈、肺尖部、および食道などの影響を受けやすい構造に近い部位に XEOMIN を注射する際には、慎重に投与を行うこと。XEOMIN の投与前に、医師は患者の解剖学的構造および外科的な全治療等による解剖学的構造の変化を十分に理解しておくこと。

慢性流涎症
成人の慢性流涎症
慢性流涎症の治療として唾液腺内投与を行う際には、滅菌した注射針（例：27～30 ゲージ［直径 0.30～0.40 mm］、長さ 12.5 mm）を使用すること。
注射部位は腺の中心付近とすること。

唾液腺の位置は、超音波画像診断または解剖学的体表ランドマークを用いて特定することができる*［用法・用量（2.2）参照］*。

小児患者の慢性流涎症
慢性流涎症の治療として唾液腺内投与を行う際には、滅菌した注射針（例：27～30 ゲージ［直径 0.30～0.40 mm］、長さ 12.5 mm）を使用すること。
注射部位は腺の中心付近とすること。

個々の唾液腺の同定には超音波ガイドの使用を推奨する*［臨床成績 (14.1) 参照］*。

上肢痙縮
成人の上肢痙縮
成人の上肢痙縮の治療では、滅菌した注射針（例えば表在筋には 26 ゲージ［直径 0.45 mm］、長さ 37 mm の針を使用し、深部筋には 22 ゲージ［直径 0.70 mm］長さ 75 mm の注射針を使用する）を使用して筋肉内投与すること。

患部筋の特定には筋電図ガイド、神経刺激術、または超音波技術の使用を推奨する。

脳性麻痺による痙縮を除く小児患者の上肢痙縮
小児患者の上肢痙縮の治療では、滅菌した注射針（例えば表在筋には 30 ゲージ［直径 0.30 mm］、長さ 25 mm の針を使用し、深部筋には 27 ゲージ［直径 0.40 mm］長さ 37 mm の注射針を使用する）を使用して筋肉内投与すること。

患部筋の特定には筋電図ガイド、神経刺激術、または超音波技術の使用を推奨する。

痙性斜頸
痙性斜頸の治療では、滅菌した注射針（例えば表在筋には 26 ゲージ［直径 0.45 mm］、長さ 37 mm の針を使用し、深部筋には 22 ゲージ［直径 0.70 mm］長さ 75 mm の注射針を使用する）を使用して筋肉内投与すること。

患部筋の特定には、筋電図ガイド、超音波や神経刺激術の使用が有用である。

眼瞼痙攣
眼瞼痙攣の治療では、滅菌した注射針（例：30 ゲージ［直径 0.40 mm］、長さ 12.5 mm）を使用して筋肉内投与すること。

眉間の皺
眉間の皺の治療では、滅菌した注射針（例：30～33 ゲージ［直径 0.3～0.2 mm］、長さ 13 mm）を使用して筋肉内投与すること。

2.9 有効性評価のためのモニタリング
XEOMIN の効果の初回発現日の中央値は、投与後 7 日以内である。各治療の効果は通常最大 12~16 週間持続するが、個々の患者で変わることがある。

3 剤型および含量
注射液：単回投与バイアル中に凍結乾燥粉末 50 単位、100 単位、または 200 単位を含有する。必ず保存剤を含有しない 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）を用いて溶解する。

4 禁忌
以下の患者では XEOMIN は禁忌である。
- ボツリヌス毒素製剤または製剤のいずれかの成分に対する既知の過敏症のある患者*［警告および使用上の注意（5.3）ならびに組成・性状（11）参照］*。
- 投与予定部位に感染症のある患者（重度の局所性または播種性感染症に至るおそれがある）。

5 警告および使用上の注意
5.1 毒素作用の拡散
XEOMIN およびその他承認済のボツリヌス毒素の市販後安全性データから、一部症例では投与部位以外にボツリヌス毒素の作用が拡散することが示唆されている。症状はボツリヌス毒素の作用機序と一致しており、無力症、全身の筋力低下、複視、霧視、眼瞼下垂、嚥下障害、発声障害、構語障害、尿失禁、および呼吸困難などがある。このような症状は、投与の数時間から数週間後に報告されている。嚥下障害および呼吸困難は生命を脅かす可能性があり、ボツリヌス毒素の拡散に関連する死亡例も報告されている。症状発現のリスクは痙縮の治療で投与を受けている小児で最も高いと考えられるが、痙縮およびその他の疾患に対して治療を受けている成人および、特にこのような症状の素因となる基礎疾患を有する成人でも症状が発現する可能性がある。小児の下肢痙縮を含む適応外使用および承認された適応症では、痙性斜頸の治療用量と同等の用量またはそれ以下の用量で、毒素作用の拡散に一致する症状が報告されている。

患者または介護者には、嚥下障害、会話障害、または呼吸障害が認められた場合には、直ちに医師の診察を受けるよう指導すること。

5.2 ボツリヌス毒素製剤間の互換不能性

XEOMIN の力価単位は、本製剤および使用アッセイに特有のものである。他のボツリヌス毒素製剤に換算することはできないため、XEOMIN の生物学的活性単位を他の特有のアッセイを用いて評価したボツリヌス毒素製剤の単位と比較することや、当該単位に換算することはできない*［組成・性状（11）参照］*。

5.3　過敏症反応
ボツリヌス毒素製剤では重篤な過敏症反応が報告されている。過敏症反応には、アナフィラキシー反応、血清病、蕁麻疹、軟組織浮腫、および呼吸困難などがある。重篤なおよび／または即時型の過敏症反応が生じた場合には、以降の投与を中止して直ちに適切な治療を開始すること。ボツリヌス神経毒素または添加物（ヒトアルブミン、スクロース）のいずれかに対する既知の過敏症がある患者に XEOMIN を投与すると、生命を脅かすアレルギー反応に至る可能性がある*［禁忌（4）参照］*。

5.4　嚥下障害および呼吸困難
XEOMIN および他のボツリヌス毒素製剤の投与により、嚥下障害または呼吸困難を来すことがある。すでに嚥下困難または呼吸困難を有する患者では、これらの問題がいっそう生じやすくなることも考えられる。たいていの場合は、投与部位の呼吸または嚥下に関与する筋の筋力が低下した結果として生じる。遠隔筋への作用があると、その他の呼吸筋にも影響が及ぶことがある*［警告および使用上の注意（5.1）参照］*。

ボツリヌス毒素を投与後に重度の嚥下障害から死亡に至った例が報告されている。嚥下障害は数ヵ月にわたり持続し、十分な栄養と水分を摂るために経管栄養を必要とすることもある。重度の嚥下障害から誤嚥を来すこともあり、既に嚥下機能または呼吸機能に問題がある患者への投与では誤嚥が特に危険である。

痙性斜頸に対してボツリヌス毒素を投与すると、呼吸補助筋として働いている頸部筋群の筋力が低下することがあり、呼吸器障害のため既にこの副筋に依存している患者では肺活量が決定的に減少する結果になりかねない。ボツリヌス毒素製剤の投与を受けている痙性斜頸の患者では、呼吸不全を含む重篤な呼吸困難が市販後に報告されている。

頸部筋量の少ない患者および両側の胸鎖乳突筋に注射する必要のある患者は、嚥下障害のリスクが高いことが報告されている。一般に、胸鎖乳突筋への投与量を最小限に抑えることにより嚥下障害の発現頻度を軽減できる場合がある。

ボツリヌス毒素の投与を受けている患者で嚥下障害、会話障害、または呼吸障害の発現が認められた場合には、直ちに医師の診察を受ける必要がある。これらの反応は、ボツリヌス毒素を投与後数時間で出ることもあれば、数週間たって発現することもある*［警告および使用上の注意（5.1）および副作用（6.1）参照］*。

末梢運動神経疾患、筋萎縮性側索硬化症、または神経筋接合部障害（重症筋無力症またはランバート･イートン症候群など）を有する患者では、通常用量でも重度の嚥下障害や呼吸障害などのリスクが高まるおそれがある。

5.5　眼瞼痙攣に対して治療を受けた患者における角膜露出、角膜潰瘍、および眼瞼外反
眼輪筋へのボツリヌス毒素製剤投与による瞬目減少は、特に第 VII 脳神経障害のある患者において、角膜露出、持続性上皮欠損、および角膜潰瘍を引き起こすおそれがある。眼科手術の既往がある患者では角膜の知覚が低下していることがあるため、投与前に慎重に角膜の知覚を検査すること。角膜上皮欠損については積極的な治療を行うこと。この治療には、保護点眼剤、軟膏剤、治療用ソフトコンタクトレンズ、眼帯等による閉瞼が必要となる場合がある。ボツリヌス毒素は抗コリン活性を有するため、閉塞隅角緑内障のリスクがある患者に投与する際は注意して行うこと。眼瞼外反のリスクを抑えるため、下眼瞼内側への投与は避けること。

眼瞼軟組織では、斑状出血が生じやすい。速やかに投与部位を軽く圧迫することで、サイズを軽減することができる。

5.6　眉間の皺に対して治療を受けた患者における眼瞼下垂のリスク
推奨する用量および投与頻度を超えて投与しないこと。

眼瞼下垂の合併を軽減するため、以下の手順に従うこと。
- 特に眉毛下制筋群が大きい患者では、上眼瞼挙筋付近を避けて注射する。
- 皺眉筋に投与する場合は、前頭骨の眼窩上隆起から少なくとも 1 cm 上部に注射すること。

5.7　ヒトアルブミンおよびウイルス疾患の伝播
本剤は、ヒト血液由来のアルブミンを含有している。効果的なドナースクリーニングおよび本剤の製造工程から考えて、ウイルス疾患および異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）の伝播リスクはほとんどないといえる。理論的にはクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）の伝播リスクはあるが、このようなリスクが実在するとしても、その伝播リスクは極めて低いと考えられる。認可されたアルブミンまたはその他の認可済製剤に含まれるアルブミンに関して、ウイルス疾患、CJD、または vCJD が伝播した症例はこれまでに特定されていない。

5.8　投与部位の状態
投与対象の筋肉が過度の筋力低下または萎縮を示す場合には、XEOMIN を使用する際には注意が必要である。

6　副作用
以下の副作用については、本添付文書の別の項で詳細に論じる：
- 毒素作用の拡散*［警告および使用上の注意（5.1）参照］*
- ボツリヌス毒素製剤間の互換不能性*［警告および使用上の注意（5.2）参照］*
- 過敏症反応*［警告および使用上の注意（5.3）参照］*
- 嚥下障害および呼吸困難*［警告および使用上の注意（5.4）参照］*
- 眼瞼痙攣に対して治療を受けた患者における角膜露出、角膜潰瘍、および眼瞼外反*［警告および使用上の注意（5.5）参照］*
- 眉間の皺に対して治療を受けた患者における眼瞼下垂のリスク*［警告および使用上の注意（5.6）参照］*

- ヒトアルブミンおよびウイルス疾患の伝播*［警告および使用上の注意（5.7）参照］*

6.1　臨床試験成績

臨床試験は様々な条件下で広く行われるため、ある薬剤の臨床試験で発現した副作用の発現率は、他の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較できるものではなく、また実臨床で観察される発現率を反映しない可能性がある。

慢性流涎症

成人の慢性流涎症

表 6 に、成人の慢性流涎症患者を対象とした試験の二重盲検プラセボ対照フェーズで、XEOMIN 投与患者の 3%以上に発現した副作用を示す*［臨床成績（14.1）参照］*。最も発現頻度の高かった副作用（4%以上）は、抜歯、口内乾燥、下痢、および高血圧であった。本試験の対照試験期間中に、74 例の患者に XEOMIN 100 単位を投与し、36 例の患者にプラセボを投与した。XEOMIN 投与患者の年齢は 21～80 歳（平均 65 歳）であり、大部分が男性（71%）および白人（99.5%）であった。

表 6：プラセボ群よりも XEOMIN 投与群で発現頻度の高い副作用（3%以上）：成人の慢性流涎症プラセボ対照試験の二重盲検期間

副作用	XEOMIN 100 単位 （N = 74） %	プラセボ （N = 36） %
抜歯	5	0
口内乾燥	4	0
下痢	4	3
高血圧	4	3
転倒	3	0
気管支炎	3	0
発声障害	3	0
背部痛	3	0
ドライアイ	3	0

小児患者の慢性流涎症

表 7 に、6~17 歳の慢性流涎症患者を対象とした二重盲検プラセボ対照フェーズで、XEOMIN 投与患者の 1%以上に発現した副作用を示す*［臨床成績（14.1）参照］*。6~17 歳の患者のうち、148 名が体重に応じた投与量の XEOMIN を、72 名がプラセボを投与した。2~5 歳の 35 名は、非盲検期に、体重に応じた投与量の XEOMIN を投与した。XEOMIN を投与された患者の年齢は 2~17 歳（平均値 10 歳）で、大部分が男性（63%）および白人（100%）であった。

表 7：プラセボ群よりも XEOMIN 投与群で発現頻度の高い副作用（1%以上）：小児の慢性流涎症プラセボ対照試験の二重盲検期間

副作用	XEOMIN （6-17 歳） （N=148） %	プラセボ （6-17 歳） （N=72） %
気管支炎	1	0
頭痛	1	0
悪心／嘔吐	1	0

2-5 歳の患者の XEOMIN 投与群で、最も発現頻度の高かった副作用は上咽頭炎（6%）であった。

非盲検延長期間において、2~17 歳の 222 人の患者が 16±2 週間ごとに最大 3 回の XEOMIN による追加投与を受けた。非盲検延長期間の XEOMIN の安全性プロファイルは、プラセボ対照小児慢性流涎症の二重盲検期間で観察されたものと同様であった。

上肢痙縮

成人の上肢痙縮

表 8 に、成人の上肢痙縮患者を対象とした 2 件のプラセボ対照第 III 相試験で、XEOMIN 投与患者の 2%以上に発現した副作用を示す。試験 1 および試験 2 はいずれも非盲検延長期間を伴う二重盲検プラセボ対照試験であった*［臨床成績（14.2）参照）］*。本試験の対照試験期間中に、283 例の患者に XEOMIN 120～400 単位を投与し（うち 217 例には XEOMIN を 400 単位以上投与）、182 例の患者にプラセボを投与した。XEOMIN 投与患者の年齢は 20～79 歳（平均 56 歳）であり、大部分が男性（58%）および白人（84%）であった。

表 8：プラセボ群よりも XEOMIN 投与群で発現頻度の高い副作用（2%以上）：成人の上肢痙縮プラセボ対照試験 1 および試験 2 の二重盲検期間

副作用	XEOMIN 400 単位 （N = 217） %	プラセボ （N = 182） %
痙攣発作	3	0
上咽頭炎	2	0
口内乾燥	2	1
上気道感染	2	1

小児患者の上肢痙縮

表 9 は、上肢痙縮を伴う 2 歳以上の小児患者を対象とした試験 1 で、XEOMIN 投与患者の 2%以上に発現した副作用を示す。試験 1 では、350 名の患者が 3 用量の XEOMIN 群に無作為に割り付けられた（それぞれ、上肢あたり 2 単位/ kg：87 名、6 単位/ kg：87 名、および 8 単位/ kg：176 名）*[臨床成績（14.2）参照]*。
XEOMIN を投与された患者は 2~17 歳（平均 7 歳）で、63%が男性、90%が白人だった。

投与量の増加と副作用の発現頻度の増加に関連性は認められなかった。XEOMIN の推奨用量（8 単位/ kg）で最も一般的な副作用（XEOMIN を投与された患者の 3%以上）は、上咽頭炎および気管支炎だった。

表 9：XEOMIN の 2 または 8 単位/kg 投与群で発現頻度の高い副作用（2%以上）：小児患者の上肢痙縮試験 1 の二重盲検期間

副作用	XEOMIN 2 単位/kg （N =87） %	XEOMIN 8 単位/kg （N =176） %
感染症および寄生虫症		
上咽頭炎	6	3
気管支炎	2	3
咽頭扁桃炎*	2	2
上気道感染	2	2
ウイルス性下気道感染	1	2
傷害、中毒および処置合併症		
転倒	0	2
筋骨格系および結合組織障害		
四肢痛	0	2

*咽頭扁桃炎、咽頭炎、扁桃炎を含む

痙性斜頸
以下に示すデータは、痙性斜頸患者を対照としたプラセボ対照第 III 相試験において、XEOMIN を単回筋肉内投与したときのものである*[臨床成績（14.3）参照]*。本試験では、159 例の患者に XEOMIN を投与した（78 例を合計用量 120 単位に、81 例を合計用量 240 単位に無作為に割り付けた）。XEOMIN 投与患者の年齢は 18～79 歳（平均 53 歳）であり、大部分が女性（66%）および白人（91%）であった。ベースライン時点では、軽度の痙性斜頸患者が 25%、中等度が 50%、重度が 25%であった。XEOMIN 投与患者の約 61%に別の A 型ボツリヌス毒素製剤の投与歴があった。表 10 に、XEOMIN 投与患者（全投与群）の 5%以上に発現したプラセボよりも発現率の高い副作用を示す。

表 10：プラセボ群よりも XEOMIN 投与群で発現頻度の高い副作用（5%以上）：痙性斜頸プラセボ対照試験の二重盲検期間

副作用	XEOMIN 120 単位 （N=77） %	XEOMIN 240 単位（N=82） %	プラセボ （N=74） %
筋骨格系および結合組織障害	23	32	11
頚部痛	7	15	4
筋力低下	7	11	1
筋骨格痛	7	4	1
胃腸障害	18	24	4
嚥下障害	13	18	3
神経系障害	16	17	7
一般・全身障害および投与部位の状態	16	11	11
注射部位疼痛	9	4	7
感染症および寄生虫症	14	13	11
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13	10	3

眼瞼痙攣
試験 1 は、治療歴のない患者のみを対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験であった*[臨床成績（14.3）参照]*。対照試験期間中に、22 例の患者に XEOMIN 25 単位を、19 例の患者に XEOMIN 50 単位を、20 例の患者にプラセボを投与した。XEOMIN 投与患者の年齢は 23～78 歳（平均 55 歳）であった。59%の患者が女性であり、アジア人が 77%、白人が 23%であった。有害事象により早期に中止した患者はいなかった。表 11 に、XEOMIN 投与患者の 6%以上に発現したプラセボよりも発現率の高い副作用を示す。

表 11：プラセボ群よりも XEOMIN 投与群で発現頻度の高い副作用（6%以上）：眼瞼痙攣プラセボ対照試験 1 の二重盲検期間

副作用	XEOMIN 50 単位 （N=19） %	プラセボ （N=20） %
眼障害	21	10

眼瞼下垂	16	0

試験 2 は非盲検延長（OLEX）期間を伴う二重盲検プラセボ対照可変用量試験であった。本試験は、onabotulinumtoxinA（ボトックス）の投与歴のある患者を対象とした試験であった*［臨床成績（14.4）参照］*。対照試験期間中に、74 例の患者に XEOMIN を投与した。平均用量は片眼あたり約 33 単位であった（最小 10 単位、最大 50 単位）。XEOMIN 投与患者の年齢は 22～79 歳（平均 62 歳）であり、女性（65%）および白人（60%）が大半であった。表 12 に、XEOMIN 投与患者の 5%以上に発現したプラセボよりも発現率の高い副作用を示す。

表 12：プラセボ群よりも XEOMIN 投与群で発現頻度の高い副作用（5%以上）：眼瞼下垂プラセボ対照試験 2 の二重盲検期間

副作用	**XEOMIN（N=74） %**	**プラセボ （N=34） %**
眼障害	38	21
眼瞼下垂	19	9
ドライアイ	16	12
視力障害*	12	6
胃腸障害	30	15
口内乾燥	16	3
下痢	8	0
感染症および寄生虫症	20	15
上咽頭炎	5	3
気道感染	5	3
神経系障害	14	9
頭痛	7	3
一般・全身障害および投与部位の状態	11	9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	3
呼吸困難	5	3

*霧視を含む

眉間の皺

眉間の皺を有する被験者 803 例を対象とした 3 件のプラセボ対照試験で、535 例の被験者に XEOMIN 20 単位を単回投与し、268 例の被験者にプラセボを投与した。XEOMIN 投与患者の年齢は 24～74 歳であり、大部分が女性（88%）であった。XEOMIN を投与した被験者で発現した最も発現頻度の高い副作用は、頭痛（5%）、顔面不全麻痺（0.7%）、注射部位血腫（0.6%）、および眼瞼浮腫（0.4%）であった。プラセボ投与群の被験者 2 例で 4 件の重篤な有害事象が発現した。また、XEOMIN 投与群の被験者 6 例で 6 件の重篤な有害事象が発現した。重篤な有害事象はいずれも治験薬に関連なしと評価された。

以下の副作用は、プラセボ対照試験での眉間の皺に対する XEOMIN 投与を反映したものである。副作用とは、薬剤と有害事象発現との間に因果関係があると考える何らかの根拠がある有害事象である。

臨床試験は様々な条件下で広く行われるため、ある薬剤の臨床試験で発現した副作用の発現率は、他の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較できるものではなく、また実臨床で観察される発現率を反映しない可能性がある。

表 13：眉間の皺プラセボ対照試験で発現した副作用

副作用	**XEOMIN （N=535） %**	**プラセボ （N=268） %**
神経系障害	**6**	**2**
頭痛	5	2
顔面不全麻痺（眉毛下垂）	0.7	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**0.9**	**0.7**
注射部位血腫	0.6	0
注射部位疼痛	0.2	0
顔面痛	0.2	0
注射部位腫脹	0	0.4
圧迫感	0	0.4
眼障害	**0.9**	**0**
眼瞼浮腫	0.4	0
眼瞼痙攣	0.2	0
眼の障害	0.2	0
眼瞼下垂	0.2	0

非盲検反復投与試験では、被験者 800 例中 105 例（13%）が副作用を報告した。最も発現頻度の高い副作用は頭痛であり、被験者の 7%で報告された。次に発現頻度の高い副作用は注射部位血腫（1%）であった。被験者の 1%未満で報告された副作用は、顔面不全麻痺（眉毛下垂）、筋障害（眉の挙上）、注射部位疼痛、および眼瞼浮腫であった。

6.2　免疫原性

他のタンパク質製剤と同様、免疫原性の可能性がある。

抗体の検出は、アッセイの感度および特異性に大きく左右される。アッセイにおける抗体（中和抗体を含む）陽性率は、アッセイの方法、検体の取扱い、検体採取時期、併用薬剤、および基礎疾患などの複数の因子に影響される可能性がある。このため、以下に記載する試験で認められた抗体産生率を他の試験または他の botulinumtoxinA 製剤の抗体産生率と比較すると、誤解を招く恐れがある。

臨床試験において XEOMIN を投与した患者 2649 例のうち*［臨床成績（14）参照］*、ベースラインの抗体価が不明な 9 例（0.3%）で投与後に中和抗体陽性が認められ、さらに 4 例（0.2%）で投与後に中和抗体の発現が認められた。中和抗体により続発的に薬効欠如を示した患者はいなかった。

慢性流涎症
成人の慢性流涎症
成人の慢性流涎症臨床試験*［臨床成績（14.1）参照］*のメインフェーズおよび延長期間に XEOMIN を投与した患者 180 例のうち、投与後に中和抗体陽性が認められた患者は 1 例（0.6%）であった。本患者のベースライン時点での抗体価は不明であり、試験参加前 12 ヵ月間はボツリヌス毒素の投与を受けていなかった。中和抗体により続発的に薬効欠如を示した患者はいなかった。

小児患者の慢性流涎症
小児患者の慢性流涎症臨床試験*［臨床成績（14.1）参照］*のメインフェーズおよび非盲検延長期間に XEOMIN を投与した患者 252 例のうち、抗体測定は体重 30 kg 以上の患者のみで実施され、80 人の患者がベースラインで抗体測定を実施された。このうちベースライン時点で中和抗体陽性が認められた患者 3 名は、試験終了時も陽性であった。その他の患者では中和抗体は認められず、薬効欠如を示した患者もいなかった。

上肢痙縮
成人の上肢痙縮
成人の上肢痙縮臨床試験（試験 1 および試験 2）*［臨床成績（14.2）参照］*のメインフェーズおよび非盲検延長期間に XEOMIN を投与した患者 456 例のうち、ベースライン時点で中和抗体陽性と判定された患者は 4 例であり、さらに 2 例（0.4%）（ベースラインの抗体価は不明）が投与後に陽性と判定された。いずれの患者も、試験参加前 12 ヵ月間はボツリヌス毒素の投与を受けていなかった。中和抗体により続発的に薬効欠如を示した患者はいなかった。

小児患者の上肢痙縮
小児患者の上肢痙縮臨床試験*［臨床成績（14.2）参照］*で XEOMIN を投与した患者 907 例のうち、ベースライン時点で中和抗体陽性と判定された患者は 7 例であり、さらに 4 例（0.4%）（ベースライン時点での抗体価は不明）が投与後に陽性と判定された。これら患者はいずれも試験参加前に onabotulinumtoxinA および／または abobotulinumtoxinA の前治療を受けていた。試験参加前にボツリヌス毒素の投与を受けていない患者では、XEOMIN 投与後に中和抗体は認められなかった。抗体測定は体重 21 kg 未満の患者では実施しなかった。中和抗体により続発的に薬効欠如を示した患者はいなかった。

痙性斜頸
痙性斜頸臨床試験*［臨床成績（14.3）参照］*のメインフェーズおよび非盲検延長期間に XEOMIN を投与した患者 227 例のうち、ベースライン時点で中和抗体陽性と判定された患者は 5 例であり、投与後に陽性と判定された患者は 1 例（0.4%）（ベースラインの抗体価は不明）であった。さらに 4 例（1.8%）が投与後に中和抗体を発現した。全患者が試験参加前に onabotulinumtoxinA および／または abobotulinumtoxinA の前治療を受けていた。中和抗体により続発的に薬効欠如を示した患者はいなかった。

眼瞼痙攣
眼瞼痙攣臨床試験（試験 1 および試験 2）*［臨床成績（14.4）参照］*のメインフェーズおよび非盲検延長期間に XEOMIN を投与した患者 163 例のうち、投与後に中和抗体陽性と判定された患者は 1 例（0.6%）（ベースラインの抗体価は不明）であった。本患者は、試験参加前 12 ヵ月間にボツリヌス毒素の投与を受けていなかった。中和抗体により続発的に薬効欠如を示した患者はいなかった。

しかめ面に伴う眉間の皺
しかめ面に伴う眉間の皺の臨床試験（GL-1 および GL-2）*［臨床成績（14.5）参照］*のメインフェーズおよび非盲検延長期間に XEOMIN を投与した患者 464 例のうち、投与後に中和抗体を発現した患者はいなかった。中和抗体により続発的に薬効欠如を示した患者はいなかった。

6.3 市販後経験
XEOMIN 承認後の使用中に以下の副作用が報告されている。これらは人数がわからない母集団からの自発的報告であるため、これらの事象の発現頻度を信頼性を持って推定すること、またボツリヌス毒素との因果関係を確認することは必ずしも可能ではない。アレルギー性皮膚炎、構語障害、嚥下障害、眼部腫脹、眼瞼浮腫、インフルエンザ様症状、帯状疱疹、過敏症、注射部位疼痛、注射部位反応、局所アレルギー反応（腫脹、浮腫、紅斑、そう痒症、または発疹など）、筋痙縮、筋力低下、筋肉痛、悪心および持続する口内乾燥（110 日以上）。

7 薬物相互作用
7.1 アミノグリコシド系抗生物質および神経筋伝達を阻害するその他の薬剤
アミノグリコシド系抗生物質または神経筋伝達を阻害するその他の薬剤（ツボクラリン系筋弛緩剤など）は XEOMIN の毒素作用を増強することがあるため、併用する場合は注意して投与すること。

7.2 抗コリン剤
XEOMIN の投与後に抗コリン剤を投与すると、全身の抗コリン作用が増強することがある。

7.3 その他のボツリヌス神経毒素製剤

異なるボツリヌス毒素製剤を同時または数ヵ月以内に投与した場合の相互作用は不明である。投与されたボツリヌス毒素の効果が消失する前に他のボツリヌス毒素を投与した場合は、過剰な神経筋脱力が増悪することがある。

7.4 筋弛緩剤
XEOMIN 投与前または投与後に筋弛緩剤を投与した場合にも、過剰な筋力低下が増悪することがある。

8 特殊な集団への投与
8.1 妊婦
リスクの概要
XEOMIN を妊婦に投与したときの発生へのリスクに関する十分なデータはない。潜在的な利益により胎児に対する潜在的な危険性が正当化される場合にのみ、XEOMIN を妊婦に投与すること。痙性斜頸に対するヒトでの最大推奨用量（MRHD；120 単位）を超える用量（体重ベース）で XEOMIN を投与すると、ラットでは胎児毒性が認められ、ウサギでは流産が増加した。

米国の一般集団では、主要な先天異常および流産の推定背景リスクは、臨床的に確認された妊娠のそれぞれ 2%～4%および 15%～20%である。本剤投与対象となる患者集団での重大な先天異常および流産の背景リスクは不明である。

データ
動物データ
器官形成期の妊娠ラットに XEOMIN を筋肉内投与したとき（妊娠［GD］6、12、および 19 日に 3 単位/kg、10 単位/kg、または 30 単位/kg；または GD 6～19 日に 7 単位/kg；または GD 6、9、12、16、および 19 日に 2 単位/kg、6 単位/kg、または 18 単位/kg）、母動物毒性が認められる用量で、胎児に体重減少および骨化減少が認められた。ラットにおける胎児毒性の無作用レベルは 6 単位/kg であった（体重ベースで痙性斜頸に対する MRHD の 3 倍）。器官形成期の妊娠ウサギに XEOMIN を筋肉内投与したとき（GD 6、18、および 28 日に 1.25 単位/kg、2.5 単位/kg、または 5.0 単位/kg）、既に母動物にも毒性が認められる高用量で、流産率の増加が認められた。ウサギにおける流産増加の無作用レベルは 2.5 単位/kg であった（体重ベースで痙性斜頸に対する MRHD と同程度）。

8.2 授乳婦
リスクの概要
XEOMIN のヒト乳汁中への移行、母乳栄養児に対する作用、および乳汁産生に及ぼす作用に関するデータはない。授乳が発達および健康に及ぼす利益と、母親の本剤の臨床的必要性および本剤または母親の基礎疾患が母乳栄養児に及ぼす潜在的な有害作用とを勘案する必要がある。

8.4 小児等への投与
18 歳未満の患者における XEOMIN の安全性および有効性は、下肢痙縮、痙性斜頸、眼瞼痙攣、または眉間の皺に対して確立していない［*警告および使用上の注意（5.1）参照*］。

小児患者の慢性流涎症
6-17 歳の慢性流涎症患者を対象とした適切な対照を置き、よく管理された臨床試験によって、XEOMIN の安全性と有効性は確立されている［*臨床成績（14.2）参照*］。2-5 歳の慢性流涎症患者における XEOMIN の使用は、6 歳以上の慢性流涎症患者における有効性と安全性データ、および 2-5 歳の患者における安全性データによって裏付けられている。2 歳未満の小児の流涎症患者における安全性と有効性は確立されていない［*警告および使用上の注意（5.1）参照*］。

脳性麻痺による痙縮を除く小児患者の上肢痙縮
安全性と有効性は、2~17 歳の小児患者で確立されている［*警告および使用上の注意（5.1）*、*副作用（6）*、*臨床成績（14.2）参照*］。XEOMIN の安全性と有効性は、2~17 歳の上肢痙縮患者を対象とした、適切な対照を置き、よく管理された臨床試験によって確立されている。XEOMIN の小児評価は、XEOMIN が別の小児集団で安全かつ効果的であることを示している。ただし、XEOMIN は、別のボツリヌス毒素の独占販売権があるため、このような患者集団には承認されていない。2 歳未満の小児患者における安全性と有効性は確立されていない［*警告および使用上の注意（5.1）*］。

幼若動物を用いた毒性試験データ
幼若ラットに生後 21 日目から 10 週間、2 週間間隔で Xeomin（0、5、10、または 30 単位/ kg）を筋肉内注射した。その結果、四肢の使用低下、体重増加抑制、骨格筋の萎縮、および骨の成長と密度の低下がすべての用量で認められた。中用量および高用量では、雄ラットの生殖器官で病理学的変化（精液減少症に関連する精巣の胚上皮の萎縮）がみられ、高用量では交配不成立が認められた。幼若動物の発育に対する影響がすべての投与量で認められ、無影響量は確認できなかった。当該試験の最低用量（5 単位/ kg）は、体重（kg）換算で、ヒト投与量（400 単位）より少量であった。

8.5 高齢者への投与
慢性流涎症
成人の慢性流涎症を対象としたプラセボ対照試験［*臨床成績（14.1）参照*］に参加した計 184 例の患者のうち、65 歳以上の患者は 107 例であった（XEOMIN 100 単位投与が 46 例、75 単位投与が 44 例、プラセボ投与が 17 例）。高齢患者と非高齢患者で安全性および有効性に差は認められなかった。その他の臨床試験でも、高齢患者と非高齢患者との間に反応の違いは認められていないが、高齢者における感受性の増大を否定することはできない。

上肢痙縮
成人の上肢痙縮を対象としたプラセボ対照試験［*臨床成績（14.2）参照*］に参加した計 283 例の患者のうち、65 歳以上の患者は 118 例であり（XEOMIN 投与が 70 例、プラセボ投与が 48 例）、このうち 12 例は 75 歳以上であった（XEOMIN 投与が 7 例、プラセボ投与が 5 例）。高齢患者と非高齢患者で安全性および有効性に全般的な差は認められなかった。その他の臨床試験でも、高齢患者と非高齢患者との間に反応の違いは認められていないが、高齢者における感受性の増大を否定することはできない。

痙性斜頸

痙性斜頸を対象としたプラセボ対照試験*［臨床成績（14.3）参照］*に参加した計 233 例の患者のうち、65 歳以上の患者は 29 例であった（XEOMIN 投与が 19 例、プラセボ投与が 10 例）。このうち、XEOMIN 投与患者 10 例およびプラセボ投与患者 4 例に有害事象が発現した。XEOMIN を投与した 65 歳以上の患者で最も発現頻度の高い有害事象は嚥下障害（21%）および無力症（11%）であった。

眼瞼痙攣
眼瞼痙攣を対象としたプラセボ対照試験*［臨床成績（14.4）参照］*に参加した計 169 例の患者のうち、65 歳以上の患者は 61 例であった（XEOMIN 投与が 45 例、プラセボ投与が 16 例）。高齢患者と非高齢患者で有効性に全般的な差は認められなかった。

眉間の皺
眉間の皺を対象とした臨床試験では、65 歳以上の被験者を対象に XEOMIN を投与した臨床データは少ない。プラセボ対照臨床試験*［臨床成績（14.5）参照］*に参加した計 547 例の被験者のうち、65 歳以上の被験者は 21 例であった。XEOMIN を投与した 65 歳以上の被験者の 20%（3/15 例）で効果が認められた。高齢被験者の安全性データベースでは、XEOMIN 投与に伴う有害事象発現率の増加は認められてない。

10 過量投与

XEOMIN の過量投与では、特に筋肉内投与の場合、神経筋脱力が生じ、様々な症状が発現することが予想される。過量投与により呼吸筋の麻痺が生じた場合には、呼吸補助を要することがある。過量投与が生じた場合には、過度な筋力低下または筋麻痺の症状を医学的に観察すること*［警告および使用上の注意（5.1、5.4）参照］*。対症療法を要することがある。

過量投与の症状は、投与後すぐには発現しない。誤投与または誤飲した場合、過度な筋力低下または筋麻痺の徴候または症状を数週間医学的に観察すること。

XEOMIN の臨床試験では、過量投与に関するデータはほとんど存在しない。

過量投与時には、ジョージア州アトランタの米国防疫センター（CDC）からボツリヌス毒素に対する抗毒素を入手できる。ただし、抗毒素を用いても、その投与時までにボツリヌス毒素によりすでに誘発された作用をを覆すことはできない。ボツリヌス毒素中毒が疑われるか確実な症例が出た場合には、地域または州の衛生部局に連絡して、CDC を通じ抗毒素を要求する手続きをとること。30 分以内に回答が得られない場合は、CDC（770-488-7100）に直接連絡すること。詳細は http://www.cdc.gov/ncidod/srp/drugs/formulary.html#1a からも入手できる。

11 組成・性状

XEOMIN の有効成分は Hall 株 A 血清型 *Clostridium botulinum* を発酵させて生産した A 型ボツリヌス毒素である。このボツリヌス毒素複合体を、培養上清から精製後、一連の手順を経てタンパク質（赤血球凝集素および非赤血球凝集素）から有効成分を分離し、修飾タンパク質のない分子量 150 kDa の活性神経毒素を得る。XEOMIN は白～オフホワイトの滅菌凍結乾燥粉末であり、保存剤を含有しない 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）*［剤形および含量（3）参照］*で調製後、筋肉または唾液腺内に投与する。XEOMIN は 1 バイアルに、インコボツリヌストキシン A 50 単位、100 単位、または 200 単位、ヒトアルブミン（1 mg）、およびスクロース（4.7 mg）を含有する。

XEOMIN の一次リリース手順は、標準品との比較により力価を求める細胞ベースのアッセイを使用している。1 単位は、マウスにおける腹腔内投与時に算出した 50%致死量（LD_{50}）中央値に相当する。このアッセイは XEOMIN に特有のものであるため、XEOMIN の生物活性単位を異なる特有の定量法で測定した他のボツリヌス毒素の生物学的活性単位に変換することはできない。

12 薬効薬理

12.1 作用機序

XEOMIN は、末梢のコリン作動性神経終末でアセチルコリンの放出を阻害することにより、神経筋および唾液神経分泌腺接合部でのコリン作動性伝達を遮断する。この阻害作用は、以下の順序で生じる。まず神経毒素がコリン作動性神経終末に結合し、神経終末に内在化される。その後分子の軽鎖が神経終末のサイトゾルに輸送され、アセチルコリンの放出に欠かせないシナプス前標的タンパク質である SNAP-25 を酵素的に開裂する。筋肉および腺の両方で新しい神経終末が出芽すると、インパルス伝達が再度確立される。

12.3 薬物動態

現在利用できる分析技術では、推奨用量を筋肉内または腺内注射後に末梢血中で XEOMIN を検出することはできない。

13 非臨床毒性

13.1 発がん性、変異原性、受胎能

発がん性
XEOMIN のがん原性評価を目的とする試験は実施していない。

変異原性
XEOMIN では遺伝毒性試験は実施していない。

受胎能障害
ウサギを用いた受胎能および初期胚発生試験において、雌雄ウサギに交配の 2 週間前から XEOMIN（1.25 単位/kg、2.5 単位/kg、または 3.5 単位/kg）をそれぞれ 5 回および 3 回 2 週間ごとに筋肉内投与した。交配および受胎能への影響は認められなかった。検討した最高用量は、体重ベースで痙性斜頸に対するヒト最大推奨用量（120 単位）の約 2 倍であった。

14 臨床成績

14.1 慢性流涎症

成人の慢性流涎症
成人の慢性流涎症の治療に対する XEOMIN の有効性および安全性を、二重盲検プラセボ対照臨床試験で評価した。本試験には、パーキン

ソン病、非定型パーキンソニズム、脳卒中、または外傷性脳損傷が原因の 3 ヵ月以上持続する慢性流涎症を有する合計 184 例の患者が参加した。誤嚥性肺炎、筋萎縮性側索硬化症、唾液腺または唾液腺管の奇形、および胃食道逆流症を有する患者は除外した。本試験は 16 週間のメインフェーズと XEOMIN を用量盲検投与する延長期間で構成された。

メインフェーズでは、XEOMIN 固定用量（100 単位または 75 単位）またはプラセボを耳下腺および顎下唾液腺に 3:2 の比率で投与した。有効性の主要評価項目（co-primary variables）は、投与後 Week 4 時点の安静時唾液量の変化（uSFR、表 14）および全般的印象の変化スケール（Global Impression of Change Scale；GICS、表 15）とした。合計 173 例の患者が本試験のメインフェーズを完了した。uSFR および GICS に関しては、XEOMIN 100 単位がプラセボよりも有意に良好であった（表 14 および表 15 参照）。XEOMIN 75 単位の値はプラセボよりも有意に高いものではなかった。

表 14：メインフェーズの Week 4、8、12、16 時点での uSFR のベースラインからの変化量（g/min）

	XEOMIN 100 単位 N = 73	**プラセボ N=36**
Week 4*	-0.13	-0.04
Week 8	-0.13	-0.02
Week 12	-0.12	-0.03
Week 16	-0.11	-0.01

*p=0.004

表 15：メインフェーズの Week 4、8、12、16 時点での平均 GICS

	XEOMIN 100 単位 N = 74	**プラセボ N=36**
Week 4*	1.25	0.67
Week 8	1.30	0.47
Week 12	1.21	0.56
Week 16	0.93	0.41

*p=0.002

延長期間では、16±2 週ごとに XEOMIN 100 単位または 75 単位を 3 回まで患者に追加投与した。総投与期間は最大 64 週間であった。患者には定期的に歯科検査を行い、歯列および口腔粘膜の変化を監視した。延長期間を完了した患者は合計 151 例であった。

小児患者の慢性流涎症

小児患者の慢性流涎症の治療に対する XEOMIN の有効性および安全性を、前向き無作為化二重盲検プラセボ対照（6~17 歳）の並行群間多施設共同試験で評価した。本試験には、脳性麻痺、その他の遺伝性または先天性障害、または外傷性脳損傷を伴う慢性流涎症を伴う 6~17 歳の 216 人の小児患者が参加した。また、非盲検期には、追加で 2-5 歳の 35 人の患者に XEOMIN が投与された。本試験は、16 週間のメインフェーズと、それに続く非盲検延長期間で構成され、患者は 16±2 週間ごとに最大 3 回の追加治療を受け、合計曝露期間は最大 64 週間だった（222 人の患者が非盲検延長期間までの投与を完了した）。

メインフェーズでは、6~17 歳の患者に、超音波ガイドを使用して、体重に応じた総用量（75 単位まで）またはプラセボを耳下腺および顎下腺に 3：2 の用量比で投与した。2~5 歳の患者はすべて、超音波ガイドを使用して、体重に応じて XEOMIN による非盲検治療を受けた。体重が 12kg 未満の患者は除外された。

有効性の主たる解析は、6~17 歳の患者グループで実施された。主要評価項目（co-primary endpoints）は、注射後 4 週目における無刺激下での唾液流量（uSFR、表 16）と介護者の全般的印象の変化スケール（GICS、表 17）だった。

uSFR と GICS の両方で、XEOMIN はプラセボよりも統計的な改善を示した（表 16 および表 17 を参照）。

表 16：メインフェーズの Week 4、8、12、16 時点での uSFR のベースラインからの変化量（g/min）

	XEOMIN（6-17 歳） N = 148	**プラセボ（6-17 歳） N=72**
Week 4*	-0.14	-0.07
Week 8	-0.16	-0.07
Week 12	-0.16	-0.06
Week 16	-0.15	-0.08

*p=0.0012

表 17：メインフェーズの Week 4、8、12、16 時点での介護者の平均 GICS

	XEOMIN（6-17 歳） N = 148	**プラセボ（6-17 歳） N=72**
Week 4*	0.91	0.63
Week 8	0.94	0.54
Week 12	0.87	0.47
Week 16	0.77	0.38

*p=0.0320

2~5 歳の小児患者の有効性は、5 歳以上の小児患者の有効性成績から推定される。

14.2　上肢痙縮

成人の上肢痙縮

成人の上肢痙縮の治療に対する XEOMIN の有効性および安全性を、2 件の第 III 相無作為化多施設共同二重盲検試験で評価した。

試験 1 および試験 2 はいずれも非盲検延長期間（OLEX）を伴うプロスペクティブ二重盲検プラセボ対照無作為化多施設共同試験であり、脳卒中後の上肢痙縮の治療に対する XEOMIN の有効性および安全性を検討した。体のいずれかの部位へのボツリヌス毒素投与歴がある患者については、直近のボツリヌス毒素投与から試験 1 および試験 2 でそれぞれ 12 ヵ月および 4 ヵ月以上経過していることとした。

試験 1 は、12 週間のメインフェーズと 12 週間の OLEX 投与サイクル 3 回で構成され、合計投与期間は 48 週間であった。本試験の主試験期には、脳卒中後 3 ヵ月以上経過した治療経験のない患者 317 例が参加した（XEOMIN 210 例、プラセボ 107 例）。主試験期では、規定の主要標的臨床パターン（肘の屈曲、手首の屈曲、または手の握りのパターンから選択）およびその他の患部筋群に XEOMIN（固定合計用量 400 単位）およびプラセボを筋肉内投与した。296 例の患者が主試験期を完了し、最初の OLEX サイクルに参加した。OLEX サイクル 1 サイクルは、1 回の治療セッション（XEOMIN 総投与量 400 単位、全患部筋に分割投与）とその後 12 週間の観察期間で構成された。

試験 2 は、12～20 週間のメインフェーズおよび 48～69 週間の OLEX 期間で構成され、XEOMIN 投与期間は最大 89 週間であった。本試験には、脳卒中後 6 ヵ月以上経過し、脳卒中後の上肢痙縮と確定診断された治療歴のない患者および治療歴のある患者 148 例が参加した（XEOMIN 73 例、プラセボ 75 例）。主試験期では、臨床パターン（手首の屈曲および手の握り）に対して各患者に固定用量（それぞれ 90 単位および 80 単位）を投与した。さらに、他の上肢痙縮パターンが認められる場合には、肘、前腕、および親指の筋肉について、筋肉ごとの固定用量を投与してもよいこととした。145 例の患者がメインフェーズを完了し、OLEX 期間に参加した。OLEX 期間では、患部筋への投与量は個別に調整することができた。メインフェーズおよび OLEX 期間において、治療セッションおよび 12 週間ごとの最大合計用量は 400 単位であった。

試験 1 および試験 2 における個々の筋肉への XEOMIN の平均投与量および筋肉ごとの投与回数を表 18 に示す。

表 18：成人の上肢痙縮患者を対象とした試験 1 および試験 2 の Intent to Treat（ITT）集団における各筋肉への投与量（メインフェーズ）

筋肉群	筋肉	試験 1 投与単位 XEOMIN （N=210） 平均±SD	筋肉ごとの投与部位数 XEOMIN 中央値 （最小値、最大値）	試験 2 投与単位 XEOMIN （N=73） 平均±SD	筋肉ごとの投与部位数 XEOMIN 中央値 （最小値、最大値）
すべて	全体	400 ± 2 単位	--	307 ± 77 単位	--
肘の屈筋	全体	151 ± 50 単位	5 (1; 11)	142 ± 30 単位	5 (2; 9)
	二頭筋	90 ± 21 単位	3 (1; 4)	80 ± 0 単位	3 (2; 4)
	上腕筋	52 ± 26 単位	2 (1; 4)	50 ± 0 単位	2 (1; 2)
	腕橈骨筋	43 ± 16 単位	2 (1; 3)	60 ± 2 単位	2 (1; 3)
手首の屈筋	全体	112 ± 43 単位	4 (1; 6)	90 ± 0 単位	4 (4; 4)
	橈側手根屈筋	58 ± 22 単位	2 (1; 3)	50 ± 0 単位	2 (2; 2)
	尺側手根屈筋	56 ± 22 単位	2 (1; 3)	40 ± 0 単位	2 (2; 2)
指の屈筋	全体	104 ± 35 単位	4 (1; 4)	80 ± 0 単位	4 (4; 4)
	深指屈筋	54 ± 19 単位	2 (1; 2)	40 ± 0 単位	2 (2; 2)
	浅指屈筋	54 ± 19 単位	2 (1; 2)	40 ± 0 単位	2 (2; 2)
前腕回内筋	全体	52 ± 24 単位	2 (1; 3)	47 ± 16 単位	2 (1; 3)
	方形回内筋	26 ± 13 単位	1 (1; 1)	25 ± 0 単位	1 (1; 1)
	円回内筋	42 ± 13 単位	1 (1; 2)	40 ± 0 単位	1.5 (1; 2)
親指の屈筋／内転筋	全体	37 ± 25 単位	2 (1; 4)	25 ± 10 単位	1.5 (1; 3)
	母指内転筋	14 ± 8 単位	1 (1; 1)	10 ± 0 単位	1 (1; 1)
	短母指屈筋／母趾対立筋	14 ± 9 単位	1 (1; 1)	10 ± 0 単位	1 (1; 1)
	長母指屈筋	26 ± 16 単位	1 (1; 2)	20 ± 0 単位	1 (1; 1)

試験 1 の有効性の主要評価項目は、Week 4 来院時に治験責任医師が評価した主要標的臨床パターンに関する Ashworth スケール（AS）のベースラインからの変化量であった。Ashworth スケールは、痙縮の重症度に関する臨床評価指標であり、受動運動に対する抵抗感によって評価を行う。各来院時に、肘の屈筋、手首の屈筋、指の屈筋、および親指の筋肉ならびに前腕の回内筋の痙縮を、0～4 ポイントの Ashworth スケールで評価した。試験 1 の有効性の主要評価項目（co-primary variable）は、4 週間の XEOMIN またはプラセボ投与後の治験責任医師による全般的印象の変化スケール（GICS）であった。GICS は、被験者の機能改善を評価する世界的な指標である。治験責任医師に、治療によりもたらされた被験者の上肢痙縮の全体的な変化を、最終投与前の状態と比較して評価するよう依頼した。反応は 7 ポイントのリッカート尺度（範囲：–3［顕著に悪化］～+3［顕著に改善］）を用いて評価した。試験 1 では、AS および GICS の双方の変数が統計的有意性に達した場合にのみ、XEOMIN がプラセボより優れていると判断した。

主要な有効性の結果を表 19 に示す。

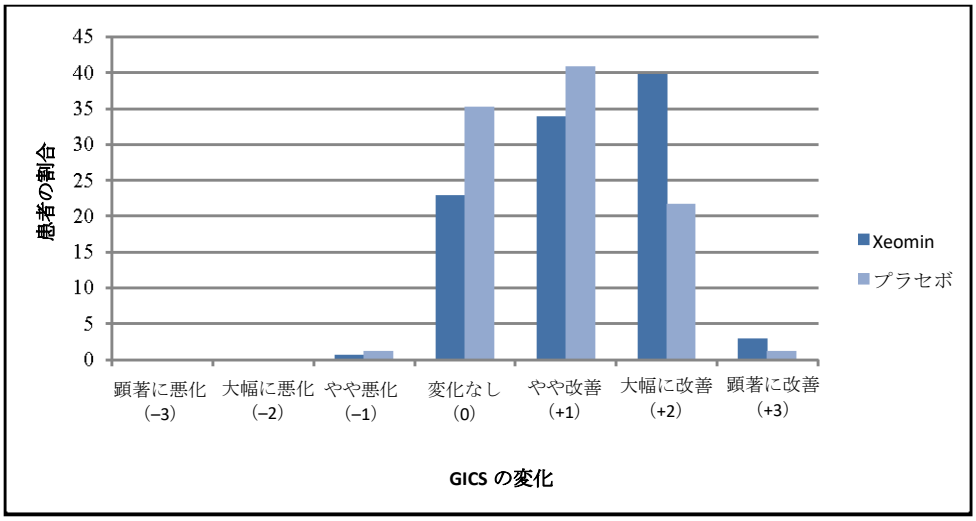
表 19：成人の上肢痙縮患者を対象とした試験 1 における痙縮パターンごとの有効性の結果（Week 4）

	Ashworth スコアの平均変化量	
	XEOMIN （N=171）	プラセボ （N=88）
主要標的臨床パターン合計（手首の屈曲、肘の屈曲、および手の握り）	-0.9	-0.5

解析は Intent To Treat 集団における Last Observation Carried Forward に基づくものである。p<0.001

痙縮について「顕著に改善」および「大幅に改善」と報告した被験者の割合は、プラセボ投与群（23%）よりも XEOMIN 投与群（43%）の方が多かった（図 8 参照）。

図 8：成人の上肢痙縮患者を対象とした試験 1 における治験責任医師の GICS



小児患者の上肢痙縮

試験 1 では、小児患者の上肢痙縮の治療における XEOMIN の有効性と安全性を評価するため、非盲検延長期間を伴う前向き二重盲検用量反応ランダム化多施設共同試験を実施した。本試験では、片方または両方の上肢に痙縮を伴う 2～17 歳の合計 350 人の小児患者を登録した。二重盲検のメインフェーズでは、患者は XEOMIN の 3 用量のうちの 1 つに無作為に割り付けられた（2 単位/ kg：上肢あたり最大 50 単位、6 単位/kg：上肢あたり最大 150 単位、8 単位/kg：上肢あたり最大 200 単位）。両方の上肢を治療する場合の最大用量は、それぞれ 4 単位/kg（最大 100 単位）、12 単位/kg（最大 300 単位）、または 16 単位/kg（最大 400 単位）とした。肘の屈曲の治療では、上腕二頭筋への投与を必須とし、肘の屈曲の痙縮に寄与するその他の 2 つの筋肉（すなわち、上腕筋および腕橈骨筋）の 1 つを選択可能とした。手関節の屈曲の治療では、橈側手屈屈筋および尺側手根屈筋の両方に投与した。試験 1 では XEOMIN の用量反応性を評価するため、2 つの最高用量（8 単位/kg および 6 単位/kg）を、コントロールの最低用量 2 単位/kg と比較可能な試験デザインとした。試験 1 ではプラセボ対照を設定しなかったため、XEOMIN の 2 単位/kg 群の有効性は評価できなかった。

試験 1 の有効性の主要評価項目（co-primary variables）は、投与 4 週後の主要な臨床標的パターン（すなわち、肘屈筋または手首屈筋）の Ashworth Scale（AS）のベースラインからの変化、および治験責任医師の全般的印象の変化スケール（GICS）とした。GICS は、被験者の機能改善を評価する世界的な指標である。反応は 7 ポイントのリッカート尺度（範囲：-3［顕著に悪化］～+3［顕著に改善］）を用いて評価した。

表 20 に示すように、AS のベースラインからの変化は、XEOMIN の 2 単位/kg 群よりも 8 単位/kg 群の患者の方が有意に大きかった。GICS スコアについては、XEOMIN の 8 単位 /kg 群と 2 単位/kg 群の患者で統計的な有意差は認められなかった。しかしながらレスポンダー分析では、AS が 1 ポイント以上変化した患者の割合は 8 単位/kg 群の方が多く、8 単位/kg の臨床的有用性が示された。レスポンダー分析から、8 単位/kg 群の患者の 86%はレスポンダーの定義を満たしていたのに対し、2 単位/kg 群の患者では 71%であった（nominal p 値= 0.0099）。

XEOMIN の 6 単位/kg 群の患者と 2 単位/kg 群の患者では、AS スコア、GICS スコア、またはレスポンダーの割合のベースラインからの変化に有意差は認められなかった。したがって、小児患者の上肢痙縮治療における XEOMIN の 6 単位/ kg 群の有効性は試験 1 では確立されなかった。

表 20：小児の上肢痙縮患者を対象とした試験 1 における AS スコアおよび GICS の有効性評価結果、投与 4 週後

	XEOMIN 2 単位/kg （N=87）	XEOMIN 8 単位/kg （N=176）
AS スコア		
投与 4 週後におけるベースラインからの平均変化量	-0.9	-1.2
XEOMIN の 2 単位/kg との最小二乗平均値の差 （95%信頼区間）	-	-0.22* (-0.40, -0.04)
GICS		
投与 4 週後における平均値	1.6	1.7

XEOMIN の 2 単位/kg との最小二乗平均値の差（95%信頼区間）	-	0.09 (-0.10. 0.28)

* 低用量群に対する P 値（ <0.05）を示す

14.3　痙性斜頸

痙性斜頸を有する合計 233 例の患者を対象に、無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験で XEOMIN を検討した。患者は主に回旋性痙性斜頸の臨床診断を受けており、ベースライン時点でのトロント西部痙攣性捻転評価尺度（Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale；TWSTRS）合計スコアは 20 以上、TWSTRS 重症度スコアは 10 以上、TWSTRS 機能障害スコアは 3 以上、および TWSTRS 疼痛スコアは 1 以上であった。痙性斜頸に対するボツリヌス毒素投与歴がある患者では、直近のボツリヌス毒素投与から 10 週間以上経過していることとした。嚥下障害または試験に影響すると思われる重大な神経筋疾患を有する患者は除外した。患者は XEOMIN 240 単位（n=81）、XEOMIN 120 単位（n=78）、またはプラセボ（n=74）単回投与群に 1:1:1 の割合で無作為に割り付け、各患者に調製後の治験薬（XEOMIN 240 単位、XEOMIN 120 単位、またはプラセボ）4.8 mL を単回投与した。治験薬を投与する筋肉、投与部位数、および各部位への投与量は、各施設の治験責任医師が決定した。最も投与頻度の高い筋肉は、頭板状筋／半棘筋、僧帽筋、胸鎖乳突筋、斜角筋、および肩甲挙筋であった。表 14 に、ピボタル試験で個々の筋肉に投与した XEOMIN の平均投与量および合計用量の割合を示す。

表 21：二重盲検ピボタル第 III 相試験において投与した片側の筋肉ごとの XEOMIN 120 単位の初回用量（単位および合計用量の割合）

		XEOMIN 投与量	
	筋肉あたりの投与患者数	**投与単位の中央値**	**投与単位の 75 パーセンタイル値**
胸鎖乳突筋	63	25	35
頭板状筋／半棘筋	78	48	63
僧帽筋	55	25	38
肩甲挙筋	49	25	25
斜角筋（中斜角筋および前斜角筋）	27	20	25

大半の患者が、選択した筋肉に合計 2～10 回投与を受けていた。投与 1 週間後は電話で、Weeks 4 および Weeks 8 は来院中に、その後は 2 週間ごとに Week 20 まで電話評価または来院によって患者の評価を行った。

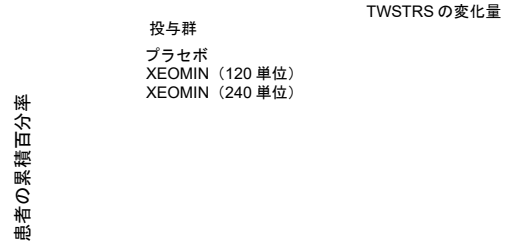
患者の平均年齢は 53 歳、66%が女性、91%が白人であった。ベースライン時点では、痙性斜頸の治療としてボツリヌス毒素の投与歴がある患者は 61%であった。患者の 94%が治療を完了した。3 例が有害事象のため試験を早期中止した。このうち 240 単位群の患者 2 例に筋骨格痛および筋力低下が発現し、120 単位群の 1 例に悪心および浮動性めまいが発現した。

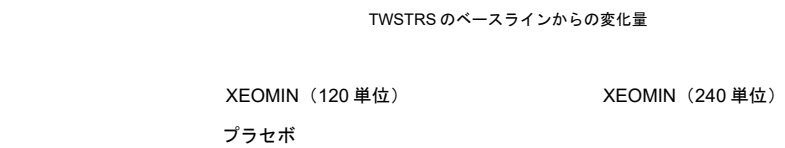
有効性の主要評価項目は、intent-to-treat（ITT）集団におけるベースラインから投与後 Week 4 までの TWSTRS 合計スコアの変化量であり、欠損値は患者のベースライン値で補完した。TWSTRS は、ジストニアの重症度、ジストニアによる自覚障害、および疼痛に関して、0～85 のスコアの範囲で評価する。TWSTRS 合計スコアの平均変化量は、プラセボ群より XEOMIN 群の両群で有意に大きかった（表 22）。

表 22：頸部ジストニア患者における投与 4 週後の TWSTRS スコア変化量（二重盲検ピボタルフェーズ第 III 相試験）

TWSTRS 評価	**XEOMIN 240 単位 (N=78)**	**XEOMIN 120 単位 (N=81)**	**プラセボ (N=74)**
ベースラインでの TWSTRS 合計スコア	**42.1**	**42.6**	**41.8**
投与後 4 週の TWSTRS 合計スコア	**31.2**	**32.7**	**39.5**
ベースラインから投与後 4 週までの TWSTRS スコアの平均（標準偏差)変化量	**-10.9 (11.7)**	**-9.9 (10.4)**	**-2.2 (7.3)**
プラセボ群との差の平均値 (95%信頼区間)	**-9.0 (-12.0、-5.9)**	**-7.5（-10.4、-4.6)**	
p 値*（対プラセボ群）	**<0.001**	**<0.001**	

* p 値は ANCOVA モデルに基づく





XEOMIN の有効性は、ボツリヌス毒素投与歴のない患者と、本試験以前にボツリヌス毒素投与を受けたことのある患者で同様であった。

年齢および性別のサブグループを検討したが、これらのサブグループ間では XEOMIN に対する反応に差はみられなかった。

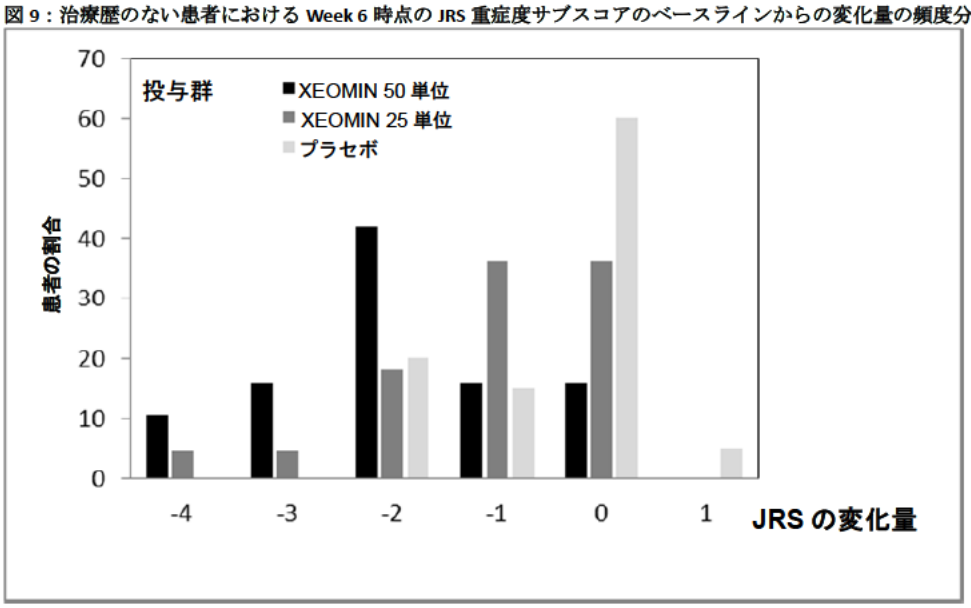
14.4　眼瞼痙攣

投与歴のない患者

眼瞼痙攣の治療に対する XEOMIN の有効性および安全性を、投与歴のない患者を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験である試験 1 において、合計 61 例の患者を対象に評価した。患者は眼瞼痙攣の臨床診断を受けており、ベースライン時点での Jankovic Rating Scale（JRS）重症度サブスコアは 2 以上であった。眼瞼痙攣に対する最後のボツリヌス毒素投与後 12 ヵ月以上経過した患者を、治療歴のない患者と定義した。プラセボ対照フェーズでは、XEOMIN 合計 25 単位（n=22）、50 単位（n=19）、またはプラセボ（n=20）の固定用量を、片眼あたり 6 箇所に筋肉内投与した（図 6）。無作為化した 61 例の患者のうち、55 例がプラセボ対照フェーズを完了した。プラセボ対照フェーズの 20 週目までに再投与の必要性が認められた場合にのみ、患者は非盲検延長（OLEX）フェーズに移行した。合計 39 例の患者が OLEX フェーズに参加し、当該フェーズを完了した。

有効性の主要評価項目は、投与後 Week 6 時点で評価した JRS 重症度サブスコアのベースラインからの変化量であった。50 単位投与群はプラセボと比較して統計的に有意な改善を示し、差は-1.2（p=0.0004）であった。25 単位投与群では、プラセボとの比較において、投与後 6 週間目の JRS 重症度サブスコアのベースラインからの変化量に統計的有意性は認められず、プラセボ群との差は-0.5（p=0.1452）であった（図 9 参照）。

図 9：治療歴のない患者における Week 6 時点の JRS 重症度サブスコアのベースラインからの変化量の頻度分布



治療歴のある患者

onabotulinumtoxinA（ボトックス）による治療歴のある眼瞼痙攣の治療に対する XEOMIN の有効性および安全性を、無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験である試験 2 において、合計 109 例の患者を対象に評価した。患者は良性本態性眼瞼痙攣の臨床診断を受けており、ベースライン時点での JRS 重症度サブスコアは 2 以上、前回の onabotulinumtoxinA（ボトックス）投与に対しては安定して良好な治療効果が得られていた。直近の onabotulinumtoxinA 投与からは 10 週間以上経過していることとした。試験に影響すると思われる重大な神経筋疾患を有する患者は除外した。患者は XEOMIN（n=75）またはプラセボ（n=34）単回投与群に 2:1 の割合で無作為に割り付けた。XEOMIN 投与群の患者には、本試験参加前に実施した直近の onabotulinumtoxinA 投与と同等の XEOMIN 投与（回数、用量、希釈度、および筋肉ごとの投与部位）を行った。本試験で認められる最高用量は 100 単位（片眼あたり 50 単位）であり、XEOMIN の平均用量は片眼あたり 33 単位であった。

表 23 に、最も投与頻度の高かった投与部位、投与部位ごとの投与量の中央値、および投与部位数（および範囲）の中央値（片眼あたり）を示す。

表 23：片眼あたりの用量の中央値および投与部位数の中央値（眼瞼痙攣）

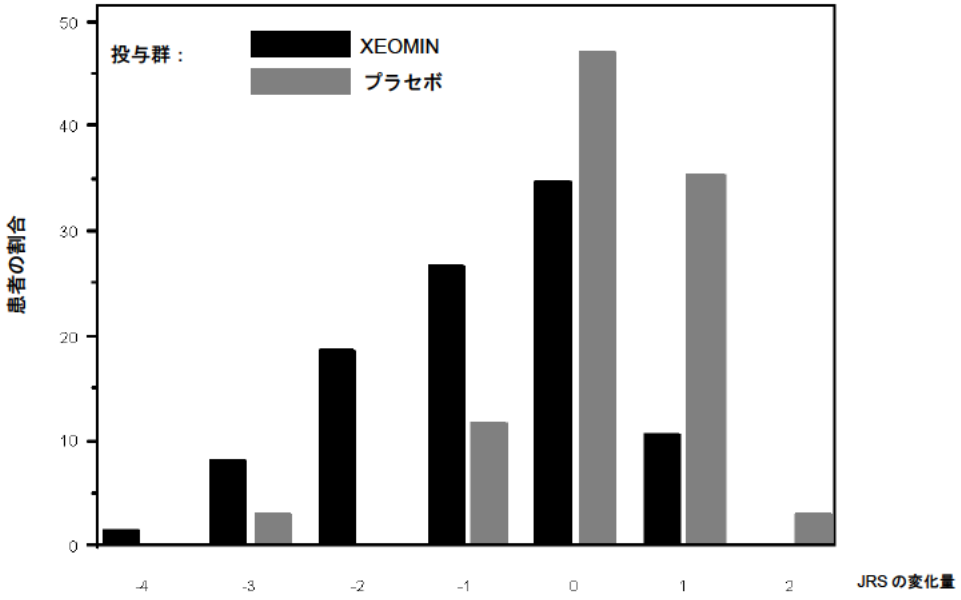
投与部位	投与単位の中央値	投与部位数の中央値（最小－最大）
側頭領域	13	2 (1－6)
眉領域	5	1 (1－4)
上眼瞼領域	10	2 (1－4)
下眼瞼領域	8	2 (1－3)
眼窩縁	5	1 (1－3)

Weeks 3 および Weeks 6 は来院中、その後は 2 週間ごとに Week 20 まで電話評価または来院によって患者の評価を行った。

患者の平均年齢は 62 歳、65%が女性、83%が白人であった。患者の 94%が治療を完了した。患者の約 3 分の 1 に他のジストニア現象が認められた。1%を除き、この現象は顔面、頸部、口周囲、および下顎の筋肉に限られていた。有害事象により早期に中止した患者はいなかった。

有効性の主要評価項目は、intent-to-treat（ITT）集団におけるベースラインから投与後 Week 6 までの JRS 重症度サブスコアの変化量であり、欠損値は患者の直近の値で補完した（last observation carried forward）。ITT 集団におけるベースラインから Week 6 までの JRS 重症度サブスコアの変化量の差は、XEOMIN 群とプラセボ群では-1.0 ポイント（95 % CI ：-1.4～-0.5）であった。XEOMIN 群とプラセボ群との比較は、p<0.001 で統計的に有意であった。

図 10：Week 6 時点の JRS 重症度サブスコアのベースラインからの変化量の頻度分布



年齢および性別のサブグループを検討したが、これらのサブグループ間では XEOMIN に対する反応に実質的な差はみられなかった。

14.5　眉間の皺

デザインが同一の 2 件の無作為化二重盲検多施設共同プラセボ対照試験（GL-1 試験および GL-2 試験）を実施して、中等度から重度の眉間の皺の一時的な改善を目的とした XEOMIN の使用について評価した。本試験には、最も顔をしかめたときに眉間に中等度以上の皺ができる健康な患者（18 歳以上）547 例が参加した。366 例の患者に XEOMIN 20 単位を投与し、181 例にプラセボを投与した。顕著な眼瞼下垂、深部皮層の瘢痕、または物理的に伸ばしても十分には消えない眉間の皺がある患者は除外した。本試験の患者の平均年齢は 46 歳であった。患者の大半は女性であり（GL-1 試験では 86%、GL-2 試験では 93%）、大部分が白人であった（GL-1 試験では 89%、GL-2 試験では 65%）。被験者には XEOMIN 20 単位または同量のプラセボを投与した。合計用量を 4 単位ごとに均等に分けて 5 ヵ所に筋肉内投与した（図 7 参照）。患者は 120 日間追跡調査した。

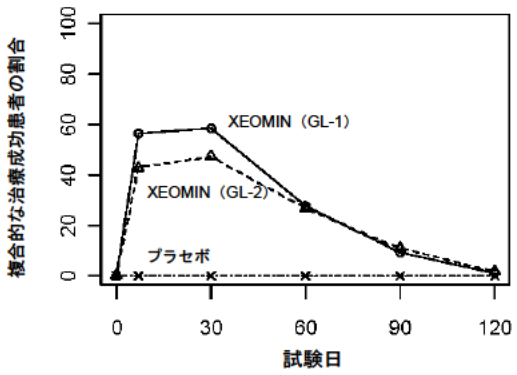
投与後 Day 30 に、治験責任医師および被験者が、4 ポイントの尺度（0=なし、1=軽度、2=中等度、3=重度）を用いて最も顔をしかめたときの効果を評価した。Day 30 の治験責任医師および患者双方の評価で、ベースラインと比較したときの本スケールの 2 グレードの改善を複合的な治療成功と定義した。両試験の Day 30 における治療成功患者の割合は、プラセボ群よりも XEOMIN 群で高かった（表 24 参照）。各来院時の複合的な治療成功患者の割合を図 11 に示す。

表 24：Day 30 時点における治療成功（最も顔をしかめたときのベースラインからの 2 グレード以上の改善）

	GL-1		GL-2	
	XEOMIN (N=184)	プラセボ (N=92)	XEOMIN (N=182)	プラセボ (N=89)
複合的な治療成功•	111 (60%)	0 (0%)	87 (48%)	0 (0%)
治験責任医師の評価	141 (77%)	0 (0%)	129 (71%)	0 (0%)
患者の評価	120 (65%)	0 (0%)	101 (55%)	1 (1%)

•治験責任医師および患者評価の両方で成功

図 11：来院ごとの複合的な治療成功患者の割合－Observed Case（GL-1 および GL-2）



16　供給形態／貯法および取扱い上の注意

16.1　供給形態

XEOMIN 注射液は白～オフホワイトの滅菌凍結乾燥粉末であり、1 型ホウケイ酸ガラス単回投与バイアルで供給される。バイアルにはタンパープルーフアルミニウムシールおよび天然ゴムラテックス製でないブロモブチルゴム栓が付属する。XEOMIN は以下のパックサイズで供給される。

上肢痙縮および痙性斜頸

包装	XEOMIN 50 単位	XEOMIN 100 単位	XEOMIN 200 単位
単回使用バイアル入り箱	NDC 0259-1605-01	NDC 0259-1610-01	NDC 0259-1620-01

慢性流涎症および眼瞼痙攣

包装	XEOMIN 50 単位	XEOMIN 100 単位
単回使用バイアル入り箱	NDC 0259-1605-01	NDC 0259-1610-01

眉間の皺

包装	XEOMIN 50 単位	XEOMIN 100 単位
単回使用バイアル入り箱	NDC 46783-161-01	NDC 46783-160-01

16.2　貯法および取扱い上の注意

未開封の XEOMIN バイアルは 25°C 以下で保管すること。バイアルが未開封の場合、冷蔵する必要はない。バイアルに表示されている有効期限を過ぎた製品は使用しないこと。調製後は投与するまで最大 24 時間冷蔵庫（2～8°C）内で保存することができる*［用法・用量（2.7）参照］*。

17　患者カウンセリング情報

FDA 承認済の患者向け添付文書（医薬品ガイド）を読むよう患者に指導すること。

嚥下困難、発話困難、または呼吸困難あるいは普段はみられないその他の症状

嚥下困難、発話困難、または呼吸困難などの普段はみられない症状が生じたとき、あるいは既存の症状が悪化したときには、主治医に知らせるよう患者に指導すること*［枠囲警告ならびに警告および使用上の注意（5.1、5.4）参照］*。誤嚥のリスクについて患者に知らせること。

機械操作および運転能力

筋力喪失、筋力低下、霧視、または眼瞼下垂が生じた場合には、車の運転をはじめとする危険を伴う活動に従事しないよう患者に助言すること。

眼瞼痙攣に対して治療を受けた患者における角膜露出、角膜潰瘍、および眼瞼外反

XEOMIN の投与により瞬目または瞬目の効果が低下するおそれがあるため、投与後に眼痛または眼の刺激が生じた場合には直ちに医師の診察を受けるよう患者に知らせること*［警告および使用上の注意（5.5）参照］*。

製造業者：
Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstrasse 100
Frankfurt Germany
U.S. License Number 1830
販売業者：
Merz Pharmaceuticals, LLC
6601 Six Forks Road, Suite 430
Raleigh, NC 27615
および
Merz North America, Inc.
4133 Courtney Street, Suite 10
Franksville, WI 53126

© 2023 Merz Pharmaceuticals, LLC
XEOMIN® は Merz Pharma GmbH & Co KGaA の登録商標です。
全商標は、各所有者に帰属します。
特許 www.https://www.merztherapeutics.com/us/patents/



IN00180-01

医薬品ガイド
XEOMIN®（Zeo-min）
（インコボツリヌストキシン A）注射液、筋肉内投与または腺内投与用

XEOMIN について知っておくべき最も重要な情報

XEOMIN は以下のような生命を脅かすおそれのある重篤な副作用を起こすことがあります。XEOMIN による治療後にこのような問題が生じた場合には、直ちに主治医に連絡するか、医師の診察を受けてください。

- **嚥下困難、発話困難、または呼吸困難。**投与後に呼吸および嚥下に使う筋肉の力が低下すると、**XEOMIN 投与の数時間後から数週間後にこのような問題が生じることがあります。**XEOMIN による治療後に重度の嚥下困難または呼吸困難が生じると、合併症として死亡するおそれがあります。
  - 呼吸に一定の問題がある人は、息をするのに首の筋肉を使う必要があります。このような患者さんは、XEOMIN の投与により深刻な呼吸の問題を生じる危険性が高まります。
  - 嚥下障害は数ヵ月間続くこともあります。うまく飲み込めない場合は、飲食物をとれるようにするため栄養チューブを使う必要が生じるかもしれません。嚥下障害が深刻になると、肺に飲食物が入ってしまうこともあります。XEOMIN の投与前から嚥下障害や呼吸障害がある方は、このような事態が生じる危険性が極めて高くなります。
- **毒素作用の拡散。**場合によっては、ボツリヌス毒素の作用が注射部位から遠く離れた場所にまで影響を及ぼし、ボツリヌス中毒と呼ばれる重い病気の症状が現れることがあります。ボツリヌス中毒では次のような症状が出ます。
  - 全身の筋力喪失および筋力低下
  - 複視
  - 霧視および眼瞼下垂
  - 声がかれる、声が変わる、声が出なくなる
  - 言葉をはっきり言えない
  - 尿が漏れる
  - 呼吸困難
  - 嚥下困難

このような症状は、XEOMIN 投与の数時間から数週間後までの間に生じる可能性があります。

このような問題があると、車の運転をはじめとする危険を伴う活動をするのは安全とはいえません。**「XEOMIN の使用中に避けるべきこと」**の項をご覧ください。

XEOMIN について

XEOMIN は処方薬です。

- 成人及び 2~17 歳の患者を対象に唾液を作る腺に注射し、長期間続く（慢性の）よだれ（流涎症）の治療に使用します。
- 以下の目的で、筋肉内に注射します。
  - 成人の上肢痙縮による腕の筋肉の緊張増加を治療する。
  - 脳性麻痺による痙縮を除く 2~17 歳の小児患者の上肢痙縮による腕の筋肉の緊張増加を治療する。
  - 成人の痙性斜頸（CD）に伴う頭の位置異常や頸の痛みを治療する。
  - 成人のまぶたの異常な痙攣（眼瞼痙攣）を治療する。
  - 成人の中等度から重度の眉間の皺の外観を短期間（一時的に）改善する。

下記の小児患者では、XEOMIN の安全性および有効性は確認されていません。

- 2 歳未満の慢性流涎症
- 2 歳未満の上肢痙縮
- 18 歳未満の痙性斜頸、眼瞼痙攣または眉間の皺

次のような人では XEOMIN は使えません

- XEOMIN または XEOMIN の成分のいずれかにアレルギーがある人。XEOMIN の成分一覧についてはこの医薬品ガイドの最後をご覧ください。
- rimabotulinumtoxinB（MYOBLOC）、onabotulinumtoxinA（BOTOX、BOTOX COSMETIC）、またはabobotulinumtoxinA（DYSPORT）などの他のボツリヌス毒素製剤を使ってアレルギー反応を起こしたことがある人。
- 注射を予定している部位に皮膚感染がある人。

XEOMIN の投与前に、以下を含むすべての病状を主治医に伝えてください

- 筋肉および神経に影響を及ぼす病気にかかっている（筋萎縮性側索硬化症［ALS またはルー・ゲーリック病］、重症筋無力症、またはランバート･イートン症候群など）。**「XEOMIN について知っておくべき最も重要な情報」**の項をご覧ください。
- 過去にいずれかのボツリヌス毒素の注射製剤で副作用が生じた経験。
- 喘息または肺気腫などの呼吸の問題。
- 嚥下障害または肺への飲食物の吸い込みの既往（誤嚥）。
- 出血の問題。
- 瞼の垂れ下がり。

- 眼科手術の予定。
- 外科手術の予定。
- 顔面に受けた手術。
- 妊娠中または妊娠の予定。XEOMIN が胎児に害を及ぼすかどうかはまだわかっていません。
- 授乳中または授乳の予定。XEOMIN が母乳に分泌されるかどうかはまだわかっていません。

処方薬、OTC 薬、ビタミン剤、漢方薬を含め、**服用中の薬はすべて主治医に伝えてください。XEOMIN の投与後に新しい薬を使用し始める場合は、事前に必ず主治医に相談してください。**

薬によっては、XEOMIN と同時に使用すると深刻な副作用をもたらすことがあります。**新しい薬を使用し始める場合は、事前に必ず XEOMIN の投与を受けた経験があることを主治医に伝えてください。主治医に伝えることが特に重要な事柄**：

- 過去 4 ヵ月間に他のボツリヌス毒素製剤の投与を受けたこと。
- 過去に rimabotulinumtoxinB（MYOBLOC）、onabotulinumtoxinA（BOTOX、BOTOX COSMETIC）、または abobotulinumtoxinA（DYSPORT）などボツリヌス毒素の注射を受けた経験があること。

どの製剤の投与を受けたのかを必ず主治医に知らせてください。XEOMIN の投与量は、あなたが投与を受けた他のボツリヌス毒素製剤の投与量とは異なることがあります。
- 最近、注射または吸入によって抗生物質の投与を受けたこと。
- 筋弛緩剤を服用していること。
- アレルギー薬または風邪薬を服用していること。
- 睡眠薬を服用していること。

服用している薬が上に挙げたものに該当するかどうか分からない場合は、主治医にお尋ねください。

ご自分が服用している薬について把握しておいてください。服用している薬のリストを作り、主治医や薬剤師から新しい薬をもらうときには必ずそのリストを見せてください。

XEOMIN の投与方法
- XEOMIN は注射液で、主治医があなたに投与します。
- XEOMIN は、患部の筋肉または腺に注射します。
- 治療中に、主治医が投与量を変更することがあります。

XEOMIN の使用中に避けるべきこと

XEOMIN の投与後数時間から数週間以内に、脱力、全身の筋力低下、霧視、または眼瞼下垂が生じることがあります。**このような問題が生じた場合には、車の運転、機械の操作など危険を伴う活動はしないでください。**「**XEOMIN について知っておくべき最も重要な情報**」の項をご覧ください。

XEOMIN によって生じる可能性のある副作用

XEOMIN は以下のような重篤な副作用を起こすことがあります：

「XEOMIN について知っておくべき最も重要な情報」の項をご覧ください。
- **眼瞼痙攣に対して治療を受けた人で、角膜（眼球の透明な前面）の損傷。**まぶたのけいれんの治療で XEOMIN の投与を受けると、まばたきが減り、角膜がひりひりしたり、角膜にその他の問題が生じたりすることがあります。XEOMIN による治療後に眼の痛みや炎症が生じた場合には、直ちに主治医に連絡するか、治療を受けてください。
- **XEOMIN はアレルギー反応などの<u>その他の重篤な副作用を起こすことがあります。</u>**XEOMIN に対するアレルギー反応の症状としては、そう痒、発疹、発赤、腫脹、喘鳴、呼吸困難、浮動性めまい、または気が遠くなる感じなどがあります。喘鳴や呼吸困難が生じた場合、またはめまいがしたり気が遠くなったりした場合には、直ちに主治医に連絡するか、医師の診察を受けてください。

成人の慢性流涎症患者で XEOMIN によって最も生じる頻度の高い副作用：
- 抜歯の必要性
- 口内乾燥
- 下痢
- 高血圧

2~17 歳の小児の慢性流涎症患者で XEOMIN によって最も生じる頻度の高い副作用：
- 気管支炎
- 悪心
- 頭痛
- 嘔吐

成人の上肢痙縮患者で XEOMIN によって最も生じる頻度の高い副作用：
- 痙攣発作
- 鼻閉、咽頭炎、および鼻汁
- 口内乾燥
- 上気道感染

2~17 歳の小児の上肢痙縮患者で XEOMIN によって最も生じる頻度の高い副作用：
- 鼻閉、咽喉痛、および鼻汁
- 気管支炎

成人の痙性斜頸患者で XEOMIN によって最も生じる頻度の高い副作用：
- 嚥下障害
- 頚部痛
- 筋力低下
- 注射部位疼痛
- 筋肉痛および骨痛

成人の眼瞼痙攣患者で XEOMIN によって最も生じる頻度の高い副作用：
- 眼瞼下垂
- ドライアイ
- 視覚障害
- 口内乾燥

成人の眉間の皺を有する患者で XEOMIN によって最も生じる頻度の高い副作用：
- 頭痛

XEOMIN で起こりえる副作用は、以上がすべてとは限りません。
副作用について相談したい場合には、主治医に連絡してください。副作用は FDA（1-800-FDA-1088）に報告することもできます。

XEOMIN の安全かつ効果的な使用に関する一般情報。

医薬品は、医薬品ガイドに記載されている以外の目的で処方されることがあります。医療従事者向けに作成された XEOMIN の情報については、主治医または薬剤師から入手することができます。

XEOMIN に含まれる成分

有効成分：A 型ボツリヌス毒素

添加物：ヒトアルブミンおよびスクロース

製造業者：Merz Pharmaceuticals GmbH, Eckenheimer Landstrasse 100, Frankfurt Germany U.S. 許可番号：1830

販売業者：Merz Pharmaceuticals, LLC, 6601 Six Forks Road, Suite 430, Raleigh, NC 27615 and Merz North America, Inc. 4133 Courtney Street, Suite 10, Franksville, WI 53126

© 2023 Merz Pharmaceuticals, LLC。XEOMIN®は Merz Pharma GmbH & Co KGaA の登録商標です。

全商標は、各所有者に帰属します。

特許 www.https://www.merztherapeutics.com/us/patents/



IN00180-01

この医薬品ガイドは、米国食品医薬品局の承認を得ています。

改訂：2023 年 9 月

[redacted]

COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS)

NT 201

[redacted]

＊p2以降は非公開のため削除

ゼオマイン筋注用 50 単位
ゼオマイン筋注用 100 単位
ゼオマイン筋注用 200 単位

製造販売承認事項一部変更承認申請

第 1 部（モジュール 1）

1.7　同種同効品一覧表

帝人ファーマ株式会社

目次

1.7　同種同効品一覧表..... 3

1.7 同種同効品一覧表

本邦では、今回申請する「慢性流涎」の効能・効果を有する承認品目及び申請中品目はなく、同種同効品に該当する品目はないと判断した。