

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NeuroBloc 5000 E/ml Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält 5000 E Clostridium botulinum Toxin Typ B.

Jede Durchstechflasche mit 0,5 ml enthält 2500 E Clostridium botulinum Toxin Typ B.

Jede Durchstechflasche mit 1,0 ml enthält 5000 E Clostridium botulinum Toxin Typ B.

Jede Durchstechflasche mit 2,0 ml enthält 10.000 E Clostridium botulinum Toxin Typ B.

In Clostridium botulinum Serotyp B (Bohnenstamm)-Zellen hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare und farblose bis hellgelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

NeuroBloc wird zur Behandlung von zervikaler Dystonie (Torticollis) bei Erwachsenen verwendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

NeuroBloc darf nur von einem Arzt verabreicht werden, der mit der Behandlung der zervikalen Dystonie und der Anwendung von Clostridium botulinum Toxinen vertraut und darin erfahren ist.

Darf ausschließlich im Krankenhaus angewendet werden.

Dosierung

Die Anfangsdosis beträgt 10.000 E und wird auf die zwei bis vier am stärksten betroffenen Muskelpartien aufgeteilt. Daten aus klinischen Studien lassen eine dosisabhängige Wirkung vermuten, allerdings waren diese Studien nicht auf einen Vergleich ausgerichtet und zeigen daher keinen signifikanten Unterschied zwischen 5000 E und 10.000 E. Aus diesem Grund kann auch eine Initialdosis von 5000 E in Betracht gezogen werden, bei einer Dosis von 10.000 E jedoch erhöht sich eventuell die Wahrscheinlichkeit eines klinischen Nutzens.

Die Injektionen sind bei Bedarf zu wiederholen, um eine gute Funktion aufrechtzuerhalten und die Schmerzen zu minimieren. In klinischen Langzeitstudien lag die durchschnittliche Verabreichungshäufigkeit bei einem Dosierungsintervall von etwa 12 Wochen, das allerdings von Patient zu Patient unterschiedlich sein kann. Ein Teil der Patienten zeigte eine anhaltende signifikante Besserung gegenüber dem Ausgangswert über einen Zeitraum von 16 Wochen oder länger. Die Verabreichungshäufigkeit sollte deshalb nach einer klinischen Beurteilung/dem Ansprechen individuell an die Situation des Patienten angepasst werden.

Bei Patienten mit reduzierter Muskelmasse ist die Dosis entsprechend den Bedürfnissen des Patienten individuell anzupassen.

Die Wirkstärke dieses Arzneimittels wird als NeuroBloc 5000 E/ml angegeben. Diese Einheiten sind nicht austauschbar mit den Einheiten, in denen die Wirkstärke anderer Clostridium botulinum Toxin-Präparate angegeben wird (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Populationen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leber- und Niereninsuffizienz

An Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz wurden keine Studien durchgeführt. Die pharmakologischen Merkmale ergeben jedoch keinerlei Hinweise auf die Notwendigkeit einer Dosisanpassung.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von NeuroBloc bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

NeuroBloc darf nur durch intramuskuläre Injektion verabreicht werden. Es muss besonders darauf geachtet werden, dass das Präparat nicht in ein Blutgefäß injiziert wird.

Die Anfangsdosis beträgt 10.000 E und wird auf die zwei bis vier am stärksten betroffenen Muskelpartien aufgeteilt.

Um eine Aufteilung der Gesamtdosis auf mehrere Injektionen zu ermöglichen, kann NeuroBloc mit 0,9 %iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) verdünnt werden, wobei die Lösung sofort anzuwenden ist. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Patienten mit bekannten neuromuskulären Erkrankungen (z.B. amyotrophe Lateralsklerose oder peripherer Neuropathie) oder mit bekannten Störungen der neuromuskulären Übertragung (z.B. Myasthenia gravis oder Lambert-Eaton-Syndrom) dürfen nicht mit NeuroBloc behandelt werden.

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

NeuroBloc ist nur zur intramuskulären Verabreichung bestimmt.

Die Sicherheit von NeuroBloc außerhalb der zugelassenen Indikation ist nicht nachgewiesen. Dieser Warnhinweis beinhaltet die Anwendung bei Kindern und bei anderen Indikationen als zervikaler Dystonie. Die Risiken, zu denen auch ein tödlicher Verlauf gehören kann, können den potentiellen Nutzen überwiegen.

Serokonversion

Wie bei vielen therapeutisch eingesetzten biologischen/biotechnologisch hergestellten Proteinen kann es auch bei NeuroBloc nach wiederholter Verabreichung bei manchen Patienten zur Produktion von Antikörpern gegen Clostridium botulinum Toxin Typ B kommen. Immunogenitätsdaten von drei klinischen Langzeitstudien deuten darauf hin, dass ungefähr ein Drittel der Patienten in Abhängigkeit von der Expositionsdauer Antikörper bilden, wie der Maus-Neutralisierung-/Maus-Protektions-Assay gezeigt hat (siehe Abschnitt 5.1).

Einer Untersuchung der Folgen der Serokonversion zufolge war das Auftreten von Antikörpern nicht gleichbedeutend mit einem Verlust des klinischen Ansprechens und hatte keine Auswirkungen auf das Gesamtsicherheitsprofil. Die anhand des Maus-Neutralisierungs-/Maus-Protektionsassays ermittelte klinische Bedeutung des Auftretens von Antikörpern ist jedoch noch nicht geklärt.

Bei Patienten mit Gerinnungsstörungen oder bei mit Antikoagulanzen behandelten Patienten ist Vorsicht geboten.

Durch eine Verteilung des Toxins bedingte Wirkung

Es wurde über neuromuskuläre Wirkungen an von der Verabreichungsstelle entfernt gelegenen Lokalisationen berichtet, die im Zusammenhang mit der Verteilung des Toxins stehen (siehe Abschnitt 4.8). Hierzu zählen Dysphagie und Beeinträchtigung der Atmung.

Vorbestehende neuromuskuläre Störungen

Bei mit therapeutischen Dosen behandelten Patienten kann es zu einer übermäßigen Muskelschwäche kommen. Bei Patienten mit neuromuskulären Störungen kann bei den üblichen Dosen von NeuroBloc ein erhöhtes Risiko für klinisch relevante Wirkungen wie schwere Dysphagie und Beeinträchtigung der Atmung bestehen (siehe Abschnitt 4.3).

Es liegen Spontanberichte über Fälle von Dysphagie, Aspirationspneumonie und/oder potentiell tödlichen Atemwegserkrankungen im Gefolge einer Behandlung mit Botulinumtoxin Typ A/B vor.

Kinder (nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch) und Patienten mit einer neuromuskulären Erkrankung als Grunderkrankung einschließlich Schluckstörungen tragen ein erhöhtes Risiko für diese unerwünschten Wirkungen. Bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen oder mit einer anamnestisch vorbekannten Dysphagie und Aspiration müssen Botulinumtoxine unter strikter ärztlicher Überwachung verabreicht werden und dürfen nur unter experimentellen Bedingungen zur Anwendung kommen.

Alle Patienten und die sie versorgenden Personen müssen angewiesen werden, einen Arzt zu konsultieren, wenn im Gefolge einer Behandlung mit NeuroBloc Atemwegsprobleme, Erstickungsanfälle oder eine neu auftretende oder sich verschlechternde Dysphagie auftreten.

Über Fälle von Dysphagie wurde nach Injektionen in Stellen außerhalb der Halsmuskulatur berichtet.

Nicht gegebene Austauschbarkeit verschiedener Clostridium botulinum Toxin-Präparate untereinander
Die Initialdosis von 10.000 E (oder 5000 E) gilt nur für NeuroBloc (Clostridium botulinum Toxin Typ B). Diese Dosisseinheiten gelten speziell für NeuroBloc und nicht für Präparate von Clostridium botulinum Toxin Typ A. Die Dosierungsempfehlungen für Clostridium botulinum Toxin Typ A liegen weit unter denen für NeuroBloc. Die Verabreichung von Clostridium botulinum Toxin Typ A in den für NeuroBloc empfohlenen Dosierungen kann zu systemischer Toxizität und lebensbedrohlichen klinischen Folgeerscheinungen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wirkung einer gleichzeitigen Verabreichung von verschiedenen Botulinusneurotoxin-Serotypen ist unbekannt. In klinischen Studien wurde jedoch NeuroBloc 16 Wochen nach Injektion von Clostridium botulinum Toxin Typ A verabreicht.

Die gleichzeitige Verabreichung von NeuroBloc und Aminoglykosiden oder Mitteln, welche die neuromuskuläre Reizübertragung beeinflussen (z.B. kurareartige Verbindungen) ist sorgfältig abzuwägen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden reproduktionstoxikologischen tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft und embryonale/fetale Entwicklung vor. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. NeuroBloc darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Clostridium botulinum Toxin Typ B aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Clostridium botulinum Toxin Typ B in die Muttermilch übergeht. Es liegen keine tierexperimentellen Studien zur Ausscheidung von Clostridium botulinum Toxin Typ B in die Milch vor. Die Entscheidung über eine Fortsetzung des Stillens bzw. Abstillen oder die Fortsetzung bzw. das Absetzen der Therapie mit NeuroBloc muss unter Abwägung der zu erwartenden Vorteile des Stillens für das Kind und der zu erwartenden Vorteile der NeuroBloc-Therapie für die Frau erfolgen.

Fertilität

Fertilitätsstudien wurden nicht durchgeführt, und es ist nicht bekannt, ob NeuroBloc die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen kann.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Bei Nebenwirkungen wie Muskelschwäche und Augenstörungen (Verschwommensehen, Herunterhängen des oberen Augenlids) kann NeuroBloc die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die im Zusammenhang mit der Behandlung mit NeuroBloc am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Mundtrockenheit, Dysphagie, Dyspepsie und Schmerzen an der Injektionsstelle.

Es liegen Berichte über Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Verteilung des Toxins an von der Verabreichungsstelle entfernt gelegene Lokalisationen vor: übermäßige Muskelschwäche, Dysphagie, Dyspnoe, Aspirationspneumonie mit tödlichem Ausgang in manchen Fällen (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in allen klinischen Studien auftraten, sind nachstehend gemäß MedDRA-Konvention nach Systemorganklassen und nach abnehmender Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitsgruppen sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$).

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Mundtrockenheit, Kopfschmerzen	Torticollis (eine Verschlechterung im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung), Geschmacksveränderungen
Augenerkrankungen		Verschwommensehen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dysphonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Dysphagie	Verdauungsstörungen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myasthenie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle	Nackenschmerzen grippeähnliche Symptome

Wie bei Clostridium botulinum Toxin Typ A kann es auch unter diesem Arzneimittel in einigen entfernt gelegenen Muskeln zu elektrophysiologischem Jitter kommen, der nicht mit klinischer Schwäche oder anderen elektrophysiologischen Auffälligkeiten in Zusammenhang steht.

Erfahrungen nach der Zulassung des Arzneimittels

Es liegen Berichte über Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Verteilung des Toxins an von der Verabreichungsstelle entfernt gelegene Lokalisationen vor (übermäßige Muskelschwäche, Dysphagie, Dyspnoe, Aspirationspneumonie mit tödlichem Ausgang in manchen Fällen) (siehe Abschnitt 4.4).

Die folgenden Wirkungen wurden während der Anwendungsbeobachtung nach Marktzulassung auch berichtet: Akkomodationsstörungen, trockenes Auge, Ptose, Erbrechen, Verstopfung, grippeähnliche Symptome, Asthenie, Angioödem, Rash, Urtikaria und Pruritus.

Vorliegende Berichte zeigen, dass das Produkt bei Kindern angewendet wurde. Bei Kindern treten den Fallberichten zufolge häufiger (40 %) schwere Nebenwirkungen auf als bei Erwachsenen und bei älteren Patienten (12 %). Grund hierfür kann die Verwendung einer für Kinder unangemessen hohen Dosis sein (siehe Abschnitt 4.9).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Überdosierungen (einige mit Zeichen systemischer toxischer Wirkungen) wurden berichtet. Im Falle einer Überdosierung sollten allgemeine unterstützende medizinische Maßnahmen ergriffen werden. Dosen bis zu 15 000 E führten bei Erwachsenen selten zu klinisch signifikanten systemischen toxischen Wirkungen. Sollte ein klinischer Verdacht von Botulismus bestehen, so ist eine Hospitalisierung zur Überwachung der Atemfunktionen (beginnende respiratorische Insuffizienz) erforderlich.

Im Falle einer Überdosierung oder bei einer Injektion in einen Muskel, der normalerweise die zervikale Dystonie kompensiert, ist es denkbar, dass sich die Dystonie verschlechtert. Wie bei anderen Botulinumtoxinen erfolgt mit der Zeit eine spontane Besserung.

Anwendung bei Kindern (nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch): Bei Kindern traten klinisch signifikante systemische toxische Wirkungen bei Dosen auf, die für die Behandlung von Erwachsenen zugelassen sind. Das Risiko einer Ausbreitung des Effekts ist größer als bei Erwachsenen, und die Ausprägung ist häufiger schwer. Der Grund hierfür können die häufig bei dieser Population verwendeten hohen Dosierungen sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Muskelrelaxans, peripher wirkendes Agens, ATC-Code: M03AX 01.

Wirkmechanismus

NeuroBloc ist ein neuromuskulärer Blocker. Der Wirkmechanismus von NeuroBloc für die Blockierung der neuromuskulären Überleitung erfolgt in drei Schritten:

1. Extrazelluläre Bindung des Toxins an spezifische Akzeptoren an motorischen Nervenendigungen
2. Internalisierung und Freisetzung des Toxins in das Zytosol der Nervenendigungen

3. Hemmung der Acetylcholinfreisetzung aus den Nervenendigungen an der neuromuskulären Synapse

Bei direkter Injektion in einen Muskel führt NeuroBloc zu einer lokalisierten Paralyse, die sich allmählich wieder zurückbildet. Der Mechanismus, über den die allmähliche Rückbildung der Muskellähmung erfolgt, ist noch unbekannt. Möglicherweise hängt er mit dem intraneuralen Umsatz des betroffenen Proteins und/oder Sprossung der Nervenendigungen zusammen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von NeuroBloc bei der Behandlung von zervikaler Dystonie wurde eine Reihe von klinischen Studien durchgeführt. Diese Studien belegen die Wirksamkeit von NeuroBloc sowohl bei nicht vorbehandelten Patienten als auch bei Patienten, die bereits mit Botulinum Toxin Typ A behandelt worden sind, und solchen, die als klinisch resistent gegenüber Botulinum Toxin Typ A eingestuft wurden.

Es wurden zwei randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Multizenterstudien der Phase III an Patienten mit zervikaler Dystonie durchgeführt. Beide Studien wurden an erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) durchgeführt, die zu einem früheren Zeitpunkt bereits Clostridium botulinum Toxin Typ A erhalten hatten. An der ersten Studie nahmen Patienten teil, die gegenüber Toxin des Typs A klinisch resistent waren (Non-Responder auf Toxin Typ A), was durch einen Test des M. frontalis mit Toxin Typ A bestätigt wurde. An der zweiten Studie nahmen Patienten teil, die weiterhin auf Toxin des Typ A ansprachen (Responder auf Toxin Typ A). In der ersten Studie wurden Typ A-resistente Patienten (Non-Responder auf Toxin Typ A) randomisiert und erhielten Placebo oder 10.000 E NeuroBloc. In der zweiten Studie wurden auf Typ A ansprechende Patienten (Responder auf Toxin Typ A) randomisiert und erhielten Placebo, 5000 E oder 10.000 E Toxin. Das Arzneimittel wurde bei einer Anwendung in 2 bis 4 der folgenden Muskeln injiziert: M. splenius capitis, M. sternocleidomastoideus, M. levator scapulae, M. trapezius, M. semispinalis capitis und Mm. scaleni. Die Gesamtdosis wurde auf die ausgewählten Muskeln verteilt, und es wurden 1 bis 5 Injektionen pro Muskel verabreicht. In die erste Studie wurden 77 Patienten aufgenommen, in die zweite Studie 109 Patienten. Die Patientenbeobachtung dauerte bis zu 16 Wochen nach der Injektion.

In beiden Studien war der TWSTRS-Gesamtwert (Werte zwischen 0-87 sind möglich) in Woche 4 der primäre Wirksamkeitsparameter. Zu den sekundären Endpunkten gehörten visuelle Analogskalen (VAS=Visual Analogue Scales) zur quantitativen Bestimmung der globalen Bewertung der Veränderung durch die Patienten (Patient Global) und der globalen Bewertung der Veränderung durch die Ärzte (Arzt Global), jeweils von der Ausgangsuntersuchung bis Woche 4. Auf diesen Skalen bedeutet ein Ergebnis von 50 keine Veränderung, 0 eine deutliche Verschlechterung und 100 eine deutliche Verbesserung. Die Ergebnisse der Vergleiche zwischen den primären und sekundären Wirksamkeitsparametern sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Analyse der TWSTRS-Unterklassifizierungen zeigte signifikante Auswirkungen auf den Schweregrad der zervikalen Dystonie und damit assoziierter Schmerzen und Behinderung.

Tabelle 1 Ergebnisse der Wirksamkeitsstudien mit NeuroBloc (Phase III)					
	STUDIE 1 (Auf A nicht ansprechende Patienten)		STUDIE 2 (Auf A ansprechende Patienten)		
Bewertungen	<u>Placebo</u> N = 38	<u>10.000 E</u> n = 39	<u>Placebo</u> n = 36	<u>5000 E</u> n = 36	<u>10.000 E</u> n = 37
TWSTRS-Gesamtwert					
Mittlerer Wert bei der Ausgangsuntersuchung	51,2	52,8	43,6	46,4	46,9
Mittlerer Wert Woche 4	49,2	41,8	39,3	37,1	35,2
Veränderung seit der Ausgangsuntersuchung	-2,0	-11,1	-4,3	-9,3	-11,7
P-Wert*		0,0001		0,0115	0,0004
Patient Global					
Mittlerer Wert Woche 4	39,5	60,2	43,6	60,6	64,6
P-Wert*		0,0001		0,0010	0,0001
Arzt Global					
Mittlerer Wert Woche 4	47,9	60,6	52,0	65,3	64,2
P-Wert*		0,0001		0,0011	0,0038

* Analyse der Kovarianz, zweiseitiger Test, $\alpha = 0,05$

Es wurde eine weitere randomisierte, multizentrische, doppelblinde Studie durchgeführt, um die Wirksamkeit von NeuroBloc (10.000 E) gegenüber Botulinum Toxin Typ A (150 E) bei Patienten mit zervikaler Dystonie zu zeigen, die bis dahin kein Botulinum Toxin-Produkt erhalten hatten. Die primäre Wirksamkeitsanalyse war der TWSTRS-Gesamtscore. Sekundäre Wirksamkeitsbeurteilungen umfassten eine Beurteilung der Veränderung anhand einer VAS durch den Patienten und den Prüfarzt 4, 8 und 12 Wochen nach der Behandlung. Die Studie erfüllte die im Voraus festgelegten Kriterien für die Nichtunterlegenheit von NeuroBloc im Vergleich zu Botulinum Toxin Typ A sowohl im Hinblick auf den mittleren TWSTRS-Gesamtscore 4 Wochen nach der ersten und zweiten Behandlungssitzung als auch in Bezug auf die Dauer der Wirkung.

Die Nichtunterlegenheit von NeuroBloc im Vergleich zu Botulinum Toxin Typ A wurde zudem in einer Responder-Analyse bekräftigt, in der ein ähnlicher Prozentsatz von Probanden eine Verbesserung des TWSTRS-Scores bei Sitzung 1 in Woche 4 zeigte (86% NeuroBloc und 85% Botox) und ein vergleichbarer Anteil von Probanden bei Sitzung 1 in Woche 4 einen mindestens 20%igen Rückgang des TWSTRS-Scorewertes gegenüber den Ausgangsbewertungen erfahren hatten (51% NeuroBloc, 47% Botox).

Weitere klinische Studien und eine unverblindete Verlaufskontrolle haben gezeigt, dass Studienteilnehmer über längere Zeiträume auf NeuroBloc ansprechen können, wobei einige Teilnehmer über einen Zeitraum von mehr als 3½ Jahren mehr als 14 Behandlungssitzungen hatten. Neben einer Funktionsverbesserung, die anhand einer Abnahme des TWSTRS-Gesamtscores nachgewiesen wurde, war die Behandlung mit NeuroBloc in jeder Behandlungssitzung nach 4, 8 und 12 Wochen mit einer signifikanten Reduktion des TWSTRS-Schmerzscore und der VAS-Schmerzscore gegenüber dem Ausgangswert verbunden. Das durchschnittliche Behandlungsintervall lag in diesen Studien bei etwa 12 Wochen.

Die Immunogenität von NeuroBloc wurde in zwei klinischen Studien und einer unverblindeten Verlängerungsstudie bewertet. Das Auftreten von Antikörpern wurde in diesen Studien anhand des Maus-Protektionsassays (auch bekannt als Maus-Neutralisierungsassay, MNA) beurteilt.

Immunogenitätsdaten von drei klinischen Langzeitstudien deuten darauf hin, dass in etwa ein Drittel der Patienten in Abhängigkeit von der Expositionsdauer Antikörper bilden, wie der Maus-Neutralisierungs-/Maus-Protektionsassay gezeigt hat. Die Studien zeigten insbesondere, dass ungefähr 19 bis 25 % der Patienten innerhalb von 18 Monaten nach Behandlungsbeginn eine Serokonversion

aufwiesen. Dieser Anteil erhöhte sich bei bis zu 45 Monaten Behandlung auf etwa 33 bis 44 %. Eine Untersuchung der Folgen der Serokonversion ergab, dass das Vorliegen von Antikörpern nicht gleichbedeutend mit einem Verlust des klinischen Ansprechens war und keine Auswirkungen auf das Gesamtsicherheitsprofil hatte. Die anhand des Maus-Neutralisierungs-/Maus-Protektionsassays ermittelte klinische Bedeutung des Auftretens von Antikörpern ist jedoch noch nicht geklärt.

Ausmaß und zeitlicher Verlauf der Serokonversion waren bei Patienten mit vorausgegangener Exposition gegenüber Toxin A und Toxin-A-naiven Patienten sowie zwischen Toxin-A-resistenten Patienten und solchen, die auf Toxin A ansprachen, vergleichbar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei intramuskulärer Verabreichung verursacht NeuroBloc eine lokalisierte Muskelschwäche durch chemische Denervation. Nach lokaler intramuskulärer Injektion von NeuroBloc wurden schwere unerwünschte Ereignisse, die möglicherweise den systemischen Wirkungen von Botulinumtoxin Typ B zuzuschreiben sind, in 12 % der nach der Zulassung des Arzneimittels berichteten Fälle von Nebenwirkungen beobachtet (einschließlich der folgenden Nebenwirkungen: Mundtrockenheit, Dysphagie und Sehstörungen). Es wurden jedoch keine pharmakokinetischen Studien oder Studien zur Resorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung (ADME) durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Pharmakologische Studien mit Einzeldosen an Cynomolgus-Affen ergaben keine anderen Wirkungen als die zu erwartende dosisabhängige Paralyse der injizierten Muskeln sowie eine gewisse Diffusion hoher Toxindosen, die ähnliche Wirkungen in benachbarten, nicht injizierten Muskeln hervorrief.

Toxikologische Prüfungen mit intramuskulärer Verabreichung von Einzeldosen wurden an Cynomolgus-Affen durchgeführt. Die systemische Dosis ohne beobachtbare Wirkung (NOEL) lag bei ca. 960 E/kg. Die Letaldosis betrug 2400 E/kg.

Aufgrund der Beschaffenheit des Produkts wurden keine tierexperimentellen Studien zur Untersuchung der Karzinogenität von NeuroBloc durchgeführt. Es wurden keine Standardtests zur Untersuchung der Mutagenität von NeuroBloc durchgeführt.

In Studien zur Reproduktionstoxizität ergaben sich bei Ratten und Kaninchen keine Hinweise auf teratogene Wirkungen oder Störungen der Fertilität. Die Dosis ohne beobachtete unerwünschte Wirkung (NOAEL, No Observed Adverse Effect Dose Level) entsprach bei der Ratte für maternale Effekte 1000 E/kg/Tag und für fetale Wirkungen 3000 E/kg/Tag. Bei Kaninchen lag die NOAEL bei 0,1 E/kg/Tag für maternale und bei 0,3 E/kg/Tag für fetale Wirkungen. In den Fertilitätsstudien betrug die NOAEL bei Männchen und Weibchen 300 E/kg/Tag für allgemeine Toxizität und 1000 E/kg/Tag für Fertilität und Reproduktionsleistung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumsuccinat
Natriumchlorid
Albuminlösung vom Menschen
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre in der Verkaufspackung.

Bei Verdünnung sofort verwenden (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 6.6).

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das gebrauchsfertige Produkt sofort verwendet werden, es sei denn die Art und Weise des Öffnens bzw. Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb seiner Haltbarkeitsfrist kann das Arzneimittel ein einziges Mal über bis zu 3 Monate aus dem Kühlschrank genommen und bei einer Temperatur nicht über 25°C gelagert werden, ohne dass eine erneute Lagerung im Kühlschrank erfolgt. Am Ende dieses Zeitraums darf das Arzneimittel nicht erneut gekühlt werden, sondern muss verworfen werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml, 1 ml oder 2 ml Lösung in einer 3,5 ml Durchstechflasche, Glasart Typ I, mit silikonisiertem Stopfen aus Butylkautschuk und gebördelter Aluminiumkappe.

Packung mit einer Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

NeuroBloc steht in Durchstechflaschen zur einmaligen Verwendung zur Verfügung.

Das Arzneimittel ist gebrauchsfertig, eine Rekonstitution ist nicht erforderlich. Nicht schütteln.

Um eine Aufteilung der Gesamtdosis auf mehrere Injektionen zu ermöglichen, kann NeuroBloc mit 0,9 %iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) verdünnt werden (siehe Abschnitt 4.2). Solche Verdünnungen mit physiologischer Kochsalzlösung sollten in einer Spritze durchgeführt werden, wobei zunächst die gewünschte Menge NeuroBloc und anschließend die Kochsalzlösung in die Spritze aufgezogen wird. In nichtklinischen Versuchen wurde NeuroBloc-Lösung ohne daraus resultierende Änderung der Wirkstärke bis zu 6-fach verdünnt. Nach erfolgter Verdünnung muss das Arzneimittel sofort verwendet werden, da die Formulierung kein Konservierungsmittel enthält.

Sämtliche nicht verbrauchte Lösung, sämtliche NeuroBloc-Durchstechflaschen, bei denen das Verfalldatum überschritten ist, sowie sämtliche für die Verabreichung des Arzneimittels verwendeten Materialien sind als biologischer Gefahrenmüll entsprechend den lokalen Bestimmungen sorgfältig zu entsorgen. Die Durchstechflaschen sollten vor der Entnahme visuell geprüft werden. Wenn die NeuroBloc-Lösung nicht klar und farblos bzw. hellgelb ist oder wenn die Durchstechflasche beschädigt zu sein scheint, darf das Arzneimittel nicht verwendet werden und ist als biologischer Gefahrenmüll entsprechend den lokalen Bestimmungen zu beseitigen.

Verschüttetes Arzneimittel mit 10 % Lauge oder Natriumhypochlorit-Lösung (Haushaltschlорbleiche - 2 ml (0,5 %): 1 Liter Wasser) dekontaminieren. Wasserfeste Handschuhe tragen und Flüssigkeit mit einem angemessenen Absorptionsmittel aufnehmen. Absorbiertes Toxin in einen Autoklavierbeutel

geben, fest verschließen und als biologischer Gefahrenmüll entsprechend den örtlichen Vorschriften entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sloan Pharma S.à.r.l.
33, Rue du Puits Romain
8070 Bertrange
Luxemburg

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/166/001 – 2500 E
EU/1/00/166/002 – 5000 E
EU/1/00/166/003 – 10.000 E

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Januar 2001
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. November 2010

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND
HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA
AmPharmapark
Dessau-Rosslau
Deutschland

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Vereinigtes Königreich

und

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR
DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP))**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittelagentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung)

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON 0,5 ml Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NeuroBloc 5000 E/ml Injektionslösung
Clostridium botulinum Toxin Typ B

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml enthält 5000 E Clostridium botulinum Toxin Typ B.
Eine Durchstechflasche mit 0,5 ml enthält 2500 E Clostridium botulinum Toxin Typ B.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumsuccinat, Natriumchlorid, Albuminlösung vom Menschen, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nicht schütteln.
Packungsbeilage beachten.
Zur intramuskulären Anwendung.
Nur zur einmaligen Verwendung bestimmt.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Die Wirkstärke von NeuroBloc beträgt 5000 E/ml. Bei den angegebenen Einheiten handelt es sich um Typ-B-Einheiten; diese sind nicht austauschbar mit den Einheiten, in denen die Wirkstärke anderer Clostridium botulinum Toxin-Präparate angegeben wird.

8. VERFALLDATUM

Verw. bis
Nach Verdünnung sofort verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG
--

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb seiner Haltbarkeitsfrist kann das Arzneimittel ein einziges Mal über bis zu 3 Monate aus dem Kühlschrank genommen und bei einer Temperatur nicht über 25°C gelagert werden, ohne dass eine erneute Lagerung im Kühlschrank erfolgt. Am Ende dieses Zeitraums darf das Arzneimittel nicht erneut gekühlt werden, sondern muss verworfen werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

Lesen Sie die Packungsbeilage für spezielle Vorsichtsmaßnahmen zur Handhabung, Lagerung nach Anbruch und Entsorgung.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pharmazeutischer Unternehmer:
Sloan Pharma S.à.r.l.
33, Rue du Puits Romain
8070 Bertrange
Luxemburg

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/166/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

CH.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:

NN:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**FLASCHENETIKETT 0,5 ml Durchstechflasche****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

NeuroBloc 5000 E/ml Injektionslösung
i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

CH.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2500 E

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON 1,0 ml Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NeuroBloc 5000 E/ml Injektionslösung
Clostridium botulinum Toxin Typ B

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml enthält 5000 E Clostridium botulinum Toxin Typ B.
Eine Durchstechflasche mit 1 ml enthält 5000 E Clostridium botulinum Toxin Typ B.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumsuccinat, Natriumchlorid, Albuminlösung vom Menschen, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nicht schütteln.
Packungsbeilage beachten.
Zur intramuskulären Anwendung.
Nur zur einmaligen Verwendung bestimmt.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Die Wirkstärke von NeuroBloc beträgt 5000 E/ml. Bei den angegebenen Einheiten handelt es sich um Typ-B-Einheiten; diese sind nicht austauschbar mit den Einheiten, in denen die Wirkstärke anderer Clostridium botulinum Toxin-Präparate angegeben wird.

8. VERFALLDATUM

Verw. bis
Nach Verdünnung sofort verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb seiner Haltbarkeitsfrist kann das Arzneimittel ein einziges Mal über bis zu 3 Monate aus dem Kühlschrank genommen und bei einer Temperatur nicht über 25°C gelagert werden, ohne dass eine erneute Lagerung im Kühlschrank erfolgt. Am Ende dieses Zeitraums darf das Arzneimittel nicht erneut gekühlt werden, sondern muss verworfen werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Lesen Sie die Packungsbeilage für spezielle Vorsichtsmaßnahmen zur Handhabung, Lagerung nach Anbruch und Entsorgung.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pharmazeutischer Unternehmer:
Sloan Pharma S.à.r.l.
33, Rue du Puits Romain
8070 Bertrange
Luxemburg

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/166/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

CH.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL - - VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**FLASCHENETIKETT 1,0 ml Durchstechflasche****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

NeuroBloc 5000 E/ml Injektionslösung
i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

CH.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5000 E

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON 2,0 ml Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NeuroBloc 5000 E/ml Injektionslösung.
Clostridium botulinum Toxin Typ B

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml enthält 5000 E Clostridium botulinum Toxin Typ B.
Eine Durchstechflasche mit 2 ml enthält 10.000 E Clostridium botulinum Toxin Typ B.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumsuccinat, Natriumchlorid, Albuminlösung vom Menschen, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nicht schütteln.
Packungsbeilage beachten.
Zur intramuskulären Anwendung.
Nur zur einmaligen Verwendung bestimmt.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Die Wirkstärke von NeuroBloc beträgt 5000 E/ml. Bei den angegebenen Einheiten handelt es sich um Typ-B-Einheiten; diese sind nicht austauschbar mit den Einheiten, in denen die Wirkstärke anderer Clostridium botulinum Toxin-Präparate angegeben wird.

8. VERFALLDATUM

Verw. bis
Nach Verdünnung sofort verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb seiner Haltbarkeitsfrist kann das Arzneimittel ein einziges Mal über bis zu 3 Monate aus dem Kühlschrank genommen und bei einer Temperatur nicht über 25°C gelagert werden, ohne dass eine erneute Lagerung im Kühlschrank erfolgt. Am Ende dieses Zeitraums darf das Arzneimittel nicht erneut gekühlt werden, sondern muss verworfen werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

Lesen Sie die Packungsbeilage für spezielle Vorsichtsmaßnahmen zur Handhabung, Lagerung nach Anbruch und Entsorgung.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pharmazeutischer Unternehmer:
Sloan Pharma S.à.r.l.
33, Rue du Puits Romain
8070 Bertrange
Luxemburg

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/166/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

CH.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL - - VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**FLASCHENETIKETT 2,0 ml Durchstechflasche****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

NeuroBloc 5000 E/ml Injektionslösung
i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

CH.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

10.000 E

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

NeuroBloc 5000 E/ml Injektionslösung Botulinum Toxin Typ B

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist NeuroBloc und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von NeuroBloc beachten?
3. Wie ist NeuroBloc anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist NeuroBloc aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist NeuroBloc und wofür wird es angewendet?

Die Wirkung der NeuroBloc-Injektion beruht auf einer Verminderung oder Unterdrückung von Muskelkontraktionen. Das Arzneimittel enthält den Wirkstoff Clostridium botulinum Toxin Typ B.

NeuroBloc wird zur Behandlung der zervikalen Dystonie (Torticollis oder Schiefhals) verwendet. Bei diesem Leiden kommt es zu Kontraktionen der Muskulatur des Halses und/oder der Schulter, die nicht kontrollierbar sind.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von NeuroBloc beachten?

NeuroBloc darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Clostridium botulinum Toxin Typ B oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile von NeuroBloc sind.
- wenn Sie an einer anderen Nerven- oder Muskelerkrankung leiden, z.B. an amyotropher Lateralsklerose (Lou-Gehrig-Krankheit), peripherer Neuropathie, Myasthenia gravis oder Lambert-Eaton-Syndrom (Muskelschwäche oder -taubheit oder -schmerzen).
- wenn Sie an Kurzatmigkeit oder Schluckstörungen leiden.

Wenn einer der oben genannten Umstände auf Sie zutrifft, dürfen Sie nicht mit NeuroBloc behandelt werden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie NeuroBloc anwenden,

- wenn Sie an einer Blutgerinnungsstörung wie Hämophilie leiden.
- wenn Sie Lungenprobleme haben.
- wenn Sie Schluckstörungen haben. Dies ist deshalb zu beachten, weil Schluckstörungen dazu führen können, dass feste Nahrung oder Flüssigkeiten versehentlich in die Lunge gelangen, wo sie eine sehr schwerwiegende Lungenentzündung hervorrufen können.

Allgemeine Vorsichtsmaßnahme:

NeuroBloc ist nur zur Behandlung von zervikaler Dystonie zugelassen und darf nicht zur Behandlung anderer Störungen angewendet werden. Die Sicherheit von NeuroBloc bei der Behandlung anderer Störungen ist nicht bekannt; einige Nebenwirkungen können tödlich verlaufen.

Kinder und Jugendliche

NeuroBloc darf bei Kindern von unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Anwendung von NeuroBloc zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen / angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen / anzuwenden. Dies ist deshalb zu beachten, weil NeuroBloc die Wirkung bestimmter Arzneimittel beeinflussen kann und andere Arzneimittel die Wirkweise von NeuroBloc beeinflussen können.

Insbesondere müssen Sie Ihren Arzt oder Apotheker informieren, wenn Sie mit einem der folgenden Arzneimittel behandelt werden:

- Aminoglycosid-Antibiotika bei einer Infektion
- Blutverdünnungsmittel, z.B. Warfarin

Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob einer der oben genannten Umstände auf Sie zutrifft, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie mit NeuroBloc behandelt werden.

Vor einer Operation

Wenn Sie sich einer Operation unterziehen müssen, informieren Sie bitte Ihren Arzt über Ihre Behandlung mit NeuroBloc. Dies ist deshalb wichtig, weil NeuroBloc die Wirkung von Arzneimitteln, die Ihnen vor einer Vollnarkose gegebenenfalls verabreicht werden, beeinflussen kann.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

- Wenn Sie schwanger sind oder stillen, werden Sie normalerweise nicht mit NeuroBloc behandelt. Der Grund hierfür ist, dass nicht bekannt ist, welche Auswirkungen NeuroBloc bei Schwangeren hat und ob NeuroBloc in die Muttermilch übergeht.
- Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach der Behandlung mit NeuroBloc kann es bei Ihnen zu Muskelschwäche oder Augenproblemen wie Verschwommensehen oder Herunterhängen des oberen Augenlids kommen. In diesem Fall dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

NeuroBloc enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 10.000 Einheiten NeuroBloc. Dies bedeutet, dass es im Wesentlichen „natriumfrei“ ist.

3. Wie ist NeuroBloc anzuwenden?

NeuroBloc wird Ihnen von einem Arzt mit speziellen Erfahrungen in der Behandlung der zervikalen Dystonie und der Anwendung von Clostridium botulinum Toxinen verabreicht.

Wie viel wird verabreicht?

- Ihr Arzt entscheidet über die zu verabreichende Dosis von NeuroBloc.
- Die Dosis beträgt in der Regel 10.000 Einheiten, kann aber auch höher oder niedriger sein.
- Wenn Sie bereits zuvor Injektionen von NeuroBloc erhalten haben, berücksichtigt Ihr Arzt, wie gut diese gewirkt haben.

Wie wird NeuroBloc verabreicht?

- NeuroBloc wird in Ihre Hals- und/oder Schultermuskulatur gespritzt, je nachdem, welche Muskeln Probleme bereiten.
- Ihr Arzt kann einen Teil der Dosis an verschiedenen Stellen in Ihren Muskeln injizieren.

Verabreichung weiterer Injektionen von NeuroBloc

- Die Wirkungen von NeuroBloc halten gewöhnlich ca. 12 bis 16 Wochen an.

- Ihr Arzt entscheidet, ob Sie eine weitere Injektion benötigen, sowie über die Höhe der Dosis.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von NeuroBloc zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie eine größere Menge von NeuroBloc erhalten haben, als Sie sollten

- Wenn Sie mehr NeuroBloc erhalten haben, als Sie benötigen, kann es zu einem Schwächegefühl in nicht behandelten Muskeln kommen. Außerdem können an anderen Stellen als den behandelten Muskelpartien Symptome wie Schluckstörungen oder Atembeschwerden auftreten. Dazu kann es bei Verabreichung höherer Dosen von bis zu 15.000 Einheiten kommen.
- Bei Atembeschwerden oder sonstigen Sie beunruhigenden Erscheinungen an anderen Stellen als der Injektionsstelle **müssen Sie sofort Ihren Arzt konsultieren. Ist er/sie nicht erreichbar, wenden Sie sich an eine Notfallstelle. Unter Umständen benötigen Sie dringend eine ärztliche Behandlung.**

Wenn eine zu große Menge des Wirkstoffs (Clostridium botulinum Toxin) in den Körper injiziert wird, kann es zu einem schwerwiegenden, als „Botulismus“ bezeichneten Krankheitsbild mit Muskellähmungen und möglichem Atemversagen kommen. Wenn Ihr Arzt den Verdacht hat, dass es bei Ihnen zu Botulismus gekommen sein könnte, werden Sie zur Überwachung der Atemfunktion im Krankenhaus stationär aufgenommen. In der Regel bilden sich die Probleme nach einer gewissen Zeit wieder zurück.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Diese können auch noch Tage bis Wochen nach der Injektion auftreten. An der Injektionsstelle können Schmerzen auftreten, die aber innerhalb weniger Minuten wieder verschwinden sollten.

Es kann bei Ihnen zu Mundtrockenheit und Schluckstörungen kommen. In seltenen Fällen können schwere Schluckstörungen auftreten und ein Erstickungsanfall ist möglich. **Wenn sich die Probleme beim Schlucken verschlimmern oder wenn Erstickungsanfälle oder Atemschwierigkeiten auftreten, müssen Sie umgehend einen Arzt aufsuchen. Unter Umständen benötigen Sie dringend eine ärztliche Behandlung.**

Nach der Behandlung mit Clostridium botulinum Toxinen (Typ A und Typ B) wurde über eine Aspirationspneumonie, die dadurch verursacht wird, dass Nahrungsbestandteile oder Erbrochenes in die Lunge gelangen, sowie über Atemwegserkrankungen berichtet. Diese Nebenwirkungen verliefen in manchen Fällen tödlich und stehen möglicherweise in Zusammenhang mit der Verteilung des Clostridium botulinum Toxins an von der Injektionsstelle entfernt gelegene Teile des Körpers.

Weitere Nebenwirkungen:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Mundtrockenheit
- Schwierigkeiten beim Schlucken
- Kopfschmerzen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verschwommensehen oder Herunterhängen des oberen Augenlids
- Verdauungsstörungen oder Erbrechen
- Verstopfung
- Nackenschmerzen
- Schwäche, Schmerzen oder Muskelsteifheit im ganzen Körper
- Energie- oder Kraftverlust
- Geschmacksveränderungen von Nahrungsmitteln und Getränken
- Stimmveränderungen
- Grippeähnliche Symptome

Über Hautallergien wie Ausschläge mit oder ohne Blässe, Rötung, flächige Hautveränderungen, starken Juckreiz und Hauterscheinungen wie Quaddeln oder Nesselausschlag sowie trockene Augen wurde nach der Behandlung mit NeuroBloc ebenfalls berichtet. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist nicht bekannt.

Es ist auch möglich, dass sich Ihr Schiefhals (unkontrollierbares Drehen des Kopfes) nach einer Injektion verschlimmert.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. **Sie können** Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit des Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist NeuroBloc aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.
- Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.
- Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Innerhalb seiner Haltbarkeitsfrist kann NeuroBloc ein einziges Mal über bis zu 3 Monate aus dem Kühlschrank genommen und bei einer Temperatur nicht über 25°C gelagert werden. Am Ende dieses Zeitraums darf das Arzneimittel nicht erneut gekühlt werden, sondern muss verworfen werden.
- Das Datum, an dem das Arzneimittel aus dem Kühlschrank genommen wurde, muss auf dem Umkarton vermerkt werden.
- Wenn das Arzneimittel verdünnt wird, wird es Ihnen vom Arzt sofort verabreicht.
- Vor der Anwendung vergewissert sich der Arzt, dass die Lösung klar und farblos bzw. hellgelb ist. Bei sichtbaren Hinweisen auf einen nicht mehr einwandfreien Zustand des Arzneimittels darf dieses nicht mehr angewendet werden und muss verworfen werden.
- Sämtliche nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen.
- Aufgrund des besonderen Charakters von NeuroBloc wird der Arzt sicherstellen, dass alle benutzten Durchstechflaschen, Kanülen und Spritzen als biologischer Gefahrenmüll entsprechend den örtlichen Vorschriften entsorgt werden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was NeuroBloc enthält

Der Wirkstoff ist Clostridium botulinum Toxin Typ B. Ein Milliliter (ml) enthält 5000 E.

Eine Durchstechflasche mit 0,5 ml enthält 2500 E Clostridium botulinum Toxin Typ B.

Eine Durchstechflasche mit 1 ml enthält 5000 E Clostridium botulinum Toxin Typ B.

Eine Durchstechflasche mit 2 ml enthält 10.000 E Clostridium botulinum Toxin Typ B.

Die sonstigen Bestandteile sind Natriumsuccinat, Natriumchlorid, Albuminlösung vom Menschen, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts) und Wasser für Injektionszwecke.

Wie NeuroBloc aussieht und Inhalt der Packung

NeuroBloc steht als Injektionslösung in einer Durchstechflasche, die 0,5 ml (2500 Einheiten), 1,0 ml (5000 Einheiten) oder 2,0 ml (10.000 Einheiten) enthält, zur Verfügung. Die Lösung ist klar und farblos bis hellgelb.

Packung mit einer Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

Sloan Pharma S.à.r.l.
33, Rue du Puits Romain
8070 Bertrange
Luxemburg

Hersteller

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Vereinigtes Königreich

und

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

ae@sloanpharma.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM/JJJJ}> <{Monat JJJJ}>

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

ANWEISUNGEN ZU GEBRAUCH, HANDHABUNG UND ENTSORGUNG

NeuroBloc steht in Durchstechflaschen zur einmaligen Verwendung zur Verfügung.

Das Arzneimittel ist gebrauchsfertig, eine Rekonstitution ist nicht erforderlich. Nicht schütteln.

Um eine Aufteilung der Gesamtdosis auf mehrere Injektionen zu ermöglichen, kann NeuroBloc mit 0,9 %iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) verdünnt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Solche Verdünnungen mit physiologischer Kochsalzlösung sollten in einer Spritze durchgeführt werden, wobei zunächst die gewünschte Menge NeuroBloc und anschließend die Kochsalzlösung in die Spritze aufgezogen wird. In nichtklinischen Versuchen wurde NeuroBloc-Lösung ohne daraus resultierende Änderung der Wirkstärke bis zu 6-fach verdünnt. Nach erfolgter Verdünnung muss das Arzneimittel sofort verwendet werden, da die Formulierung kein Konservierungsmittel enthält.

Sämtliche nicht verbrauchte Lösung, sämtliche NeuroBloc-Durchstechflaschen, bei denen das Verfalldatum überschritten ist, sowie sämtliche für die Verabreichung des Arzneimittels verwendeten Materialien sind als biologischer Gefahrenmüll entsprechend den lokalen Bestimmungen sorgfältig zu entsorgen. Die Durchstechflaschen sollten vor der Entnahme visuell geprüft werden. Wenn die NeuroBloc-Lösung nicht klar und farblos bzw. hellgelb ist oder wenn die Durchstechflasche beschädigt zu sein scheint, darf das Arzneimittel nicht verwendet werden und ist als biologischer Gefahrenmüll entsprechend den lokalen Bestimmungen zu beseitigen.

Verschüttetes Arzneimittel mit 10 % Lauge oder Natriumhypochlorit-Lösung (Haushaltschlорbleiche – 2 ml (0,5 %) : 1 Liter Wasser) dekontaminieren. Wasserfeste Handschuhe tragen und Flüssigkeit mit einem angemessenen Absorptionsmittel aufnehmen. Absorbiertes Toxin in einen Autoklavierbeutel geben, fest verschließen und als biologischer Gefahrenmüll entsprechend den örtlichen Vorschriften entsorgen.

Nach dem auf der Durchstechflasche aufgedruckten Verfalldatum nicht mehr anwenden.