

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM(EN), STÄRKE(N),
ART(EN) DER ANWENDUNG DES(DER) ARZNEIMITTEL(S),
DES(DER) ANTRAGSTELLER(S), DES(DER) INHABER(S) DER GENEHMIGUNG FÜR
DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt (Konzentration)</u>
Dänemark	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Deutschland		Xeomin	100 LD ₅₀ -Einheiten	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	intramuskuläre Anwendung	
Deutschland	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Deutschland		Xeomin	100 LD ₅₀ -Einheiten	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	intramuskuläre Anwendung	
Schweden	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Deutschland		Xeomin	100 LD ₅₀ -Einheiten	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	intramuskuläre Anwendung	
Finnland		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Deutschland	Xeomin	100 LD ₅₀ -Einheiten	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	intramuskuläre Anwendung	
Frankreich		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Deutschland	Xeomin	100 LD ₅₀ -Einheiten	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	intramuskuläre Anwendung	
Italien		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Deutschland	Xeomin	100 LD ₅₀ -Einheiten	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	intramuskuläre Anwendung	
Luxemburg		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Deutschland	Xeomin	100 LD ₅₀ -Einheiten	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	intramuskuläre Anwendung	
Norwegen		Merz Pharmaceuticals GmbH	Xeomin	100 LD ₅₀ -Einheiten	Pulver zur	intramuskuläre	

	Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Deutschland			Herstellung einer Injektionslösung	Anwendung
Österreich	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Deutschland	Xeomin	100 LD ₅₀ -Einheiten	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	intramuskuläre Anwendung
Polen	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Deutschland	Xeomin	100 LD ₅₀ -Einheiten	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	intramuskuläre Anwendung
Portugal	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Deutschland	Xeomin	100 LD ₅₀ -Einheiten	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	intramuskuläre Anwendung
Spanien	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Deutschland	Xeomin	100 LD ₅₀ -Einheiten	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	intramuskuläre Anwendung
Vereinigtes Königreich	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Deutschland	Xeomin	100 LD ₅₀ -Einheiten	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	intramuskuläre Anwendung

ANHANG II

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA
FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG(EN) DER MERKMALE DES
ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE**

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON XEOMIN <(siehe Anhang I)>

- Qualitätsaspekte

Bezogen auf die Qualität ist Xeomin hoch gereinigt und unterscheidet sich von dem Arzneimittelwirkstoff in Botox® und Dysport® darin, dass es frei von Komplexproteinen (Hämagglutininen) ist.

Während des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung (MRP) gab es keine Meinungsverschiedenheiten bezüglich der Qualitätsaspekte.

- Wirksamkeitsaspekte

Das klinische Entwicklungsprogramm setzte sich aus fünf Studien zusammen, die in der folgenden Tabelle aufgeführt werden:

Tabelle 1: Tabellarische Liste der klinischen Studien

Studie Länder	Phase, Population und Design	Studientherapie	Primärer Endpunkt
Abgeschlossene Studien			
BTC-9901 Deutschland	Phase 1 14 gesunde, männliche Freiwillige Informationsoffen, im Therapievergleich	4 U Xeomin und Botox intramuskulär	Änderung der Maximalamplitude des CMAP
MRZ-0113 Deutschland	Phase 1b 32 gesunde, männliche Freiwillige Doppelblind, im Therapievergleich zur Untersuchung von Dosis-Wirkung- Profil, systemischer Diffusion und Wirkungsdauer	2, 4, 16 oder 32 U Xeomin und Botox intramuskulär	Verringerung des CMAP in Woche 4 Follow-up während 52 Wochen
BTC-9801 Deutschland	Phase 2-Studie zur Dosisfindung 53 Patienten mit rotatorischer zervikaler Dystonie Informationsoffene, randomisierte aktive Vergleichsstudie	Xeomin: 10/20 U, 20/40 U, 30/60 U Botox 30/60 U intramuskulär	Änderung der Maximalamplitude des CMAP nach 2 Wochen
MRZ-0013 Europa und Israel	Phase 3 466 Patienten mit zervikaler Dystonie Doppelblinde, randomisierte, aktiv kontrollierte (Botox) Parallelstudie	70 - 300 U Xeomin oder Botox intramuskulär	Änderung des TWSTRS- Wertes für Schwere nach 4 Wochen
MRZ-0003 Europa und Israel	Phase 3 304 Patienten mit Blepharospasmus Doppelblinde, randomisierte, aktiv kontrollierte (Botox) Parallelstudie	Bis zu 70 U Xeomin oder Botox intramuskulär	Änderung des JRS- Summenwertes nach 3 Wochen

Das vorgelegte klinische Versuchsprogramm umfasste folgende Studien:

- Zwei Phase I-Studien MRZ/BTC-9901 und MRZ/BTC-0113, von denen letztere Studie nach Abschluss der Phase III-Studien durchgeführt wurde
- Eine Phase II-Studie (MRZ/BTC-9801)
- Zwei Phase III-Studien (eine Studie zu jeder der beabsichtigten Indikationen Torticollis spasmodicus (MRZ/BTC-0013) bzw. Blepharospasmus (MRZ/BTC-0003))

Darüber hinaus laufen gegenwärtig drei klinische Studien mit Xeomin:

- In der Studie zur Spastizität der oberen Extremitäten (MRZ-0410) sind 144 Patienten in den zweiten Injektionszyklus eingetreten, in dem Dosen bis zu 400 U (Einheiten) Xeomin verabreicht werden.
- In der Studie zur zervikalen Dystonie (MRZ-0408), in der Dosen bis zu 240 U Xeomin verabreicht werden, sind 31 Patienten in den zweiten Injektionszyklus eingetreten.
- In der Studie zu Blepharospasmus (MRZ-0433) ist ein Patient in den zweiten Injektionszyklus eingetreten.

Dosierung

Der Antragsteller legte drei nicht klinische, zwei Phase I-, eine Phase II- und eine Phase III-Studie vor, um nachzuweisen, dass für Xeomin eine sichere Dosierung festgelegt wurde.

- **Nicht klinische Daten**

In den nicht klinischen Studien wurde die pharmakologische Wirkung (d. h. Grad der paralytischen Aktivität, Wirkung auf die Motorik, zeitabhängige Wirkung auf die Lähmung, Dauer) von Xeomin mit Botox verglichen:

- Die paralytische Aktivität von Xeomin und Botox wurde im regionalen Maus-Paralyseversuch nach drei wiederholten intramuskulären Injektionen in Abständen von 6 und 13 Wochen bis zu einer Dosis von 0,64 LDU (Lethal Dose Unit)/Tier für Xeomin und Botox (ca. 32 LDU/kg) bewertet.

- Der Einfluss von Xeomin und Botox auf die Motorik (statische und aktive Bewegungen) wurde in einer Studie zur akuten intravenösen Toxizität an Mäusen mit bis zu 68 LDU/kg bewertet.

- Die paralytische Wirksamkeit von Xeomin und Botox wurde durch Elektromyographie (EMG) in vivo an männlichen Affen nach einer einzelnen intramuskulären Injektion von 16 LDU/kg in den linken Musculus gluteus medius analysiert.

Die nicht klinischen Daten zeigten eindeutig, dass eine Einheit Xeomin die gleiche Wirkung wie eine Einheit Botox hat, und an zwei Arten wurde eine klare Dosis-Wirkung nachgewiesen. Basierend auf den Ergebnissen konnte die Schlussfolgerung gezogen werden, dass die pharmakologische Wirkung von Xeomin und Botox bei Tieren annähernd vergleichbar ist.

- **Klinische Daten**

Beide Phase I-Studien ergaben, dass gleiche Dosen Xeomin in den EMG-Messungen genauso wirksam sind wie Botox. Es wurde eindeutig gezeigt, dass die paralytische Wirkung von Xeomin und Botox mit steigender Dosis zunimmt. In einer Phase II-Studie wurde ein vergleichbarer Trend festgestellt.

In einer Phase II-Studie zur Dosisfindung wurde die Wirksamkeit an Patienten mit rotatorischer zervikaler Dystonie bei drei verschiedenen Dosen (10, 20 und 30 U) von Xeomin mit der optimalen Dosis von Botox (30 U) verglichen.

Die primäre Wirksamkeitsvariable war die auf die Baseline bezogene Abnahme des relevantesten Wertes der Oberflächen-Elektromyographie (sEMG) (d. h. des Wertes mit der höchsten Amplitude) im dystonischen Musculus sternocleidomastoideus während einer maximalen willkürlichen Aktivierung 14 Tage nach Injektion. Bei der Studie konnte keine optimale therapeutische Dosis von Xeomin bei der Therapie von Torticollis spasmodicus ermittelt werden, da keine statistisch signifikanten Therapieunterschiede (insgesamt oder paarweise) beobachtet wurden. Jedoch konnte in EMG-Messungen eine ähnliche Wirksamkeit von Xeomin und Botox nachgewiesen werden. Dennoch ergab die durchschnittliche Änderung des sEMG-Wertes im Musculus sternocleidomastoideus, was als objektiver Parameter einzustufen ist, einen klaren Dositrend bei Xeomin.

In Anbetracht der Daten aus den nicht klinischen Studien, der frühen Phase I-Studie und der diesbezüglichen Schlussfolgerungen sowie der Phase II-Studie (obwohl daraus nur begrenzte Schlussfolgerungen gezogen werden konnten) wurde bei der Dosierung von Xeomin in beiden Phase III-Studien die festgelegte Dosis von Botox zugrunde gelegt. Dieser Ansatz wird als akzeptabel

betrachtet. Seitens der EMEA wurde während eines wissenschaftlichen Beratungsverfahrens im Jahr 2000 keine Durchführung weiterer Phase II-Studien vor Durchführung der Phase III-Studien gefordert bzw. empfohlen.

Der Antragsteller legte Wirksamkeitsdaten der Phase III-Studie zu Torticollis spasmodicus vor. Diese Studie zeigte die Nichtunterlegenheit von Xeomin (70 – 300 U) im Vergleich zu Botox (70 – 300 U). In einer Phase III-Studie zu Torticollis spasmodicus wurde für Xeomin und Botox eine ähnliche Beziehung zwischen Dosis und Wirksamkeit nach einer Injektion nachgewiesen.

Insgesamt wurde durch die Daten aus dem nicht klinischen und klinischen Entwicklungsprogramm, das mit Unterstützung der wissenschaftlichen Beratung konzipiert wurde, hinlänglich nachgewiesen, dass auf ein Dosisverhältnis von 1:1 zwischen Xeomin und Botox in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit geschlossen werden kann und die Übernahme der für Botox festgelegten Dosierung hinreichend gerechtfertigt ist. Vor diesem Hintergrund wäre ein weiteres umfangreiches Dosisfindungsprogramm aus ethischer Sicht nicht zu rechtfertigen.

- Sicherheitsdaten

Die Zahlen bezüglich der Nebenwirkungen in der Phase II-Studie und der Phase III-Studie zur Dystonie sind in der nachfolgenden Tabelle enthalten:

Tabelle 2: Zusammenfassung der Nebenwirkungen in der Phase II-Studie (BTC-9801) und der Phase III-Studie zur zervikalen Dystonie (MRZ-0013)

	Phase II-Studie zur zervikalen Dystonie (ITT) (BTC-9801)					Phase III-Studie zur zervikalen Dystonie (ITT) (MRZ-0013)	
	Xeomin 10/20U	Xeomin 10/40U	Xeomin 30/60U	Xeomin 30/60U	Xeomin gesamt	Botox	Xeomin
Gesamtzahl Patienten							
Patienten mit Nebenwirkungen							

Aufgrund der sehr geringen Anzahl pro Gruppe wurden die Ergebnisse dieser Phase II-Studie unter dem Gesichtspunkt Sicherheit nicht als sachdienlich betrachtet. Es ist zu beachten, dass einige Nebenwirkungen nur für Patienten, die Xeomin erhielten, berichtet wurden, wie z. B. Dysphagie (ein Patient in jeder der Xeomin-Gruppen im Vergleich zu keinen Patienten in der Botox-Gruppe). Darüber hinaus wurden zwei Nebenwirkungen als mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft im Vergleich zu keinen solchen Nebenwirkungen in der Botox-Gruppe. Die beiden therapiebedingten Nebenwirkungen wurden in Bezug auf einen Patienten berichtet, der 30/60 U Xeomin erhielt (Schmerzen an der Einstichstelle und Dysphagie).

Die Tatsache, dass die Phase III-Studien an Patienten, die zuvor mit Botox behandelt wurden, durchgeführt wurde, wird in der SPC hinreichend berücksichtigt, die nun besagt, dass nur begrenzte Erfahrungsdaten in Bezug auf die Behandlung von therapienaiven Patienten vorliegen.

Mangelnde Daten zur wiederholten Verabreichung und erforderliche Daten zur Immunogenität

- Nicht klinische Daten

Es wurden zwei nicht klinische Studien LPT10929 und LPT12444 mit wiederholter hochdosiger Verabreichung von Xeomin (25 LDU/Tier in LPT10929 und 16 – 40 LDU/Tier in LPT12444) mit sehr kurzen Injektionsabständen an Kaninchen durchgeführt:

- In der Studie LPT10929 wurden in Studienwoche 12, d. h. zwei Wochen nach der letzten Verabreichung, Botulinum Neurotoxin Typ A neutralisierende Antikörper in 4 der 8 überlebenden und mit Botox behandelten Kaninchen, jedoch in keinem der 10 überlebenden und mit Xeomin behandelten Kaninchen festgestellt.
- In der Studie LPT12444 ergab der ELISA-Test (zur Feststellung des Vorhandenseins von Antikörpern gegen Botulinum Neurotoxin Typ A) in Woche 36, d. h. drei Wochen nach der letzten Injektion, dass 7 der 20 Kaninchen, die mit Botox behandelt wurden, eine positive Wirkung zeigten und sich bei vier dieser Kaninchen eine Botulinum Neurotoxin Typ A neutralisierende Aktivität im HDA (Hemidiaphragma-Assay zur Feststellung, ob Antikörper neutralisierend oder nicht neutralisierend wirken) herausstellte. Hingegen wurde ein mit Xeomin behandeltes Tier im ELISA-Test positiv getestet, jedoch wurde im HDA keine neutralisierende Aktivität festgestellt.

In der nicht klinischen Studie zeigte sich Xeomin nicht mehr oder minder immunogen als Botox, und zwar selbst bei Dosishöhen, die deutlich über der empfohlenen Humandosis lagen.

- **Klinische Daten**

Botox und Xeomin sind bezogen auf den clostridialen Proteingehalt verschiedene Arzneimittelwirkstoffe, obwohl beide gleichermaßen das Neurotoxin (150 kDa) enthalten, wobei es sich um den eigentlichen Wirkstoff handelt. Botox hat einen Proteingehalt von 5 ng/100 U (Neurotoxin (150 kDa) und nicht wirksame Komplexproteine) und zerfällt nach der Verabreichung schnell in das Neurotoxin und die Komplexproteine. Xeomin weist einen Proteingehalt von nur 0,6 ng/100 U auf, da es sich nur aus dem Neurotoxin (150 kDa) zusammensetzt und frei von Komplexproteinen ist. Aufgrund dieser Tatsachen ist es unwahrscheinlich, dass die Injektion von Xeomin häufiger zu einem sekundären Therapieversagen führen würde als die Injektion von Botox.

Xeomin wurde mit dem Ziel entwickelt, das Risiko einer Bildung von neutralisierenden Antikörpern, was zu einem sekundären Therapieversagen führen kann, zu verringern. Es wurden Publikationen von klinischen Studien genannt (Jankovic et al., 2003¹, 2006², Barnes et al., 2005³), um die Hypothese zu stützen, dass die Menge der Antikörper mit der jeweiligen clostridialen Proteinbelastung zusammenhängt und somit das Risiko der Entwicklung einer sekundären Nicht-Wirkung bei Patienten, die mit Xeomin behandelt werden, geringer sein könnte.

Im Jahr 2003 verglich Jankovic 130 Patienten, die wegen zervikaler Dystonie mit Original-Botox (25 ng Protein/100 U vor 1998) behandelt wurden. 42 dieser Patienten wurde nur das Original-Botox verabreicht, während 119 Patienten mit dem aktuellen Botox behandelt wurden (5 ng Protein/100 U seit 1998). Blockierende Antikörper wurden bei 4 von 42 (9,5 %) Patienten, die nur mit Original-Botox behandelt wurden, und bei keinem der Patienten, die nur mit dem aktuellen Botox behandelt wurden, festgestellt, und zwar trotz einer höheren mittleren Dosis des aktuellen Botox pro Untersuchung als beim Original-Botox. Diese Ergebnisse sind mit Vorsicht zu interpretieren, da nicht alle Patienten systematisch auf Antikörper gegen Botulinum Toxin untersucht wurden.

Die immunologischen Reaktionen auf Xeomin wurden spezifisch in der Phase III-Studie MRZ-0013 an Patienten mit zervikaler Dystonie untersucht. Es wurden Daten über Veränderungen des TWSTRS-Wertes für Schwere bei Patienten mit HDA-positiver Gruppe zwischen der Kontrolluntersuchung (3 Wochen nach einer Injektion) und der Schlussuntersuchung (12 Wochen nach einer Injektion) vorgelegt. Diese Daten wurden in drei Untergruppen unterteilt: Patienten mit HDA-negativem Ergebnis, Patienten mit positiven Antikörpern < 5 mU/ml und Patienten mit positiven Antikörpern > 5 mU/ml.

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

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

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

Von den Xeomin-Patienten mit negativem Ergebnis im Maus-HDA-Test an der Baseline, was darauf hindeutet, dass keine neutralisierenden Antikörper vorhanden sind, hatten zwei Personen einen positiven Befund (< 5 mU/ml) bei der Schlussuntersuchung. Von den Botox-Patienten hatten vier Personen mit negativem Ergebnis an der Baseline einen positiven Befund (< 5 mU/ml bei 3 Patienten, > 5 mU/ml bei 1 Patient) bei der Schlussuntersuchung. Darüber hinaus stieg der HDA-Titer bei zwei Patienten in jeder Behandlungsgruppe von < 5 mU/ml auf > 5 mU/ml an. In beiden Behandlungsgruppen zeigten vier Patienten mit positivem HDA-Ergebnis an der Baseline ein negatives Ergebnis bei der Schlussuntersuchung.

In der Phase III-Studie MRZ-0003 an Patienten mit Blepharospasmus hatte kein Patient in beiden Behandlungsgruppen einen HDA-Antikörper-Titer höher als 1 mU/l an der Baseline oder bei der Schlussuntersuchung.

Der Informationswert der Phase III-Studien in Bezug auf die Immunogenität ist begrenzt, da die Patienten mit Botox vorbehandelt wurden und Xeomin nur einmal verabreicht wurde. Daher können aus den resultierenden Daten keine gültigen Schlussfolgerungen im Hinblick auf die Immunogenität von Xeomin im Vergleich zu Botox gezogen werden. Jedoch gibt es keinen Hinweis für ein höheres Antigenpotenzial von Xeomin verglichen mit Botox.

Gegenwärtig laufen drei klinische Studien mit Xeomin (jeweils mit einer placebokontrollierten Hauptphase mit Einzelinjektion und nachfolgenden Verlängerungsphasen, in denen nur Xeomin verabreicht wird). In jeder dieser laufenden Studien sind die Daten noch verblindet, jedoch wurde bislang von keinem sekundären Therapieversagen wegen Antikörperbildung berichtet.

In der Studie zur Spastizität der oberen Extremitäten (MRZ-0410) sind 144 Patienten in den zweiten Injektionszyklus eingetreten, in dem Dosen bis zu 400 U Xeomin verabreicht werden. 110 Patienten befinden sich im dritten und 13 Patienten im vierten Injektionszyklus. An der Baseline und im Verlauf der Studie wurden wiederholt HDA-Tests durchgeführt. Die Ergebnisse, die u. a. für 107 Patienten nach dem zweiten Injektionszyklus und für 73 Patienten vier Wochen nach der dritten Injektion verfügbar sind, zeigten keine neutralisierenden Antikörper.

In der Studie zur zervikalen Dystonie (MRZ-0408), in der Dosen bis zu 240 U Xeomin verabreicht werden, haben 63 Patienten die zweite Injektion, 27 Patienten die dritte und 6 Patienten die vierte Injektion erhalten. Bislang hat der Screening-Test FIA (Fluoreszenzimmuno-Assay) keinen Trend zur Bildung von Antikörpern nach der Injektion von Xeomin ergeben. Die HDA-Tests der verfügbaren Proben wurden noch analysiert, als die Antwort des Antragstellers in Umlauf gebracht wurde. Zwischenzeitlich liegen die betreffenden Ergebnisse vor und zeigen ein positives Testergebnis an der Baseline und vor der dritten Injektion sowie zwei positive Ergebnisse vier Wochen nach der ersten Injektion und vor der zweiten Injektion. Da jedoch eines der beiden positiven Ergebnisse vier Wochen nach der ersten Injektion und vor der zweiten Injektion an einem mit Botox vorbehandelten Patienten festgestellt wurde und die Studie noch verblindet ist, können aus diesen Ergebnissen keine Schlussfolgerungen in Bezug auf die Immunogenität von Xeomin gezogen werden.

Der Antragsteller wird aufgefordert, die Ergebnisse aller geplanten HDA-Tests der Studie zur Spastizität der oberen Extremitäten (MRZ-0410) und der Studie zur zervikalen Dystonie (MRZ-0408) nach dem Entblenden der betreffenden Studien vorzulegen.

In der Studie zu Blepharospasmus (MRZ-0433) haben sechs Patienten die zweite Injektion erhalten.

Aus den laufenden Studien, in denen insgesamt 213 Patienten wiederholt Xeomin (oder Placebo) verabreicht wurde, kann somit bis heute kein Fall von sekundärem Therapieversagen abgeleitet werden, obwohl die Xeomin-Dosen teilweise sehr hoch sind (normalerweise ein Risikofaktor für Antikörperbildung).

Der Antragsteller hat zugesagt, eine Post-Marketing Surveillance-Studie durchzuführen, in der die Immunogenität von Xeomin nach wiederholter Verabreichung (bis zu sechs Injektionssitzungen) weiter untersucht wird. Bei der vorgeschlagenen Studie handelt es sich um eine offene Einzelarmstudie, in der 74 Patienten mit zervikaler Dystonie (therapienaiv und vorbehandelt) eingeplant sind.

Schließlich wird in der für Xeomin vorgeschlagenen SPC nicht der Anspruch erhoben, dass in Verbindung mit dem Arzneimittel das Risiko einer Antikörperbildung potenziell geringer ist: „Es wurde nicht untersucht, ob die sekundäre Nicht-Wirkung aufgrund der Antikörperbildung bei einer Xeomin-Behandlung weniger häufig auftritt als bei einer Therapie mit herkömmlichen Präparaten, die den Botulinum Neurotoxin Typ A-Komplex enthalten. Im Falle der Nicht-Wirkung sollten alternative Therapien in Betracht gezogen werden.“

Sicherheitsprofil

- Gesamtvergleich der Nebenwirkungen in Phase I- – III-Studien

Insgesamt wurden fünf klinische Studien (BTC-9901, MRZ-0113, BTC-9801, MRZ-0013, MRZ-0003) abgeschlossen, um Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Xeomin zur Verfügung zu stellen. Insgesamt wurden Sicherheitsdaten von 908 Teilnehmern in diese Studien aufgenommen, davon wurden 466 Einzelpersonen mit Xeomin und 442 Einzelpersonen mit Botox behandelt.

Von den 908 Teilnehmern litten 239 unter Nebenwirkungen. Ein nahezu identischer Prozentsatz von Patienten in beiden Behandlungsgruppen berichtete von Nebenwirkungen (26,6 % in der Xeomin-Gruppe und 26,0 % in der Botox-Gruppe). Die häufigsten Nebenwirkungen (d. h. Nebenwirkungen mit einer Inzidenz von ≥ 1 %) waren Dysphagie, Ptosis, Rücken- und Skelettschmerzen sowie Muskelschwäche, wobei diese Nebenwirkungen überwiegend als leicht oder mittelschwer eingestuft wurden. Der einzige schwere Fall von Dysphagie trat in der Botox-Gruppe auf.

Der Antragsteller hat die Gesamtzahl der Nebenwirkungen ohne Unterscheidung zwischen therapiebedingten bzw. nicht therapiebedingten Nebenwirkungen vorgelegt. Der Unterschied in der Gesamtzahl der therapiebedingten bzw. nicht therapiebedingten Nebenwirkungen zwischen Xeomin und Botox war statistisch nicht signifikant.

- Phase III-Studie zur zervikalen Dystonie (MRZ-0013)

In diesem Versuch berichteten 65 von 231 Patienten (28,1 %), die mit Xeomin behandelt wurden, von insgesamt 110 Nebenwirkungen. Bei Botox berichteten 57 von 232 Patienten (24,6 %) von insgesamt 90 Nebenwirkungen. Die meisten der Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen leicht oder mittelschwer. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Dysphagie (Xeomin 10,8 %, Botox 8,2 %, $p = 0,29$). Ein Fall von schwerer Dysphagie wurde in der Botox-Gruppe berichtet.

- Phase III-Studie zu Blepharospasmus

In diesem Versuch berichteten 40 von 148 Patienten (27,0 %), die mit Xeomin behandelt wurden, von insgesamt 57 Nebenwirkungen. Bei Botox berichteten 45 von 152 Patienten (29,6 %) von insgesamt 62 Nebenwirkungen. Alle Nebenwirkungen waren leicht oder mittelschwer, ausgenommen ein Fall von therapiebedingter Ptosis in der Xeomin-Gruppe und ein Fall von nicht therapiebedingtem Myokardinfarkt in der Botox-Gruppe. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Ptosis (Xeomin 6,1 %, Botox 4,6 %).

Jedoch waren in den klinischen Versuchen die **therapiebedingten Nebenwirkungen** in der Xeomin-Gruppe zahlenmäßig häufiger verglichen mit der Botox-Gruppe.

	Phase III-Studie zur zervikalen Dystonie (MRZ 60201-0013)		Phase III-Studie zu Blepharospasmus (MRZ 60201-0003)	
	XEOMIN (n = 231)	BOTOX (n = 232)	XEOMIN (n = 148)	BOTOX (n = 155)
Patienten mit therapiebedingten Nebenwirkungen	38 (16,5 %)	27 (11,6 %)	18 (12,1 %)	13 (8,38 %)
95 %-Konfidenzintervall bei Unterschieden zwischen therapiebedingten Nebenwirkungen (Xeomin im Vergleich zu Botox)	(-1,5 %, +11,3 %)		(-3,2 %, +11 %)	

Somit traten in der Xeomin-Gruppe häufiger therapiebedingte Nebenwirkungen auf als in der Botox-Gruppe.

Die Quote der schweren Nebenwirkungen in allen Studien betrug 2,1 % bei Xeomin und 2,7 % bei Botox. Alle schweren Nebenwirkungen wurden als nicht therapiebedingt bewertet.

Während der Phase II-Studie zur zervikalen Dystonie wurde ein Todesfall (Kolonkarzinom), der als nicht mit der Studienbehandlung (Botox) zusammenhängend eingestuft wurde, berichtet.

Drei Patienten brachen die Studien vorzeitig aufgrund von Nebenwirkungen ab, die nicht dem Studienmedikament zugeschrieben wurden.

Die Erfahrung nach der Markteinführung ergab keine anderen oder neuen Sicherheitssignale für Xeomin im Vergleich zu anderen Arzneimitteln, die Botulinum Toxin enthalten.

Empfehlung

Der Antragsteller hat zugesagt, eine Post-Marketing Surveillance-Studie durchzuführen, in der die Immunogenität von Xeomin nach wiederholter Verabreichung (bis zu sechs Injektionssitzungen) weiter untersucht wird.

Der Antragsteller wird aufgefordert, die Ergebnisse aller geplanten HDA-Tests der Studie zur Spastizität der oberen Extremitäten (MRZ-0410) und der Studie zur zervikalen Dystonie (MRZ-0408) nach dem Entblenden der betreffenden Studien vorzulegen.

Die Sicherheitsdaten zeigen insgesamt, dass die Prävalenz der Nebenwirkungen in der Xeomin- und Botox-Gruppe nahezu identisch war (26,6 % im Vergleich zu 26 %).

Die häufigste und zumindest möglicherweise therapiebedingte Nebenwirkung war **Dysphagie** (5,2 % bei Xeomin im Vergleich zu 3,4 % bei Botox in der zusammengefassten Probe bzw. 10 % bei Xeomin im Vergleich zu 8,2 % bei Botox in der Phase III-Studie zur zervikalen Dystonie). Zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurden keine statistischen Unterschiede festgestellt. Zu beachten ist, dass der einzige schwere Fall von Dysphagie bei einem mit Botox behandelten Patienten auftrat.

Die zweithäufigste (zumindest möglicherweise therapiebedingte) Nebenwirkung **Ptosis** wurde in vergleichbarem Maß berichtet (1,9 % bei Xeomin im Vergleich zu 1,8 % bei Botox in der zusammengefassten Probe bzw. 6,1 % bei Xeomin im Vergleich zu 4,6 % bei Botox in der Phase III-Studie zu Blepharospasmus) und trat nur bei BPS-Patienten auf. Therapiebedingte Muskelschwäche wurde bei 1,1 % aller randomisierten Xeomin-Patienten im Vergleich zu 0,2 % aller Botox-Patienten

beobachtet, während die Phase Ib-Studie MRZ-0113 keinen Unterschied in der Diffusion der beiden Präparate in benachbarten Muskeln ergab.

Die Inzidenz der schweren Nebenwirkungen war in allen Studien gering – mit einer ähnlichen Häufigkeit in beiden Behandlungsgruppen. Es wurden keine arzneimittelbedingten schweren Nebenwirkungen berichtet und es gab keine Abbrüche aufgrund von Nebenwirkungen.

Zusätzlich zur Liste der von der CMDh erörterten und geforderten Nachfassmaßnahmen forderte der CHMP, dass die nachfolgenden Nachfassmaßnahmen den zuständigen nationalen Behörden vorgelegt und in Abstimmung mit dem RMS bewertet werden:

- Durchführung einer Post-Marketing-Studie zur Bestätigung der Sicherheit und Wirksamkeit von Xeomin nach wiederholter Injektion (bis zu sechs Injektionssitzungen).
- Vorlage der Ergebnisse einer pharmakodynamischen Studie, in der die „Streuung“ von Neurotoxin im Vergleich zu zwei anderen Botox-Präparaten quantifiziert wird.
- Vorlage der Ergebnisse aller geplanten HDA-Tests der Studie zur Spastizität der oberen Extremitäten (MRZ-0410) und der Studie zur zervikalen Dystonie (MRZ-0408) nach dem Entblinden der betreffenden Studien.
- Vorlage eines Risikomanagement-Plans entsprechend der aktuellen Richtlinie, einschließlich:
 - Detaillierte Strategien für die Fortbildung von Ärzten, darunter geeignete Injektionstechniken, Dosierung und fehlende Austauschbarkeit zwischen Produkten sowie Programme zur fortgesetzten und verbesserten Überwachung von Streureaktionen in der klinischen Anwendung und in klinischen Studien.
 - Informationen über Einnahmemuster und Typen von Rezeptausstellern/Anwendern von Xeomin zur Erkennung, ob und in welcher Art von Klinik die kosmetische Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation (Off-Label-Use), insbesondere in der EU, erfolgt.
 - Zu ergreifende Maßnahmen zur Gewährleistung, dass Patienten hinreichend über die mit diesen Produkten verbundenen Sicherheitsprobleme aufgeklärt werden, z. B. geeignete Etikettierung und Patientenbroschüren. Diese Informationen sollten insbesondere den Rat enthalten, im Falle von Schluck-, Sprech- oder Atembeschwerden sofort einen Arzt aufzusuchen.
 - Spezifische Aufnahme von Vorkommnissen einer Toxinstreuung in die Sentinel-Liste der Vorkommnisse zwecks aktiver Überwachung.
 - Bewertung der Streureaktionen, insbesondere im Rahmen von zukünftigen Studien.
 - Verpflichtung zur Warnung der zuständigen nationalen Behörden, falls sich die Berichtszahlen signifikant verändern.

BEGRÜNDUNG DER ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE

In Erwägung folgender Gründe:

- Gegenstand des Verfahrens war das potenzielle Risiko für die öffentliche Gesundheit im Hinblick auf die Notwendigkeit von Daten zur wiederholten Verabreichung sowie Daten zur Immunogenität für Xeomin
- Dosierung von Xeomin
- Sicherheitsprofil von Xeomin in den beiden klinischen Phase III-Studien

auf der Grundlage der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Dokumentation und der wissenschaftlichen Diskussion innerhalb des Ausschusses

hat der CHMP die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen, deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage in Anhang III enthalten sind, für Xeomin empfohlen.

ANHANG III

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xeomin 100 LD₅₀-Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 100 LD₅₀-Einheiten* Clostridium Botulinum Neurotoxin Typ A (150 kD), frei von Komplexproteinen.

* Eine Einheit entspricht der mittleren letalen Dosis (LD₅₀) nach der unter definierten Bedingungen erfolgten intraperitonealen Injektion der rekonstituierten Lösung in Mäuse.

Aufgrund der unterschiedlichen LD₅₀-Testmethoden sind diese Einheiten spezifisch für Xeomin und daher nicht auf andere Botulinumtoxin-Präparate übertragbar.

Sonstige Bestandteile:

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Weißes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Xeomin wird angewendet zur symptomatischen Behandlung von Blepharospasmus und einer zervikalen Dystonie mit überwiegend rotatorischer Komponente (Torticollis spasmodicus) bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die für Xeomin empfohlenen Dosierungen sind nicht auf andere Botulinumtoxin-Präparate übertragbar.

Xeomin darf nur von Ärzten mit geeigneter Qualifikation und nachgewiesener Fachkenntnis in der Behandlung mit Botulinumtoxin sowie im Umgang mit der erforderlichen Ausstattung, wie z.B. EMG (Elektromyographie), angewendet werden.

Rekonstituiertes Xeomin ist zur intramuskulären Injektion bestimmt.

Die optimale Dosis und die Anzahl an Injektionsstellen im zu behandelnden Muskel ist vom behandelnden Arzt für jeden Patienten individuell festzulegen. Dabei sollte eine Dosistitration durchgeführt werden.

Zu Hinweisen zur Rekonstitution und Verdünnung der Durchstechflaschen, siehe Abschnitt 6.6. Nach der Rekonstitution sollte Xeomin nur für eine Behandlung pro Patient verwendet werden.

Eine Erhöhung oder Verringerung der Xeomin-Dosis ist möglich, indem ein geringeres oder größeres Injektionsvolumen verwendet wird. Je kleiner das Injektionsvolumen, umso geringer ist das auftretende Druckgefühl bei der Injektion und die Ausbreitung von Botulinum Neurotoxin Typ A im injizierten Muskel. Dies ist bei der Injektion kleinerer Muskelgruppen von Vorteil, da Effekte auf nahegelegene Muskeln verringert werden.

Blepharospasmus

Die rekonstituierte Lösung von Xeomin wird mit einer geeigneten sterilen Nadel injiziert (z.B. 27-30 G/0,30-0,40 mm). Eine EMG-Ableitung ist nicht erforderlich. Es wird ein Injektionsvolumen von etwa 0,05 bis 0,1 ml empfohlen.

Xeomin wird in den medialen und lateralen M. orbicularis oculi des Oberlids und den lateralen M. orbicularis oculi des Unterlids injiziert. Weitere Injektionen in die Augenbrauengegend, in den lateralen M. orbicularis und in die obere Gesichtshälfte können erfolgen, wenn dort befindliche Krämpfe das Sehvermögen stören.

Die empfohlene Initialdosis beträgt 1,25-2,5 Einheiten (0,05-0,1 ml Lösung) an jeder Injektionsstelle. Initial sollten nicht mehr als 25 Einheiten pro Auge appliziert werden. Bei der Behandlung des Blepharospasmus wird empfohlen, eine Gesamtdosis von 100 Einheiten alle 12 Wochen nicht zu überschreiten.

Injektionen in die Nähe des M. levator palpebrae superioris sollten vermieden werden, um so das Auftreten einer Ptosis gering zu halten. Aufgrund der Diffusion von Botulinum Neurotoxin Typ A in den M. obliquus inferior kann sich eine Diplopie entwickeln. Diese unerwünschte Wirkung kann gering gehalten werden, wenn auf die mediale Injektion am unteren Augenlid verzichtet wird.

Im Median stellt sich der erste Effekt der Injektion innerhalb von vier Tagen ein. Die Wirkung einer Behandlung hält im Allgemeinen etwa 3-4 Monate an, sie kann jedoch erheblich länger oder kürzer andauern. Bei Bedarf kann die Behandlung anschließend wiederholt werden.

Bei Wiederholungsbehandlungen kann die Dosis bis auf das Doppelte erhöht werden, wenn die Reaktion auf die Initialbehandlung als ungenügend erachtet wird – gewöhnlich definiert als Effekt, der nicht länger als zwei Monate anhält. Es scheint jedoch, dass eine Applikation von mehr als 5,0 Einheiten pro Injektionsstelle keinen zusätzlichen Nutzen hat. Eine Behandlung häufiger als alle drei Monate erbringt normalerweise keinen zusätzlichen therapeutischen Effekt.

Torticollis spasmodicus

Bei der Behandlung des Torticollis spasmodicus muss die Dosierung von Xeomin für jeden Patienten individuell gewählt werden, basierend auf der Stellung von Kopf und Hals des Patienten, der möglichen Schmerzlokalisierung, Muskelhypertrophie, dem Körpergewicht des Patienten sowie seiner Reaktion auf die Injektion. Für die Injektion in oberflächliche Muskeln werden geeignete sterile Nadeln verwendet (z.B. 25-30 G/0,30-0,50 mm), für tiefer liegende Muskeln können beispielsweise 22 G/0,70 mm Nadeln eingesetzt werden. Es wird ein Injektionsvolumen von etwa 0,1 bis 0,5 ml empfohlen.

Zur Behandlung des Torticollis spasmodicus wird Xeomin üblicherweise in den M. sternocleidomastoideus, M. levator scapulae, M. scalenus, M. splenius capitis und/oder M. trapezius injiziert. Diese Liste ist nicht vollständig, da alle Muskeln, die für die Kontrolle der Kopfhaltung verantwortlich sind, beteiligt sein können und möglicherweise auch behandelt werden müssen. Treten bei der Isolation der einzelnen Muskeln Schwierigkeiten auf, sollten die Injektionen mit elektromyographischer Unterstützung durchgeführt werden. Die Muskelmasse und der Grad der Hypertrophie oder Atrophie sind bei der Wahl der geeigneten Dosierung zu berücksichtigen.

In der Praxis beträgt die Gesamtdosis gewöhnlich nicht mehr als 200 Einheiten. Dosen bis zu 300 Einheiten können gegeben werden. Dabei sollten an einer Injektionsstelle nicht mehr als 50 Einheiten appliziert werden.

Die Wahl mehrerer Injektionsstellen ermöglicht Xeomin einen gleichmäßigeren Kontakt mit den innervierten Gebieten des dystonen Muskels und ist besonders bei größeren Muskeln günstig. Die optimale Anzahl der Injektionsstellen hängt von der Größe des Muskels ab, der chemisch denerviert werden soll.

In den M. sternocleidomastoideus sollte nicht bilateral injiziert werden, da ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen (besonders Dysphagie) besteht, wenn bilaterale Injektionen oder Dosen von mehr als 100 Einheiten in diesen Muskel verabreicht werden.

Im Median stellt sich der erste Effekt der Injektion innerhalb von sieben Tagen ein. Die Wirkung einer Behandlung hält im Allgemeinen etwa 3-4 Monate an, sie kann jedoch erheblich länger oder kürzer andauern. Der Zeitraum zwischen zwei Behandlungsintervallen soll mindestens 10 Wochen betragen.

Alle Indikationen

Sollte nach durchgeführter Erstapplikation auch nach einem Monat kein therapeutischer Effekt eintreten, sollten folgende Maßnahmen durchgeführt werden:

- klinische Verifizierung der Neurotoxinwirkung auf den injizierten Muskel: dies kann z.B. eine elektromyographische Untersuchung in einer hierfür spezialisierten Einrichtung beinhalten.
- Analyse der Gründe für das Therapieversagen, z.B. schlechte Isolierung der Muskeln, die injiziert werden sollten, zu geringe Dosis, schlechte Injektionstechnik, fixe Kontraktur, zu schwacher Gegenmuskel, mögliche Antikörperbildung.
- Überprüfung der Behandlung mit Botulinum Neurotoxin Typ A als angemessene Therapieform.
- Sofern im Rahmen der Initialbehandlung keine unerwünschten Wirkungen aufgetreten sind, kann eine Wiederholungsbehandlung unter folgenden Voraussetzungen vorgenommen werden: 1.) Dosisanpassung unter Berücksichtigung der Analyse des vorausgegangenen Therapieversagens, 2.) EMG-Ableitung, 3.) Einhaltung des Mindestintervalls zwischen der Initial- und der Wiederholungsbehandlung.

Beim Ausbleiben des therapeutischen Effektes ist der Patient als primärer Therapieversager anzusehen. Es ist nicht untersucht, ob unter der Therapie mit Xeomin sekundäres Therapieversagen durch Antikörperbildung seltener auftritt als unter herkömmlichen Präparaten, die den Botulinumtoxin Typ A - Komplex enthalten. Bei Therapieversagen sind alternative Behandlungsmethoden in Betracht zu ziehen.

Xeomin wurde nicht in pädiatrischen Studien untersucht und kann daher, bis weitere Daten vorliegen, nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Botulinum Neurotoxin Typ A oder einem der sonstigen Bestandteile.

Generalisierte Störungen der Muskeltätigkeit (z.B. Myasthenia gravis, Lambert-Eaton-Syndrom).

Vorliegende Infektion an der vorgesehenen Injektionsstelle.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wurden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Ausbreitung des Botulinumtoxins an vom Injektionsort entfernten Stellen mit bisweilen tödlichem Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.8), die in manchen Fällen mit Dysphagie, Pneumonie und/oder ausgeprägten Schwächeständen assoziiert waren.

Bei mit therapeutischen Dosen behandelten Patienten kann eine übermäßige Muskelschwäche auftreten. Bei Patienten mit neurologischen Grunderkrankungen wie Schluckstörungen besteht ein erhöhtes Risiko für diese Nebenwirkungen. Das Botulinumtoxinpräparat sollte bei diesen Patienten nur unter Aufsicht eines Spezialisten angewendet werden und die Anwendung darf nur dann erfolgen, wenn der Nutzen der Behandlung das Risiko überwiegt. Patienten mit einer Vorgeschichte von Dysphagie und Aspiration sollten mit äußerster Vorsicht behandelt werden.

Patienten bzw. pflegende Personen sind darauf hinzuweisen, dass der ärztliche Notdienst sofort zu verständigen ist, wenn Schluck-, Sprech- oder Atemstörungen auftreten.

In seltenen Fällen kann nach der Injektion von Botulinum Neurotoxin Typ A eine anaphylaktische Reaktion auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Adrenalin und andere Hilfsmittel zur Behandlung eines anaphylaktischen Schocks sollten vorhanden sein.

Bevor der Arzt Xeomin verabreicht, muss er sich mit der Anatomie des Patienten sowie irgendwelcher aufgrund chirurgischer Eingriffe entstandenen anatomischen Veränderungen vertraut machen. Besondere Vorsicht ist erforderlich, wenn sich die Injektionsstelle nahe an empfindlichen Strukturen wie der Arteria carotis und den Lungenapices befindet.

Bei nicht vorbehandelten Patienten und für die Langzeitanwendung liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

Xeomin sollte nur mit Vorsicht angewendet werden:

- beim Auftreten von Gerinnungsstörungen aller Arten
- bei Behandlung mit Antikoagulantien
- bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose oder mit Erkrankungen, die zu peripheren neuromuskulären Dysfunktionen führen
- bei ausgeprägter Schwäche oder Atrophie des zu injizierenden Muskels.

Die empfohlenen Einzeldosen sollten nicht überschritten und die angegebenen Dosierungsintervalle nicht verkürzt werden.

Bei Folgeinjektionen mit Botulinum Neurotoxin Typ A kann die klinische Wirkung verstärkt oder vermindert sein. Ursächlich sind möglicherweise unterschiedliches Vorgehen beim Rekonstituieren, die gewählten Injektionsintervalle, die injizierten Muskeln und eine geringfügig variierende Aktivität des Toxins, bedingt durch die verwendete biologische Testmethode oder sekundäres Therapieversagen.

Zu häufige Injektionen mit Botulinumtoxin können die Bildung von Antikörpern hervorrufen, so dass es zu einem Therapieversagen kommen kann (siehe Abschnitt 4.2).

Bislang bewegungsarme Patienten und/oder Patienten, die überwiegend sitzende Tätigkeiten ausüben, sollten darauf hingewiesen werden, körperliche Aktivitäten nach der Behandlung mit Xeomin langsam und vorsichtig wieder zu beginnen.

Xeomin enthält Albumin, einen Bestandteil aus menschlichem Blut. Standardmaßnahmen zur Verhütung von Infektionen durch die Verabreichung von Medikamenten, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt wurden, beinhalten sorgfältige Auswahl der Spender, Testung einzelner Spenden und der Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker und Einführung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Eliminierung von Viren. Dennoch kann die Möglichkeit der Übertragung von Erregern bei der Verabreichung von Medikamenten, die aus

menschlichem Blut oder Plasma hergestellt worden sind, nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies trifft auch für bisher unbekannt oder neu auftretende Viren oder Erreger zu. Fälle einer Virusübertragung durch Albumin, welches nach den Spezifikationen des Europäischen Arzneibuches mittels etablierter Verfahren hergestellt wurde, sind nicht bekannt.

Blepharospasmus

Aufgrund der anticholinergen Wirkung von Botulinum Neurotoxin Typ A sollte Xeomin bei Patienten, für die das Risiko eines Engwinkelglaukoms besteht, nur mit Vorsicht angewendet werden.

Zur Vermeidung eines Ektropiums sollten keine Injektionen in die Unterlidregion erfolgen und jeglicher Epitheldefekt ist aktiv zu behandeln. Hierfür kann die Verwendung von Schutztropfen, Salben, weichen Verbandkontaktschalen oder Verschließen des Auges mittels Augenklappe oder ähnlichem erforderlich sein.

Ein verringertes Blinzeln nach der Injektion von Xeomin in den M. orbicularis kann den Schutz der Hornhaut herabsetzen, was zu andauernden epithelialen Defekten und Hornhautulzerationen führen kann, besonders bei Patienten mit Störungen des Gesichtsnervs (Nervus facialis). Bei Patienten, die bereits einen augenärztlichen Eingriff hinter sich haben, ist die Cornea-Sensibilität vorsichtig zu prüfen.

In den weichen Augenlidgeweben treten leicht Ekchymosen auf. Dieses Risiko kann durch sanfte Druckbehandlung an der Injektionsstelle unmittelbar nach der Injektion gering gehalten werden.

Torticollis spasmodicus

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass Injektionen von Xeomin zur Behandlung des Torticollis spasmodicus milde bis schwere Dysphagien hervorrufen können, verbunden mit der Gefahr einer Aspiration und Dyspnoe. Ein medizinisches Eingreifen kann notwendig werden (z.B. in Form von künstlicher Ernährung) (siehe Abschnitt 4.8). Die Dysphagie kann bis zu zwei bis drei Wochen nach der Injektion andauern, jedoch wurde in einem Fall ein Andauern bis zu fünf Monaten beobachtet. Die Begrenzung der in den M. sternocleidomastoideus injizierten Dosis auf weniger als 100 Einheiten senkt die Häufigkeit des Auftretens von Dysphagien. Patienten mit geringerer Masse der Halsmuskeln oder Patienten, die bilaterale Injektionen in den M. sternocleidomastoideus benötigen, sind einem größeren Risiko ausgesetzt. Für das Auftreten von Dysphagien wird die Ausweitung der pharmakologischen Wirkung von Xeomin als Folge der Ausbreitung des Neurotoxins in die ösophageale Muskulatur verantwortlich gemacht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Theoretisch kann die Wirkung von Botulinum Neurotoxin durch Aminoglykosidantibiotika oder andere Arzneimittel, die auf die neuromuskuläre Reizleitung wirken, z.B. Muskelrelaxantien des Tubocurarin-Typs, potenziert werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Xeomin mit Aminoglykosiden oder Spectinomycin erfordert deshalb besondere Sorgfalt. Periphere Muskelrelaxantien sollten mit Vorsicht eingesetzt werden, gegebenenfalls sollte die Initialdosis des Relaxans verringert werden oder eine mittellang-wirksame Substanz, wie Vecuronium oder Atracurium, anstelle einer langwirksamen Substanz eingesetzt werden.

4-Aminochinoline können die Wirkung von Xeomin abschwächen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Botulinum Neurotoxin Typ A bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Xeomin darf daher nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich und der potentielle Nutzen rechtfertigt das Risiko.

Es ist nicht bekannt, ob Botulinum Neurotoxin Typ A in die Muttermilch übergeht. Daher kann die Anwendung von Xeomin in der Stillzeit nicht empfohlen werden.

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

Xeomin hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Aufgrund der Art der zu behandelnden Erkrankungen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Durch den verzögerten Wirkeintritt können einige der Behandlungseffekte und/oder Nebenwirkungen von Xeomin die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen möglicherweise ebenfalls beeinträchtigen. Betroffene Patienten sollten diese Tätigkeiten daher vermeiden, bis ihre Fähigkeiten voll wiederhergestellt sind.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen können durch falsch platzierte Injektionen von Botulinum Neurotoxin Typ A hervorgerufen werden, die vorübergehend nahe gelegene Muskelgruppen lähmen. Große Dosen können zur Lähmung von Muskeln führen, die von der Injektionsstelle weiter entfernt sind. Gewöhnlich treten Nebenwirkungen innerhalb der ersten Woche nach der Injektion auf und sind vorübergehend. Sie können auf das Gebiet um die Injektionsstelle beschränkt sein (z.B. lokale Schmerzen, Druckempfindlichkeit und/oder Blutergüsse im Bereich der Injektionsstelle).

Häufigkeitsangaben je Indikation

Nachfolgend sind aufgrund klinischer Erfahrungen für die einzelnen Anwendungsgebiete Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen gemacht. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$).

Blepharospasmus

Folgende Nebenwirkungen wurden bei der Anwendung von Xeomin beobachtet:

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Parästhesien, Kopfschmerzen

Augenerkrankungen

Häufig: Ptosis, trockene Augen

Gelegentlich: Konjunktivitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Mundtrockenheit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Exanthem

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Muskelschwäche

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Gelegentlich: Verletzungen

Für das Vergleichspräparat mit herkömmlichem Botulinumtoxin Typ A - Komplex, das in klinischen Studien zu Xeomin eingesetzt wurde, sind zudem die im Folgenden aufgeführten Nebenwirkungen und deren jeweilige Häufigkeiten bekannt. Es ist möglich, dass diese Nebenwirkungen auch bei der Anwendung von Xeomin auftreten können.

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Schwindel, Erschlaffung des Gesichtes

Augenerkrankungen

Häufig: Keratitis superficialis punctata, Lagophthalmus, Augenreizung, Photophobie, Lakrimation

Gelegentlich: Keratitis, Ektropium, Diplopie, Entropium, visuelle Störungen, verschwommenes Sehen

Selten: Schwellung der Augenlider

Sehr selten: Engwinkelglaukom, Ulcus corneae

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Dermatitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Schwäche der Fazialmuskeln

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Müdigkeit

Torticollis spasmodicus

Folgende Nebenwirkungen wurden bei der Anwendung von Xeomin beobachtet:

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Tremor

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Augenschmerzen

Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dysphonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Dysphagie

Gelegentlich: Diarrhoe, Mundtrockenheit, Erbrechen, Kolitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Exanthem, Erythem, Pruritus, vermehrtes Schwitzen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Muskelschwäche, Rückenschmerzen

Gelegentlich: Knochenschmerzen, Myalgie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Asthenie, Entzündung der Injektionsstelle, Druckschmerzhaftigkeit an der Injektionsstelle

Für das Vergleichspräparat mit herkömmlichem Botulinumtoxin Typ A - Komplex, das in klinischen Studien zu Xeomin eingesetzt wurde, sind zudem die im Folgenden aufgeführten

Nebenwirkungen und deren jeweilige Häufigkeiten bekannt. Es ist möglich, dass diese Nebenwirkungen auch bei der Anwendung von Xeomin auftreten können.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Taubheitsgefühl, Schläfrigkeit

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Diplopie, Ptosis

Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Rhinitis, Infektion der oberen Atemwege

Gelegentlich: Dyspnoe, Stimmveränderungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Mundtrockenheit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Wundsein

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Steifheit, Muskelhypertonus

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Schmerz, lokale Schwäche

Häufig: allgemeine Schwäche, grippeartige Symptome, Unwohlsein

Gelegentlich: Fieber

Die Behandlung des Torticollis spasmodicus kann Dysphagien unterschiedlichen Schweregrades mit der Gefahr der Aspiration hervorrufen, so dass medizinisches Eingreifen notwendig werden kann. Die Dysphagie kann für zwei bis drei Wochen nach der Injektion anhalten, es wurde jedoch in einem Fall auch ein Andauern bis zu fünf Monaten berichtet. Die Dysphagie scheint dosisabhängig zu sein. Aus klinischen Studien mit Botulinumtoxin Typ A - Komplex wurde berichtet, dass Dysphagie seltener auftritt, wenn die Gesamtdosis während einer Behandlung unter 200 Einheiten liegt.

Allgemein

Die folgenden zusätzlichen Angaben beruhen auf Veröffentlichungen zu herkömmlichen Präparaten mit dem Botulinumtoxin Typ A - Komplex.

In sehr seltenen Fällen wurden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Ausbreitung des Toxins an vom Injektionsort entfernten Stellen berichtet (übermäßige Muskelschwäche, Dysphagie, Aspirationspneumonie mit bisweilen tödlichem Ausgang) (siehe Abschnitt 4.4).

Über Dysphagie wurde auch nach Injektionen berichtet, die nicht in die zervikale Muskulatur erfolgten.

Selten wurden unerwünschte Wirkungen berichtet, die das kardiovaskuläre System betreffen, wie Arrhythmie und Herzinfarkt, einige davon mit tödlichem Ausgang. Es ist unklar, ob diese Todesfälle durch herkömmliche Präparate mit dem Botulinumtoxin Typ A - Komplex oder durch vorbestehende Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursacht wurden.

In einem Fall wurde über eine periphere Neuropathie bei einem männlichen Patienten berichtet, der (zur Behandlung von Nacken- und Rückenspasmen sowie starken Schmerzen) über einen Zeitraum von 11 Wochen vier Injektionsbehandlungen mit einem herkömmlichen Präparat mit dem Botulinumtoxin Typ A - Komplex erhielt.

Eine Patientin entwickelte zwei Tage nach der Injektion eines herkömmlichen Präparates mit dem Botulinumtoxin Typ A - Komplex zur Behandlung der zervikalen Dystonie eine Erkrankung des Plexus brachialis, die fünf Monate andauerte.

Erythema multiforme, Urticaria, Psoriasis-artiger Ausschlag, Pruritus und allergische Reaktionen wurden unter der Anwendung von herkömmlichen Präparaten mit dem Botulinumtoxin Typ A - Komplex beschrieben, jedoch konnte der ursächliche Zusammenhang nicht geklärt werden.

Nach der Injektion von herkömmlichem Botulinumtoxin Typ A - Komplex trat im EMG entfernt gelegener Muskeln erhöhter Jitter auf, der nicht mit Muskelschwäche oder anderen Arten elektrophysiologischer Störungen in Zusammenhang stand.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung:

Erhöhte Dosen von Botulinum Neurotoxin Typ A können von der Injektionsstelle entfernte und ausgeprägte neuromuskuläre Lähmungen erzeugen. Symptome einer Überdosierung treten nicht unmittelbar nach einer Injektion auf und können allgemeine Schwäche, Ptosis, Diplopie, Schluck- und Sprechstörungen oder Parese der Atemmuskulatur sein, in deren Folge eine Aspirationspneumonie auftreten kann.

Maßnahmen bei Überdosierung:

Im Falle einer Überdosierung muss der Patient mehrere Tage lang medizinisch überwacht werden. Beim Auftreten von Anzeichen einer Intoxikation ist eine stationäre Behandlung mit allgemeinen unterstützenden Maßnahmen einzuleiten. Wenn es zur Paralyse der Atemmuskulatur kommt, werden Intubation und assistierte Beatmung erforderlich, bis Besserung eintritt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Muskelrelaxanzien, peripher wirkende Mittel,
ATC-Code: M03AX01

Botulinum Neurotoxin Typ A blockiert die cholinerge Signalübertragung an den neuromuskulären Verbindungen, indem es die Freisetzung von Acetylcholin hemmt. Die Nervenendigungen der neuromuskulären Verbindungen reagieren nicht länger auf Nervenimpulse, und die Sekretion des Neurotransmitters wird verhindert (chemische Denervation). Die Wiederherstellung der Impulsübertragung erfolgt durch nachgewachsene Nervenendigungen und deren Wiederverbindung mit den motorischen Endplatten.

Der Wirkmechanismus von Botulinum Neurotoxin Typ A an den cholinergen Nervenendigungen kann als ein dreistufiger, sequenzieller Prozess beschrieben werden, der folgende Schritte umfasst:

- a) Bindung an die cholinergen Nervenendigungen,
- b) Eintritt oder Einschluss (Internalisierung) in die Nervenendigung,
- c) Hemmung der Acetylcholin-Freisetzung durch intrazelluläre Vergiftung innerhalb der Nervenendigung.

Die schwere Kette des Botulinum Neurotoxins Typ A bindet mit außergewöhnlich hoher Selektivität und Affinität an Rezeptoren, die sich nur an den cholinergen Nervenendigungen befinden. Nach der Internalisierung des Neurotoxins spaltet die leichte Kette sehr spezifisch ein Zielprotein (SNAP 25), welches für die Freisetzung von Acetylcholin erforderlich ist.

Die vollständige Wiederherstellung der Endplattenfunktion / Impulsübertragung nach einer Injektion erfolgt normalerweise innerhalb von 3-4 Monaten durch neugebildete Nervenendigungen und deren Wiederverbindung mit den motorischen Endplatten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

a) Allgemeine Eigenschaften des Wirkstoffs:

Klassische Kinetik- und Verteilungsstudien können mit Botulinum Neurotoxin Typ A nicht durchgeführt werden, da der Wirkstoff in äußerst geringen Dosen (Picogramm pro Injektion) appliziert wird und schnell und irreversibel an die cholinergen Nervenendigungen bindet.

Natives Botulinumtoxin stellt einen hochmolekularen Komplex dar, der zusätzlich zu dem Neurotoxin (150 kD) auch andere nicht-toxische Proteine wie Hämagglutinine und Non-Hämagglutinine enthält. Im Gegensatz zu herkömmlichen Präparaten, die den Botulinumtoxin Typ A - Komplex enthalten, enthält Xeomin das reine (150 kD) Neurotoxin, denn es ist frei von Komplexproteinen.

Wie für viele andere Proteine dieser Größe wurde für Botulinum Neurotoxin Typ A gezeigt, dass es nach intramuskulärer Injektion einem retrograden axonalen Transport unterliegt. Eine retrograde transsynaptische Passage des aktiven Botulinum Neurotoxins Typ A in das zentrale Nervensystem wurde dagegen nicht gefunden.

Rezeptor-gebundenes Botulinum Neurotoxin Typ A wird durch Endozytose in die Nervenendigung aufgenommen, bevor es sein Ziel (SNAP-25) erreicht, und wird schließlich intrazellulär abgebaut. Frei zirkulierende Botulinum Neurotoxin Typ A - Moleküle, die nicht an präsynaptische Rezeptoren auf den cholinergen Nervenendigungen gebunden haben, werden durch Phagozytose oder Pinocytose aufgenommen und wie andere frei zirkulierende Proteine abgebaut.

b) Verteilung des Wirkstoffs im Patienten:

Aus den oben genannten Gründen wurden mit Xeomin keine Pharmakokinetik-Studien am Menschen durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische, sicherheitspharmakologische Studien zur Untersuchung der Einflüsse von Xeomin auf das kardiovaskuläre System zeigten kein spezielles Risiko für den Menschen.

Die Befunde in Studien zur systemischen Toxizität von Xeomin nach wiederholter Gabe waren überwiegend eine Folge der pharmakodynamischen Eigenschaften.

Es wurden keine Hinweise auf lokale Unverträglichkeit beobachtet. In reproduktionstoxikologischen Studien mit Xeomin in Kaninchen wurde keine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität und keine direkte Beeinflussung der Embryonalentwicklung festgestellt. Allerdings führte in einer Pränatalstudie im Kaninchen die Gabe maternal-toxischer Dosen von Xeomin im 1-2 Wochenabstand zu einer erhöhten Abortrate. Von einer durchgängigen systemischen Exposition der Muttertiere, wie sie während einer (unbekannten) sensiblen Phase der Organogenese eine Voraussetzung für die Induzierung teratogener Effekte ist, kann allerdings nur bedingt ausgegangen werden.

Mit Xeomin wurden keine Studien zur Untersuchung des genotoxischen oder kanzerogenen Potentials sowie der Einflüsse auf die prä- und postnatale Entwicklung durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Albumin vom Menschen
Sucrose

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 3 Jahre

Rekonstituierte Injektionslösung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 2 bis 8°C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflasche: Nicht über 25°C lagern

Lagerbedingungen für die rekonstituierte Injektionslösung: Siehe Abschnitt 6.3

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (Glas Typ I) mit Gummistopfen (Bromobutyl-Gummi) und Bördelkappe (Aluminium) in Packungsgrößen mit 1 (Einzelpackung), 2, 3 oder 6 Durchstechflaschen (Bündelpackungen). Eine Klinikpackung mit 6 Durchstechflaschen liegt ebenfalls vor.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Xeomin wird vor dem Gebrauch mit steriler, unkonservierter 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung rekonstituiert. Die Rekonstitution und die Verdünnung sollten unter Einhaltung der Standardbedingungen erfolgen, insbesondere im Hinblick auf die aseptische Handhabung.

Das Rekonstituieren des Flascheninhalts und das Aufziehen der Spritze sollten über plastikbeschichteten Papiertüchern erfolgen, um eventuelle Spritzer aufzufangen. Eine entsprechende Menge Natriumchlorid-Lösung (siehe Verdünnungstabelle) wird mit einer Spritze aufgezogen. Der freigelegte Teil des Gummistopfens der Durchstechflasche wird vor dem Einstechen der Nadel mit Alkohol (70%) gereinigt. Die Natriumchlorid-Lösung muss vorsichtig in die Durchstechflasche injiziert werden. Die Durchstechflasche ist zu verwerfen, wenn in der Flasche kein Unterdruck vorhanden ist, der das Lösungsmittel aus der Spritze ansaugt. Die rekonstituierte Xeomin-Lösung ist klar, farblos und frei von Partikeln.

Xeomin darf nicht verwendet werden, wenn die rekonstituierte Lösung, die entsprechend der oben genannten Anweisungen hergestellt wurde, eine Trübung zeigt oder Ausflockungen oder Partikel enthält.

Die folgende Tabelle gibt die empfohlenen Verdünnungen an:

<u>Zugegebene Menge Lösungsmittel</u>	<u>Erhaltene Dosis</u>
---------------------------------------	------------------------

<u>(0,9%ige (9 mg/ml) Natriumchlorid- Injektionslösung)</u>	<u>(in Einheiten pro 0,1 ml)</u>
0,5 ml	20,0 Einheiten
1,0 ml	10,0 Einheiten
2,0 ml	5,0 Einheiten
4,0 ml	2,5 Einheiten
8,0 ml	1,25 Einheiten

Injektionslösung, die länger als 24 Stunden aufbewahrt wurde, sowie nicht verwendete Reste der Injektionslösung müssen verworfen werden.

Zur sicheren Entsorgung sollten nicht verwendete Durchstechflaschen mit einer kleinen Menge Wasser rekonstituiert und anschließend autoklaviert werden. Verwendete Durchstechflaschen und Spritzen sowie verschüttetes Material sollten autoklaviert und das restliche Xeomin mit verdünnter Natriumhydroxid-Lösung (0,1 N NaOH) inaktiviert werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL FÜR EINE EINZELPACKUNG (1 DURCHSTECHFLASCHE)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xeomin 100 LD₅₀-Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Clostridium Botulinum Neurotoxin Typ A (150kD), frei von Komplexproteinen

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 100 LD₅₀-Einheiten Clostridium Botulinum Neurotoxin Typ A (150kD), frei von Komplexproteinen

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Albumin vom Menschen, Sucrose

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intramuskulären Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: MM/JJJJ

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25°C lagern.

Nach Rekonstitution: Das Arzneimittel kann bis zu 24 Stunden bei 2°C bis 8°C aufbewahrt werden.

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

Zur sicheren Entsorgung sollten nicht verwendete Durchstechflaschen mit einer kleinen Menge Wasser rekonstituiert und anschließend unter Hochdruck sterilisiert (autoklaviert) werden. Verwendete Durchstechflaschen und Spritzen sowie verschüttetes Material sollten autoklaviert und das restliche Xeomin mit verdünnter Natriumhydroxid-Lösung (0,1 N NaOH) inaktiviert werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

12. ZULASSUNGSNUMMER

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL FÜR 1 DURCHSTECHFLASCHE, WENN DIESE BESTANDTEIL EINER BÜNDELPACKUNG MIT 2, 3, 6 DURCHSTECHFLASCHEN IST

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xeomin 100 LD₅₀-Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Clostridium Botulinum Neurotoxin Typ A (150kD), frei von Komplexproteinen

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 100 LD₅₀-Einheiten Clostridium Botulinum Neurotoxin Typ A (150kD), frei von Komplexproteinen

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Albumin vom Menschen, Sucrose

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intramuskulären Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: MM/JJJJ

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25°C lagern.

Nach Rekonstitution: Das Arzneimittel kann bis zu 24 Stunden bei 2°C bis 8°C aufbewahrt werden.

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

Zur sicheren Entsorgung sollten nicht verwendete Durchstechflaschen mit einer kleinen Menge Wasser rekonstituiert und anschließend unter Hochdruck sterilisiert (autoklaviert) werden. Verwendete Durchstechflaschen und Spritzen sowie verschüttetes Material sollten autoklaviert und das restliche Xeomin mit verdünnter Natriumhydroxid-Lösung (0,1 N NaOH) inaktiviert werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

12. ZULASSUNGSNUMMER

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL FÜR 1 DURCHSTECHFLASCHE, WENN DIESE BESTANDTEIL EINER KLINICKPACKUNG MIT 6 DURCHSTECHFLASCHEN IST

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xeomin 100 LD₅₀-Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Clostridium Botulinum Neurotoxin Typ A (150kD), frei von Komplexproteinen

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 100 LD₅₀-Einheiten Clostridium Botulinum Neurotoxin Typ A (150kD), frei von Komplexproteinen

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Albumin vom Menschen, Sucrose

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intramuskulären Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: MM/JJJJ

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25°C lagern.

Nach Rekonstitution: Das Arzneimittel kann bis zu 24 Stunden bei 2°C bis 8°C aufbewahrt werden.

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

Zur sicheren Entsorgung sollten nicht verwendete Durchstechflaschen mit einer kleinen Menge Wasser rekonstituiert und anschließend unter Hochdruck sterilisiert (autoklaviert) werden. Verwendete Durchstechflaschen und Spritzen sowie verschüttetes Material sollten autoklaviert und das restliche Xeomin mit verdünnter Natriumhydroxid-Lösung (0,1 N NaOH) inaktiviert werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

12. ZULASSUNGSNUMMER

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL FÜR EINE BÜNDELPACKUNG MIT 2, 3, 6 DURCHSTECHFLASCHEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xeomin 100 LD₅₀-Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Clostridium Botulinum Neurotoxin Typ A (150kD), frei von Komplexproteinen

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 100 LD₅₀-Einheiten Clostridium Botulinum Neurotoxin Typ A (150kD), frei von Komplexproteinen

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Albumin vom Menschen, Sucrose

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
2 Durchstechflaschen
3 Durchstechflaschen
6 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intramuskulären Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: MM/JJJJ

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25°C lagern.

Nach Rekonstitution: Das Arzneimittel kann bis zu 24 Stunden bei 2°C bis 8°C aufbewahrt werden.

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

Zur sicheren Entsorgung sollten nicht verwendete Durchstechflaschen mit einer kleinen Menge Wasser rekonstituiert und anschließend unter Hochdruck sterilisiert (autoklaviert) werden. Verwendete Durchstechflaschen und Spritzen sowie verschüttetes Material sollten autoklaviert und das restliche Xeomin mit verdünnter Natriumhydroxid-Lösung (0,1 N NaOH) inaktiviert werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

12. ZULASSUNGSNUMMER

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL FÜR EINE KLINIKPACKUNG MIT 6 DURCHSTECHFLASCHEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xeomin 100 LD₅₀-Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Clostridium Botulinum Neurotoxin Typ A (150kD), frei von Komplexproteinen

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 100 LD₅₀-Einheiten Clostridium Botulinum Neurotoxin Typ A
(150kD), frei von Komplexproteinen

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Albumin vom Menschen, Sucrose

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
6 Durchstechflaschen
Klinikpackung. Nur für den Gebrauch im Krankenhaus

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intramuskulären Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: MM/JJJJ

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25°C lagern.

Nach Rekonstitution: Das Arzneimittel kann bis zu 24 Stunden bei 2°C bis 8°C aufbewahrt werden.

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

Zur sicheren Entsorgung sollten nicht verwendete Durchstechflaschen mit einer kleinen Menge Wasser rekonstituiert und anschließend unter Hochdruck sterilisiert (autoklaviert) werden. Verwendete Durchstechflaschen und Spritzen sowie verschüttetes Material sollten autoklaviert und das restliche Xeomin mit verdünnter Natriumhydroxid-Lösung (0,1 N NaOH) inaktiviert werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

12. ZULASSUNGSNUMMER

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT EINER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Xeomin 100 LD₅₀-Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Clostridium Botulinum Neurotoxin Typ A (150kD), frei von Komplexproteinen

Zur intramuskulären Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: MM/JJJJ

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

100 LD₅₀-Einheiten

6. WEITERE ANGABEN

PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Xeomin 100 LD₅₀-Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung Clostridium Botulinum Neurotoxin Typ A (150 kD), frei von Komplexproteinen

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- 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.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Xeomin und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Xeomin beachten?
3. Wie ist Xeomin anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xeomin aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST XEOMIN UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Xeomin ist ein Arzneimittel zur Erschlaffung der Muskulatur.

Xeomin wird angewendet zur Behandlung der folgenden Erkrankungen bei Erwachsenen:

- Lidkrampf (Blepharospasmus)
- Schiefhals (Torticollis spasmodicus)

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON XEOMIN BEACHTEN?

Xeomin darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen Botulinum Neurotoxin Typ A oder einen der sonstigen Bestandteile von Xeomin sind (siehe Abschnitt 6 „Weitere Informationen“)
- wenn Sie an einer allgemeinen Erkrankung der Muskeltätigkeit leiden (z.B. Myasthenia gravis, Lambert-Eaton-Syndrom)
- wenn bei Ihnen eine Infektion an der Injektionsstelle vorliegt.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Xeomin ist erforderlich

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt:

- wenn Sie an einer Form von Blutgerinnungsstörung leiden
- wenn Sie mit Substanzen, die die Blutgerinnung hemmen (Antikoagulantien), behandelt werden
- wenn Sie an einer ausgeprägten Schwäche oder an Gewebsschwund des Muskels, in den das Arzneimittel injiziert werden soll, leiden
- wenn Sie unter einer Erkrankung mit dem Namen amyotrophe Lateralsklerose leiden. Diese Erkrankung führt zum Muskelschwund
- wenn Sie an Erkrankungen leiden, die das Zusammenspiel von Nerven und Skelettmuskeln stören (periphere neuromuskuläre Fehlfunktionen)

- wenn Sie unter Schluckstörungen leiden oder gelitten haben

Bei Folgeinjektionen mit Xeomin, kann die klinische Wirkung möglicherweise verstärkt oder vermindert sein. Mögliche Ursachen hierfür können sein:

- unterschiedliches Vorgehen bei der Herstellung der Injektionslösung durch Ihren Arzt
- unterschiedlich gewählte Behandlungsintervalle
- Injektionen in einen anderen Muskel
- geringfügig schwankende Aktivität des in Xeomin enthaltenen Wirkstoffs
- Nicht-Ansprechen / Therapieversagen im Verlauf der Behandlung

Wenn Sie für einen längeren Zeitraum nur wenig körperlich aktiv waren, sollte nach der Injektion von Xeomin jegliche körperliche Aktivität nur schrittweise wieder begonnen werden.

Sollten bei Ihnen Schluck-, Sprech- oder Atemstörungen auftreten, verständigen Sie bitte den ärztlichen Notdienst oder bitten Sie Ihre Angehörigen, dies zu tun (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich“).

Die Anwendung von Xeomin bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht geprüft und kann daher nicht empfohlen werden.

Lidkrampf (Blepharospasmus)

Bitte informieren Sie Ihren Arzt vor der Behandlung, wenn:

- Sie eine Augenoperation hinter sich haben. Ihr Arzt wird dann die entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen treffen.
- bei Ihnen das Risiko einer Erkrankung mit dem Namen Engwinkelglaukom besteht. Diese Erkrankung kann zu einem erhöhten Augeninnendruck und in Folge dessen zu einer Schädigung des Sehnervs führen. Ihr Arzt kann Ihnen sagen, ob Sie gefährdet sind.

Während der Behandlung können in den weichen Augenlidgeweben punktförmige Blutungen auftreten. Durch sanfte Druckbehandlung an der Injektionsstelle unmittelbar nach der Injektion kann Ihr Arzt dies vermeiden.

Wenn Sie eine Xeomin-Injektion in Ihren Augenmuskel erhalten haben, kann es zu verringertem Blinzeln kommen. Dies kann den Schutz der Hornhaut herabsetzen. Durch den geringeren Schutz der Hornhaut kann es zu oberflächlichen Schäden und Hornhautgeschwüren kommen. Dies kann häufiger auftreten, wenn Sie an Störungen der Gesichtsnerven leiden.

Schiefhals (Torticollis spasmodicus)

Nach der Injektion können milde bis schwere Schluckstörungen auftreten. Dies kann zu Problemen bei der Atmung führen und Sie könnten einem höheren Risiko ausgesetzt sein, feste oder flüssige Stoffe einzusatmen. Fremdstoffe, die in Ihre Lungen gelangen, können zu einer Lungenentzündung führen. Wenn nötig, wird Ihr Arzt entsprechend medizinisch eingreifen (z.B. in Form von künstlicher Ernährung).

Die Schluckstörungen können bis zu zwei bis drei Wochen nach der Injektion andauern, jedoch ist für einen Patienten ein Andauern bis zu fünf Monaten bekannt.

Bei Anwendung von Xeomin mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Theoretisch kann die Wirkung von Xeomin verstärkt werden durch:

- Aminoglykosidantibiotika
- Arzneimittel, die auf die Reizleitung vom Nerv zum Muskel wirken, z.B. Muskelrelaxantien des Tubocurarin-Typs, die die Muskulatur zum Erschlaffen bringen.

Deshalb erfordert die gleichzeitige Anwendung von Xeomin mit Aminoglykosidantibiotika oder Spectinomycin besondere Sorgfalt. Dies gilt ebenfalls für Arzneimittel, die die Muskeln lähmen. Ihr Arzt kann gegebenenfalls die Initialdosis des Relaxans verringern oder eine mittellang-wirksame Substanz anstelle einer langwirksamen Substanz einsetzen.

Theoretisch kann die Wirkung von Xeomin abgeschwächt werden durch:

- bestimmte Arzneimittel gegen Malaria und Rheuma (4-Aminochinoline).

Schwangerschaft und Stillzeit

Fragen Sie vor der Einnahme/Anwendung von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie schwanger sind, sollte Xeomin nicht angewendet werden, es sei denn, Ihr Arzt entscheidet, dass dies zwingend erforderlich ist und der potentielle Nutzen das Risiko rechtfertigt.

Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff von Xeomin in die Muttermilch übergeht. Daher ist die Anwendung von Xeomin in der Stillzeit nicht empfohlen.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:

Aufgrund der Art Ihrer Erkrankung kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Einige der Behandlungseffekte und/oder Nebenwirkungen von Xeomin können möglicherweise ebenfalls die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Daher dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Kraftfahrzeuges setzen und keine Maschinen bedienen, bis Ihre Fähigkeiten voll wiederhergestellt sind.

3. WIE IST XEOMIN ANZUWENDEN?

Xeomin darf nur von Ärzten mit entsprechender Fachkenntnis in der Behandlung mit Botulinumtoxin angewendet werden.

Gelöstes Xeomin ist für Injektionen in den Muskel bestimmt.

Die optimale Dosis und die Anzahl an Injektionsstellen im jeweiligen Muskel wird von Ihrem behandelnden Arzt individuell für Sie festgelegt. Die Ergebnisse der Initialbehandlung mit Xeomin sollten ausgewertet werden und gegebenenfalls zu einer Dosisanpassung führen, bis der gewünschte therapeutische Effekt erreicht wird.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Xeomin zu stark oder zu schwach ist. Bei Therapieversagen sind alternative Behandlungsmethoden in Betracht zu ziehen.

Nachdem Sie ein Botulinumtoxin Typ A - Präparat erhalten haben, könnte Ihr Körper Antikörper entwickeln. Antikörper können die therapeutische Wirkung des Produktes herabsetzen.

Lidkrampf (Blepharospasmus)

Der erste Effekt der Injektion stellt sich üblicherweise innerhalb von vier Tagen ein. Die Wirkung einer Behandlung hält im Allgemeinen etwa 3-4 Monate an, sie kann jedoch erheblich länger oder kürzer andauern. Bei Bedarf kann die Behandlung anschließend wiederholt werden.

Eine Behandlung häufiger als alle drei Monate erbringt normalerweise keinen zusätzlichen therapeutischen Effekt.

Schiefhals (Torticollis spasmodicus)

Der erste Effekt der Injektion stellt sich üblicherweise innerhalb von sieben Tagen ein. Die Wirkung einer Behandlung hält im Allgemeinen etwa 3-4 Monate an, sie kann jedoch erheblich länger oder

kürzer andauern. Der Zeitraum zwischen zwei Behandlungsintervallen sollte mindestens 10 Wochen betragen.

Wenn eine größere Menge Xeomin angewendet wurde als erforderlich

Symptome einer Überdosierung

Symptome einer Überdosierung treten nicht unmittelbar nach einer Injektion auf und können allgemeine Schwäche, Herabhängen des Lids, Doppelsehen, Schluck- und Sprechstörungen und Lungenentzündung sein.

Maßnahmen bei Überdosierung

Wenn Sie Symptome einer Überdosierung an sich feststellen, informieren Sie bzw. Ihre Angehörigen umgehend einen Arzt und lassen Sie sich ins Krankenhaus einweisen. Eventuell ist eine Überwachung über mehrere Tage und eine künstliche Beatmung erforderlich.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Xeomin Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nebenwirkungen können durch falsch platzierte Injektionen von Xeomin hervorgerufen werden, die vorübergehend nahegelegene Muskelgruppen lähmen. Große Dosen können zur Lähmung von Muskeln führen, die von der Injektionsstelle weiter entfernt sind. Gewöhnlich treten Nebenwirkungen innerhalb der ersten Woche nach der Injektion auf und sind vorübergehend. Sie können auf das Gebiet um die Injektionsstelle beschränkt sein (z.B. lokale Schmerzen, Druckempfindlichkeit und/oder Blutergüsse im Bereich der Injektionsstelle).

Sollten bei Ihnen Schluck-, Sprech- oder Atemstörungen auftreten, verständigen Sie bitte umgehend den ärztlichen Notdienst oder bitten Sie Ihre Angehörigen, dies zu tun.

Wie bei jedem Arzneimittel können bei Xeomin allergische Reaktionen auftreten. Eine allergische Reaktion kann eine der folgenden Symptome verursachen:

- Erschwerung der Atemtätigkeit
- Schwellung der Hände, der Füße, der Fußgelenke, des Gesichtes, der Lippen, des Mund- oder Rachenraumes.

Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken, informieren Sie bitte sofort Ihren Arzt oder wenden Sie sich an die Notaufnahme Ihres nächstgelegenen Krankenhauses.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig: <i>mehr als 1 von 10 Behandelten</i>	Häufig: <i>weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten</i>
Gelegentlich: <i>weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1000 Behandelten</i>	Selten: <i>weniger als 1 von 1000, aber mehr als 1 von 10.000 Behandelten</i>
Sehr selten: <i>weniger als 1 von 10.000 Behandelten, einschließlich Einzelfälle</i>	

Lidkrampf (Blepharospasmus)

Folgende Nebenwirkungen wurden bei der Anwendung von Xeomin beobachtet:

Häufig: Herabhängen des Oberlids (Ptosis), trockene Augen

Gelegentlich: Muskelschwäche, Kribbeln (Parästhesien), Kopfschmerzen, Bindehautentzündung (Konjunktivitis), Mundtrockenheit, Hautausschlag, Verletzungen

Für das Vergleichspräparat mit herkömmlichem Botulinumtoxin Typ A - Komplex, das in den klinischen Studien zu Xeomin eingesetzt wurde, sind zudem die im Folgenden aufgeführten Nebenwirkungen bekannt. Es ist möglich, dass diese Nebenwirkungen auch bei der Anwendung von Xeomin auftreten können:

Häufig: spezielle Form der Hornhautentzündung (Keratitis superficialis punctata), Erweiterung der Lidspalte, so dass das Auge nicht geschlossen werden kann (Lagophthalmus), Augenreizung, Lichtscheu (Photophobie), Tränenfluss (Lakrimation)

Gelegentlich: Erschlaffung des Gesichtes, Schwäche der Gesichtsmuskeln, Hornhautentzündung (Keratitis), Umstülpung des Lids nach außen (Ektropium), Doppelsehen (Diplopie), Umstülpung des Lids nach innen (Entropium), visuelle Störungen, verschwommenes Sehen, Schwindel, entzündliche Hautreaktion (Dermatitis), Müdigkeit

Selten: Schwellung der Augenlider

Sehr selten: fortschreitender Schwund des Sehnervs in Folge eines zu hohen Augeninnendrucks mit einer Abflussbehinderung des Kammerwassers durch Einengung des Kammerwinkels (Engwinkelglaukom), Hornhautgeschwür (Ulcus corneae)

Schiefhals (Torticollis spasmodicus)

Folgende Nebenwirkungen wurden bei der Anwendung von Xeomin beobachtet:

Häufig: Schluckstörungen (Dysphagie), Muskelschwäche, Rückenschmerzen

Gelegentlich: Sprachstörungen (Dysphonie), Schwäche (Asthenie), Muskelschmerzen (Myalgie), Kopfschmerzen, Zittern (Tremor), Augenschmerzen, Durchfall (Diarrhoe), Mundtrockenheit, Erbrechen, Entzündung des Darms (Kolitis), Hautausschlag, Hautrötung (Erythem), Juckreiz (Pruritus), vermehrtes Schwitzen, Knochenschmerzen, Entzündung der Injektionsstelle, Druckschmerzhaftigkeit an der Injektionsstelle

Für das Vergleichspräparat mit herkömmlichem Botulinumtoxin Typ A - Komplex, das in den klinischen Studien zu Xeomin eingesetzt wurde, sind zudem die im Folgenden aufgeführten Nebenwirkungen bekannt. Es ist möglich, dass diese Nebenwirkungen auch bei der Anwendung von Xeomin auftreten können:

Sehr häufig: Schmerz, lokale Schwäche

Häufig: allgemeine Schwäche, grippeartige Symptome, Unwohlsein, Schwindel, Taubheitsgefühl, Schläfrigkeit, Schnupfen (Rhinitis), Infektion der oberen Atemwege, Übelkeit, Mundtrockenheit, Wundsein, Steifheit, erhöhte Spannung der Muskeln (Muskelhypertonus)

Gelegentlich: Erschwerung der Atemtätigkeit (Dyspnoe), Doppelsehen (Diplopie), Herabhängen des Oberlids (Ptosis), Stimmveränderungen, Fieber

Die Behandlung des Schiefhalses kann Schluckstörungen unterschiedlichen Schweregrades hervorrufen. Dies kann zum Einatmen von Fremdkörpern führen, so dass medizinisches Eingreifen notwendig werden kann. Die Schluckstörungen können für zwei bis drei Wochen nach der Injektion anhalten, es wurde jedoch in einem Fall auch ein Andauern bis zu fünf Monaten berichtet. Die

Schluckstörungen scheinen dosisabhängig zu sein. Aus klinischen Studien mit Botulinumtoxin Typ A - Komplex wurde berichtet, dass Schluckstörungen seltener auftreten, wenn eine niedrige Gesamtdosis während einer Behandlung verwendet wurde.

Allgemein

Die folgenden zusätzlichen Angaben beruhen auf Veröffentlichungen zu anderen herkömmlichen Präparaten mit dem Botulinumtoxin Typ A - Komplex.

In sehr seltenen Fällen wurden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Ausbreitung des Toxins an vom Injektionsort entfernte Stellen berichtet (übermäßige Muskelschwäche, Schluckstörungen, Lungenentzündung durch das Einatmen von Fremdstoffen (Aspirationspneumonie) mit bisweilen tödlichem Ausgang).

Selten wurden unerwünschte Wirkungen berichtet, die das Herz-Kreislauf-System betreffen, wie Herzrhythmusstörungen (Arrhythmie) und Herzinfarkt, einige davon mit tödlichem Ausgang. Es ist unklar, ob diese Todesfälle durch herkömmliche Präparate mit dem Botulinumtoxin Typ A - Komplex oder durch vorbestehende Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursacht wurden.

Selten sind Berichte über schwere allergische (anaphylaktische) Reaktionen nach der Injektion eines herkömmlichen Präparates mit dem Botulinumtoxin Typ A - Komplex eingegangen.

In einem Fall wurde über eine Nervenerkrankung (periphere Neuropathie) bei einem männlichen Patienten berichtet, der (zur Behandlung von Nacken- und Rückenspasmen sowie starken Schmerzen) über einen Zeitraum von 11 Wochen vier Injektionsbehandlungen mit einem herkömmlichen Präparat mit dem Botulinumtoxin Typ A - Komplex erhielt.

Eine Patientin entwickelte zwei Tage nach der Injektion eines herkömmlichen Präparates mit dem Botulinumtoxin Typ A - Komplex zur Behandlung des Schiefhalses eine Nervenschädigung mit einer Beeinträchtigung des Arms (brachiale Plexopathie), die etwa fünf Monate andauerte.

Verschiedene Formen von Hautausschlägen (Erythema multiforme, Urticaria, Psoriasis-artiger Ausschlag), Juckreiz und allergische Reaktionen wurden unter der Anwendung von herkömmlichen Präparaten mit dem Botulinumtoxin Typ A - Komplex beschrieben, jedoch konnte der ursächliche Zusammenhang nicht geklärt werden.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST XEOMIN AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel, für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Faltschachtel und auf der Durchstechflasche nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Ungeöffnete Durchstechflasche: Nicht über 25°C lagern

Gebrauchsfertige Injektionslösung: Im Kühlschrank lagern (2 - 8°C)

Ihr Arzt wird das Arzneimittel vor der Anwendung in physiologischer Kochsalzlösung auflösen. Diese Lösung kann bis zu 24 Stunden bei 2 bis 8°C aufbewahrt werden. Dennoch sollte das Arzneimittel unverzüglich verwendet werden.

Ihr Arzt wird Xeomin nicht verwenden, wenn die nach den entsprechenden Anweisungen hergestellte Lösung eine Trübung aufweist oder z.B. Ausflockungen oder Partikel enthält.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Xeomin enthält

- Der Wirkstoff ist: Clostridium Botulinum Neurotoxin Typ A (150 kD), frei von Komplexproteinen

Eine Durchstechflasche enthält 100 LD₅₀-Einheiten Clostridium Botulinum Neurotoxin Typ A (150 kD), frei von Komplexproteinen. Eine LD₅₀-Einheit entspricht der mittleren tödlichen Dosis (LD₅₀) nach der unter definierten Bedingungen erfolgten intraperitonealen Injektion der rekonstituierten Lösung in Mäuse. Aufgrund der unterschiedlichen laborabhängigen LD₅₀-Testmethoden sind diese Einheiten spezifisch für Xeomin und daher nicht auf andere Botulinumtoxin-Präparate übertragbar.

- Die sonstigen Bestandteile sind: Albumin vom Menschen, Sucrose

Wie Xeomin aussieht und Inhalt der Packung

Xeomin liegt als ein Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung vor. Das Pulver ist weiß. Gelöstes Xeomin ist eine klare, farblose und partikelfreie Lösung.

Packungsgrößen mit 1 (Einzelpackung), 2, 3 oder 6 Durchstechflaschen (Bündelpackungen). Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Hersteller

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
Tel: 069/15 03-1
Fax: 069/15 03-200

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im:

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Eine Erhöhung oder Verringerung der Xeomin-Dosis ist möglich, indem ein geringeres oder größeres Injektionsvolumen verwendet wird. Je kleiner das Injektionsvolumen, umso geringer sind das auftretende Druckgefühl bei der Injektion und die Ausbreitung von Botulinum Neurotoxin Typ A im injizierten Muskel. Dies ist bei der Injektion kleinerer Muskelgruppen von Vorteil, da Effekte auf nahegelegene Muskeln verringert werden.

Xeomin wird vor dem Gebrauch in steriler, unkonservierter 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung gelöst.

Das Rekonstituieren des Flascheninhalts und das Aufziehen der Spritze sollte über plastikbeschichteten Papiertüchern erfolgen, um eventuelle Spritzer aufzufangen. Eine entsprechende Menge Lösungsmittel (siehe Verdünnungstabelle) wird mit einer Spritze aufgezogen. Der freigelegte Teil des Gummistopfens der Durchstechflasche wird vor dem Einstechen der Nadel mit Alkohol (70%) gereinigt. Das Lösungsmittel muss vorsichtig in die Durchstechflasche injiziert werden. Die Durchstechflasche ist zu verwerfen, wenn in der Flasche kein Unterdruck vorhanden ist, der das Lösungsmittel aus der Spritze ansaugt. Die rekonstituierte Xeomin-Lösung ist klar, farblos und frei von Partikeln.

Die empfohlenen Verdünnungen sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt:

<u>Zugegebene Menge Lösungsmittel (0,9%ige (9 mg/ml) Natriumchlorid- Injektionslösung)</u>	<u>Erhaltene Dosis (in Einheiten pro 0,1 ml)</u>
0,5 ml	20,0 Einheiten
1,0 ml	10,0 Einheiten
2,0 ml	5,0 Einheiten
4,0 ml	2,5 Einheiten
8,0 ml	1,25 Einheiten

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Injektionslösung, die länger als 24 Stunden aufbewahrt wurde, sowie nicht verwendete Reste der Injektionslösung müssen verworfen werden.

Zur sicheren Entsorgung werden nicht verwendete Durchstechflaschen in einer kleinen Menge Wasser aufgelöst und anschließend unter Hochdruck sterilisiert (autoklaviert). Verwendete Durchstechflaschen und Spritzen sowie verschüttetes Material sollten unter Hochdruck sterilisiert und das restliche Xeomin mit verdünnter Natriumhydroxid-Lösung (0,1 N NaOH) inaktiviert werden.