



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NeuroBloc 5000 E/ml Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält 5000 E Clostridium botulinum Toxin Typ B.

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

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

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare und farblose bis hellgelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Darf ausschließlich im Krankenhaus angewendet werden.

Dosierung

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

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

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

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

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

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leber- und Niereninsuffizienz

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von NeuroBloc bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. NeuroBloc wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren, bis weitere Daten verfügbar sind.

Art der Anwendung

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Serokonversion

Wie bei vielen therapeutisch eingesetzten biologischen/biotechnologisch hergestellten Proteinen kann es auch bei NeuroBloc nach wiederholter Verabreichung bei manchen Patienten zur Produktion von Antikörpern gegen Clostridium botulinum Toxin Typ B kommen. Immunogenitätsdaten von drei klinischen Langzeitstudien deuten da-

rauf hin, dass ungefähr ein Drittel der Patienten in Abhängigkeit von der Expositionsdauer Antikörper bilden, wie der Maus-Neutralisierung-/Maus-Protektions-Assay gezeigt hat (siehe Abschnitt 5.1).

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

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

Durch eine Verteilung des Toxins bedingte Wirkung

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

Vorbestehende neuromuskuläre Störungen

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

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

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

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

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

Nicht gegebene Austauschbarkeit verschiedener Clostridium botulinum Toxin-Präparate untereinander

Die Initialdosis von 10.000 E (oder 5000 E) gilt nur für NeuroBloc (Clostridium botulinum Toxin Typ B). Diese Dosisseinheiten gelten speziell für NeuroBloc und nicht für Präpa-

rate von Clostridium botulinum Toxin Typ A. Die Dosierungsempfehlungen für Clostridium botulinum Toxin Typ A liegen weit unter denen für NeuroBloc. Die Verabreichung von Clostridium botulinum Toxin Typ A in den für NeuroBloc empfohlenen Dosierungen kann zu systemischer Toxizität und lebensbedrohlichen klinischen Folgeerscheinungen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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

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

Siehe Tabelle

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

Erfahrungen nach der Zulassung des Arzneimittels

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

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

Vorliegende Berichte zeigen, dass das Produkt bei Kindern angewendet wurde. Bei Kindern treten den Fallberichten zufolge häufiger (40 %) schwere Nebenwirkungen auf als bei Erwachsenen und bei älteren Patienten (12 %). Grund hierfür kann die

Verwendung einer für Kinder unangemessen hohen Dosis sein (siehe Abschnitt 4.9).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

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

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



5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Muskel-relaxans, peripher wirkendes Agens, ATC-Code: M03AX 01

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

1. Extrazelluläre Bindung des Toxins an spezifische Akzeptoren an motorischen Nervenendigungen
2. Internalisierung und Freisetzung des Toxins in das Zytosol der Nervenendigungen
3. Hemmung der Acetylcholinfreisetzung aus den Nervenendigungen an der neuromuskulären Synapse

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

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

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

Tabelle 1:
Ergebnisse der Wirksamkeitsstudien mit NeuroBloc (Phase III)

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

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

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

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

Die Nichtunterlegenheit von NeuroBloc im Vergleich zu Botulinum Toxin Typ A wurde zudem in einer Responder-Analyse bekräftigt,

in der ein ähnlicher Prozentsatz von Probanden eine Verbesserung des TWSTRS-Scores bei Sitzung 1 in Woche 4 zeigte (86 % NeuroBloc und 85 % Botox) und ein vergleichbarer Anteil von Probanden bei Sitzung 1 in Woche 4 einen mindestens 20%igen Rückgang des TWSTRS-Scorewertes gegenüber den Ausgangsbewertungen erfahren hatten (51 % NeuroBloc, 47 % Botox).

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

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

Immunogenitätsdaten von drei klinischen Langzeitstudien deuten darauf hin, dass in etwa ein Drittel der Patienten in Abhängigkeit von der Expositionsdauer Antikörper bilden, wie der Maus-Neutralisierungs-/Maus-Protektionsassay gezeigt hat. Die Studien zeigten insbesondere, dass ungefähr 19 bis 25 % der Patienten innerhalb von 18 Monaten nach Behandlungsbeginn eine Serokonversion aufwiesen. Dieser Anteil erhöhte sich bei bis zu 45 Monaten Behandlung auf etwa 33 bis 44 %. Eine Unter-

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre in der Verkaufspackung.

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

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packung mit einer Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

NeuroBloc steht in Durchstechflaschen zur einmaligen Verwendung zur Verfügung.

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

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

da die Formulierung kein Konservierungsmittel enthält.

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eisai Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. Januar 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. November 2010

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2014

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt