



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

XEOMIN® 50 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 50 Einheiten Clostridium Botulinum Neurotoxin Typ A (150 kD), frei von Komplexproteinen*.

* Botulinum Neurotoxin Typ A, gereinigt aus Clostridium Botulinum Kulturen (Hall Stamm)

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, zervikaler Dystonie mit überwiegender rotatorischer Komponente (Torticollis spasmodicus) sowie Spastik der oberen Extremitäten nach Schlaganfall mit Handgelenkbeugung und gefausteter Hand bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Aufgrund der unterschiedlichen Testmethoden zur Bestimmung der biologischen Wirkstärke sind die für XEOMIN empfohlenen Dosierungseinheiten nicht auf andere Botulinumtoxin-Präparate übertragbar.

Für detaillierte Informationen zu klinischen Studien mit XEOMIN im Vergleich zum herkömmlichen Botulinumtoxin Typ A-Komplex (900 kD) siehe Abschnitt 5.1.

Allgemein

XEOMIN darf nur von Ärzten mit geeigneter Qualifikation und der erforderlichen Fachkenntnis in der Behandlung mit Botulinumtoxin 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.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung und zur Entsorgung der Durchstechflaschen, siehe Abschnitt 6.6. Nach der Rekonstitution sollte XEOMIN nur für eine Behandlung pro Patient verwendet werden.

Blepharospasmus

Dosierung

Die empfohlene Initialdosis beträgt 1,25 bis 2,5 Einheiten pro Injektionsstelle. Initial sollten nicht mehr als 25 Einheiten pro Auge appliziert werden. Eine Gesamtdosis von 100 Einheiten alle 12 Wochen sollte nicht überschritten werden. Behandlungsintervalle sollten nach dem individuellen Bedarf jedes Patienten festgelegt werden.

Im Median stellt sich der erste Effekt der Injektion innerhalb von vier Tagen ein. Die Wirkung einer XEOMIN-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. Es scheint jedoch, dass eine Applikation von mehr als 5,0 Einheiten pro Injektionsstelle keinen zusätzlichen Nutzen hat.

Art der Anwendung

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.

Torticollis spasmodicus

Dosierung

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 Schmerzlagerung, Muskelhypertrophie, dem Körpergewicht des Patienten sowie seiner Reaktion auf die Injektion.

Bei der Erstbehandlung sollten insgesamt nicht mehr als 200 Einheiten verabreicht werden. Bei Folgebehandlungen können die Dosierungen je nach Ansprechen des Patienten angepasst werden. Eine Gesamtdosis von 300 Einheiten pro Behandlungssitzung sollte nicht überschritten werden. An einer Injektionsstelle sollten nicht mehr als 50 Einheiten verabreicht werden.

Im Median stellt sich der erste Effekt der Injektion innerhalb von sieben Tagen ein. Die Wirkung einer XEOMIN-Behandlung hält im Allgemeinen etwa 3–4 Monate an, sie kann jedoch erheblich länger oder kürzer andauern. Behandlungsintervalle von weniger als 10 Wochen werden im Allgemeinen nicht empfohlen. Die Behandlungsintervalle sollten nach dem individuellen Bedarf jedes Patienten festgelegt werden.

Art der Anwendung

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 pro Injektionsstelle empfohlen.

Zur Behandlung des Torticollis spasmodicus wird XEOMIN 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.

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.

Spastik der oberen Extremitäten nach Schlaganfall

Dosierung

Die genaue Dosis und Anzahl der Injektionsstellen sollte individuell auf den Patienten je nach Größe, Anzahl und Lage der beteiligten Muskeln, Schweregrad der Spastik und dem Vorliegen lokaler Muskelschwäche abgestimmt werden.

Empfohlene Initialdosierungen:

Klinisches Bild Muskel	Einheiten
Handgelenkbeugung <i>Flexor carpi radialis</i> <i>Flexor carpi ulnaris</i>	50 40
Gefaustete Hand <i>Flexor digitorum superficialis</i> <i>Flexor digitorum profundus</i>	40 40
Ellbogenbeugung <i>Brachioradialis</i> <i>Biceps</i> <i>Brachialis</i>	60 80 50
Unterarmpronation <i>Pronator quadratus</i> <i>Pronator teres</i>	25 40
Daumen-in-Hand Stellung <i>Flexor pollicis longus</i> <i>Adductor pollicis</i> <i>Flexor pollicis brevis/</i> <i>Opponens pollicis</i>	20 10 10

In der Zulassungsstudie betrug die minimale bzw. maximale Gesamtdosis 170 bzw. 400 Einheiten pro Behandlung.

Empfohlene Dosierungen für die Wiederholungsbehandlung siehe Tabelle auf Seite 2.

Die empfohlene Gesamtdosis beträgt bis zu 400 Einheiten pro Behandlungssitzung.

Klinisches Bild	Einheiten (Dosisbereich)	Anzahl der Injektionsstellen pro Muskel
<i>Muskel</i>		
Handgelenkbeugung <i>Flexor carpi radialis</i> <i>Flexor carpi ulnaris</i>	25–100 20–100	1–2 1–2
Gefaustete Hand <i>Flexor digitorum superficialis</i> <i>Flexor digitorum profundus</i>	40–100 40–100	2 2
Ellbogenbeugung <i>Brachioradialis</i> <i>Biceps</i> <i>Brachialis</i>	25–100 75–200 25–100	1–3 1–4 1–2
Unterarmpronation <i>Pronator quadratus</i> <i>Pronator teres</i>	10–50 25–75	1 1–2
Daumen-in-Hand Stellung <i>Flexor pollicis longus</i> <i>Adductor pollicis</i> <i>Flexor pollicis brevis/Opponens pollicis</i>	10–50 5–30 5–30	1 1 1

Nach Angaben der Patienten setzte die Wirkung 4 Tage nach Behandlungsbeginn ein. Die maximale Wirkung in Form einer Verbesserung des Muskeltonus wurde innerhalb von 4 Wochen beobachtet. Der Therapieeffekt hält im Allgemeinen 12 Wochen an. Wiederholungs-injektionen sollten im Allgemeinen nicht häufiger als alle 12 Wochen vorgenommen werden.

Art der Anwendung

Rekonstituiertes XEOMIN wird mit geeigneten sterilen Nadeln injiziert (z. B. 26 G/0,45 mm Durchmesser/37 mm Länge bei oberflächlichen Muskeln und längeren Nadeln, z. B. 22 G/0,7 mm Durchmesser/75 mm Länge bei tiefer liegenden Muskeln).

Falls Schwierigkeiten bei der Lokalisierung der individuellen Muskeln auftreten, sollte die Injektion mittels einer EMG-Ableitung erfolgen. Die Verwendung mehrerer Injektionsstellen kann XEOMIN einen gleichmäßigeren Kontakt mit den innervierten Gebieten des Muskels ermöglichen, was insbesondere bei Injektion in größere Muskeln zweckmäßig ist.

Alle Indikationen

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

- klinische Verifizierung der Neurotoxinvirkung 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.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von XEOMIN bei Kindern im Alter von 0 bis 17 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. XEOMIN wird daher nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen empfohlen, bis weitere Daten vorliegen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Generalisierte Störungen der Muskel-tätigkeit (z. B. Myasthenia gravis, Lambert-Eaton-Syndrom).
- Infektion oder Entzündung an der vorgesehenen Injektionsstelle.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Bevor der Arzt XEOMIN verabreicht, muss er sich mit der Anatomie des Patienten sowie möglicher aufgrund chirurgischer Eingriffe entstandenen anatomischen Veränderungen vertraut machen.

Es ist sicherzustellen, dass XEOMIN nicht in ein Blutgefäß injiziert wird. Bei der zervikalen Dystonie oder Spastik nach Schlaganfall ist besondere Vorsicht erforderlich, wenn sich die Injektionsstelle nahe an empfindlichen Strukturen wie der Arteria carotis und den Lungenapices oder der ösophagealen Muskulatur befindet.

XEOMIN sollte mit Vorsicht angewendet werden:

- beim Auftreten von Gerinnungsstörungen aller Arten
- bei Behandlung mit Antikoagulantien oder anderen Wirkstoffen mit antikoagulierender Wirkung

Die empfohlenen Einzeldosen sollten nicht überschritten werden.

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

Bei Folgeinjektionen mit Botulinum Neurotoxin Typ A kann die klinische Wirkung verstärkt oder vermindert sein. Ursächlich für die veränderte klinische Wirkung 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.

Lokale und entfernte Ausbreitung der Toxinwirkung

Nebenwirkungen können durch falsch platzierte Injektionen von Botulinum Neurotoxin Typ A hervorgerufen werden, welche zeitweise nahegelegene Muskeln lähmen. Hohe Dosen können eine Lähmung von Muskeln hervorrufen, die von der Injektionsstelle entfernt sind.

Es wurden Nebenwirkungen berichtet, die möglicherweise mit der Ausbreitung des Botulinumtoxins an vom Injektionsort entfernten Stellen in Zusammenhang stehen (siehe Abschnitt 4.8). Einige davon können lebensgefährlich sein. Es gibt Berichte mit tödlichem Ausgang, die in manchen Fällen mit Dysphagie, Pneumonie und/oder ausgeprägten Schwächezuständen assoziiert waren.

Über Dysphagie wurde auch nach Injektionen berichtet, die nicht in die zervikale Muskulatur erfolgten (siehe Abschnitt 4.4 „Torticollis spasmodicus“).

Bereits bestehende neuromuskuläre Erkrankungen

Bei mit therapeutischen Dosen behandelten Patienten kann eine übermäßige Muskelschwäche auftreten. Bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen kann ein erhöhtes Risiko für übermäßige Muskelschwäche bestehen. 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 unverzüglich medizinische Hilfe anzufordern ist, wenn Schluck-, Sprech- oder Atemstörungen auftreten.

XEOMIN sollte mit Vorsicht angewendet werden:

- bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose
- bei Patienten mit anderen Erkrankungen, die zu peripheren neuromuskulären Dysfunktionen führen
- bei ausgeprägter Schwäche oder Atrophie des zu injizierenden Muskels

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei Präparaten mit Botulinum Neurotoxin berichtet. Wenn schwerwiegende (z. B. anaphylaktische Reaktionen) und/oder Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp auftreten, sollte eine geeignete medizinische Therapie eingeleitet werden.

Antikörperbildung

Zu häufige Injektionen mit Botulinumtoxin können das Risiko einer Antikörperbildung erhöhen, so dass es zu einem Therapieversagen kommen kann (siehe Abschnitt 4.2). Das Antikörperbildungspotenzial kann verringert werden, indem die niedrigsten effektiven Dosen im längstmöglichen Reinjektionsabstand verabreicht wird.

Indikationen

Blepharospasmus

Injektionen in die Nähe des M. levator palpebrae superioris sollten vermieden werden, um 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.

Aufgrund der anticholinergen Wirkung von Botulinum Neurotoxin Typ A sollte XEOMIN bei Patienten, für die das Risiko eines Engwinkelglaukoms besteht, 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 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.

Spastik der oberen Extremitäten nach Schlaganfall

XEOMIN wurde zur Behandlung der fokalen Spastik zusammen mit üblichen Standard-Behandlungsmethoden untersucht und ist nicht als Ersatz für diese gedacht. XEOMIN ist wahrscheinlich nicht geeignet, Bewegungseinschränkungen eines Gelenkes aufgrund einer fixen Kontraktur zu verbessern.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Theoretisch kann die Wirkung von Botulinum Neurotoxin durch Aminoglykosidantibiotika oder andere Arzneimittel, die auf die neuromuskuläre Reizleitung wirken, z. B. Muskelrelaxantien des Tubocurarin-Typs, verstärkt 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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung 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 sollte daher während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich und der potentielle Nutzen rechtfertigt das Risiko.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Botulinum Neurotoxin Typ A in die Muttermilch übergeht. Daher sollte XEOMIN in der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Daten aus klinischen Studien mit Botulinum Neurotoxin Typ A liegen nicht vor. In Kaninchen wurden keine nachteiligen Wirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

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. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass beim Auftreten von Asthenie, Muskelschwäche, Schwindel, Sehstörungen oder einer Lidptosis das Fahren von Fahrzeugen oder die Beteiligung an anderen potenziell gefährlichen Tätigkeiten vermieden werden sollte.

4.8 Nebenwirkungen

Gewöhnlich treten Nebenwirkungen innerhalb der ersten Woche nach der Injektion auf und sind vorübergehend. Nebenwirkungen können mit dem Wirkstoff, dem Injektionsverfahren oder mit beidem zusammenhängen.

Indikationsunabhängige Nebenwirkungen

Anwendungsabhängige Nebenwirkungen

Lokale Schmerzen, Entzündung, Parästhesie, Hypoästhesie, Druckempfindlichkeit, Schwellung/Ödem, Erythem, Juckreiz, lokale Infektion, Bluterguss, Blutung und/oder blaue Flecken können in Zusammenhang mit der Injektion auftreten. Durch den Injektionsprozess verursachter Schmerz und/oder Angst können zu vasovagalen Reaktionen führen wie z. B. vorübergehende symptomatische Hypotension und Synkopen.

Nebenwirkungen der Substanzklasse Botulinumtoxin Typ A

Lokale Muskelschwäche stellt eine erwartete pharmakologische Wirkung von Botulinumtoxin dar.

Ausbreitung des Toxins

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

Selten wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen und/oder Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp berichtet, wie Anaphylaxie, Serumkrankheit, Urtikaria, Weichteilödem und Dyspnoe. Einige dieser Reaktionen wurden nach alleiniger Anwendung von herkömmlichen Präparaten mit dem Botulinumtoxin Typ A-Komplex oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen berichtet, die dafür bekannt sind, ähnliche Reaktionen auszulösen.

Indikationsabhängige Nebenwirkungen

Torticollis spasmodicus

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.

Nebenwirkungen aus klinischer Erfahrung

Nachfolgend sind aufgrund klinischer Erfahrungen für die einzelnen Anwendungsgebiete Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen gemacht. Bei der Be-

wertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Blepharospasmus

Folgende Nebenwirkungen wurden bei der Anwendung von XEOMIN beobachtet:

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Fazialisparese

Augenerkrankungen

Sehr häufig: Ptosis des Augenlids, trockene Augen

Häufig: verschwommenes Sehen, Sehstörungen, Diplopie, vermehrter Tränenfluss

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Mundtrockenheit, Dysphagie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Muskelschwäche

Torticollis spasmodicus

Folgende Nebenwirkungen wurden bei der Anwendung von XEOMIN beobachtet:

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Präsynkope, Schwindel

Gelegentlich: Sprachstörungen

Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dysphonie, Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Dysphagie

Häufig: Mundtrockenheit, Übelkeit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hyperhidrose

Gelegentlich: Hautausschlag

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Nackenschmerzen, Muskelschwäche, Myalgie, Muskelkrampf, Muskelsteifigkeit

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Schmerzen an der Injektionsstelle, Asthenie

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Infektion der oberen Atemwege

Spastik der oberen Extremitäten nach Schlaganfall

Folgende Nebenwirkungen wurden bei der Anwendung von XEOMIN beobachtet:

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Dysästhesie, Hypoästhesie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Dysphagie

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Muskelschwäche, Schmerzen in den Extremitäten

Gelegentlich: Myalgie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Hitzegefühl Schmerzen an der Injektionsstelle

Gelegentlich: Asthenie

Einige dieser unerwünschten Wirkungen können krankheitsbedingt sein.

Erfahrungen nach Markteinführung

Grippeähnliche Symptome und Überempfindlichkeitsreaktionen wie Schwellungen, Ödeme (auch entfernt von der Injektionsstelle), Erytheme, Pruritus, Hautausschlag (lokal oder generalisiert) und Atemnot wurden berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung:

Erhöhte Dosen von Botulinum Neurotoxin Typ A können von der Injektionsstelle entfernte und ausgeprägte neuromuskuläre Lähmungen mit einer Vielzahl von Symptomen erzeugen. Symptome können allgemeine Schwäche, Ptosis, Diplopie, Sprechstörungen, Parese der Atemmuskulatur oder Schluckbeschwerden sein, in deren Folge eine Aspirationspneumonie auftreten kann.

Maßnahmen bei Überdosierung:

Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient medizinisch auf Symptome übermäßiger Muskelschwäche oder Muskelparese überwacht werden. Eine symptomatische Behandlung könnte möglicherweise notwendig sein. Assistierte Beatmung kann erforderlich sein, wenn eine Paralyse der Atemmuskulatur auftritt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere 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 an der motorischen Endplatte wird verhindert (chemische Denervation).

Die Wiederherstellung der Impulsübertragung erfolgt durch nachgewachsene Nervenendigungen und deren Wiederverbindung mit den motorischen Endplatten.

Wirkmechanismus

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

- **Bindung:** 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.
- **Eintritt oder Einschluss (Internalisierung):** Einschnürung der Membran der Nervenendigung und Absorption des Toxins in die Nervenendigung (Endozytose).
- **Translokation:** Der aminoterminal Teil der schweren Kette des Neurotoxins bildet eine Pore in der Vesikelmembran, die Disulfidbrücke wird gespalten und die leichte Kette des Neurotoxins gelangt durch die Pore in das Zytosol.
- **Wirkung:** Nach der Freisetzung der leichten Kette spaltet diese sehr spezifisch das Zielprotein (SNAP 25), welches für die Freisetzung von Acetylcholin erforderlich ist.

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

Ergebnisse der klinischen Studien

Nichtunterlegenheit der Wirksamkeit von XEOMIN zum Vergleichsprodukt, welches den herkömmlichen Botulinumtoxin Typ A Komplex OnabotulinumtoxinA (900kD) enthält, wurde in zwei Phase III-Vergleichsstudien nach Einmalgabe gezeigt, eine davon in Patienten mit Blepharospasmus (Studie MRZ 60201-0003; 300 Patienten), die andere in Patienten mit zervikaler Dystonie (Studie MRZ 60201-0013, 463 Patienten). Die Studienergebnisse weisen auch darauf hin, dass XEOMIN und dieses Vergleichspräparat ein ähnliches Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil bei Patienten mit Blepharospasmus oder zervikaler Dystonie haben, wenn sie in einem Umrechnungsverhältnis von 1:1 angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Blepharospasmus

XEOMIN wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multi-zentrischen Phase III-Studie mit insgesamt 109 Blepharospasmus-Patienten untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten mit benignem essentiellen Blepharospasmus mit einem Baseline-Wert von ≥ 2 im Jankovic Rating Scale (JRS) Severity Subscore, die zufriedenstellend und stabil auf eine Vorbehandlung mit OnabotulinumtoxinA (Botox) ansprachen. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten XEOMIN (n = 75) oder Placebo (n = 34). Die Dosierung war vergleichbar



(+/-10 %) mit den beiden vor Studieneinschluss erfolgten Injektionen mit OnabotulinumtoxinA. Die in dieser Studie maximal erlaubte Dosierung betrug 50 Einheiten pro Auge, die mittlere verabreichte Dosis betrug 32 Einheiten pro Auge.

Das primäre Wirksamkeitskriterium war die Veränderung im JRS Severity Subscore von Baseline zu Woche 6 nach Injektion in der Intent-to-Treat (ITT) Population, wobei fehlende Werte mit dem vorherigen Wert eines Patienten ersetzt wurden (LOCF; last observation carried forward). In der ITT Population betrug der Unterschied in der Veränderung des JRS Severity Subscores von Baseline zu Woche 6 in der XEOMIN-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe -1,0 (95 % CI -1,4; -0,5) Punkte und war statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Patienten konnten die Therapie im Rahmen der offenen Verlängerungsphase dieser Studie fortsetzen, wenn eine Wiederholungsbehandlung indiziert war. Die Patienten erhielten bis zu fünf Folgeinjektionen von XEOMIN in einem Mindestinjektionsintervall von 6 Wochen (Gesamtdauer der Studie: 48–69 Wochen, maximale Dosis pro Auge: 50 Einheiten). Über die gesamte Studiendauer betrachtet, betrug bei mit XEOMIN behandelten Patienten das Injektionsintervall im Median zwischen 10,14 (1. Injektionsintervall) und 12,00 Wochen (2. bis 5. Injektionsintervall).

Torticollis spasmodicus

XEOMIN wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase III-Studie in insgesamt 233 Patienten mit zervikaler Dystonie untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten mit zervikaler Dystonie mit überwiegend rotatorischer Komponente und einem Baseline-Wert von ≥ 20 im Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) Gesamtscore. Sie wurden im Verhältnis 1 : 1 : 1 randomisiert und erhielten entweder XEOMIN 240 Einheiten ($n = 81$), XEOMIN 120 Einheiten ($n = 78$) oder Placebo ($n = 74$). Die Anzahl der Injektionsstellen und Injektionsstellen wurden vom Prüfarzt festgelegt. Das primäre Wirksamkeitskriterium war die Veränderung des LS Mean des TWSTRS-Gesamtscores zu Woche 4 nach Injektion (Intent-to-Treat (ITT) Population) im Vergleich zu Baseline, wobei fehlende Werte an Woche 4 mit dem Wert der Baseline-Visite ersetzt wurden (volles statistisches Kovarianzanalysemodell mit allen vordefinierten Einflussgrößen). Die Veränderung im TWSTRS Gesamtscore zu Woche 4 nach Baseline war signifikant höher in beiden XEOMIN-Gruppen im Vergleich zur Placebo-Gruppe ($p < 0,001$ bzgl. aller statistischer Auswertungen). Diese Unterschiede waren zudem klinisch relevant: z.B. -9,0 Punkte für den Vergleich 240 Einheiten ggü. Placebo und -7,5 Punkte für den Vergleich 120 Einheiten ggü. Placebo im vollen statistischen Kovarianzanalysemodell mit allen vordefinierten Einflussgrößen (full statistical model).

Patienten konnten die Therapie im Rahmen der Verlängerungsphase dieser Studie fortsetzen, wenn eine Wiederholungsbehandlung indiziert war. Die Patienten erhielten

bis zu fünf Folgeinjektionen von XEOMIN 120 Einheiten oder XEOMIN 240 Einheiten in einem Mindestinjektionsintervall von 6 Wochen (Gesamtdauer der Studie: 48–69 Wochen). Über die gesamte Studiendauer betrachtet, betrug bei mit XEOMIN behandelten Patienten das Injektionsintervall im Median zwischen 10,00 (1. Injektionsintervall) und 13,14 Wochen (3. und 6. Injektionsintervall).

Spastik der oberen Extremitäten nach Schlaganfall

In der Zulassungsstudie (doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Studie) mit Patienten mit Spastik der oberen Extremitäten nach Schlaganfall, wurden 148 Patienten randomisiert, um XEOMIN ($n = 73$) oder Placebo ($n = 75$) entsprechend den Dosierungsempfehlungen für die Initialbehandlung wie in Abschnitt 4.2 dieser Fachinformation aufgeführt, zu erhalten. Die kumulative Dosis innerhalb der klinischen Studie betrug nach bis zu 6 Wiederholungsbehandlungen über einen Behandlungszeitraum von bis zu 89 Wochen im Durchschnitt 1333 Einheiten (maximal 2395 Einheiten).

Anhand des primären Wirksamkeitskriteriums bestimmt (Responderrate nach der Ashworth-Skala für die Handgelenkbeuger zu Woche 4, Response definiert als Verbesserung um mindestens 1 Punkt auf der Ashworth-Skala mit 5 Punkten) hatten die Patienten, die mit XEOMIN behandelt wurden (Responderrate: 68,5 %), eine 3,97-fach höhere Chance Therapieresponder zu sein, als Patienten unter Placebo (Responderrate: 37,3 %, 95 % CI: 1,90 bis 8,30; $p < 0,001$, ITT-Population).

Diese Fixdosis-Studie war in ihrem Design nicht dazu ausgelegt, Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten zu untersuchen. In einer Post-hoc-Analyse war jedoch die Responderrate bei den weiblichen Patienten höher (89,3 %) als bei den männlichen (55,6 %). Der Unterschied war nur für Frauen statistisch signifikant. Demgegenüber lag die Responderrate bei den männlichen Patienten nach der Ashworth-Skala nach 4 Wochen bei den mit XEOMIN behandelten Patienten für alle behandelten Muskelgruppen durchweg höher als unter Placebo.

Vergleichbar war die Responderrate bei Männern und Frauen sowohl in der offenen Verlängerungsphase der Zulassungsstudie (eine flexible Dosierung war in dieser Untersuchungsphase möglich), an der 145 Patienten teilnahmen und bis zu 5 Injektionszyklen durchgeführt wurden als auch in der Beobachter-verblindeten Studie (EudraCT Nummer 2006-003036-30), bei der die Wirksamkeit und Sicherheit von XEOMIN in zwei verschiedenen Verdünnungen bei 192 Patienten mit Spastik der oberen Extremitäten unterschiedlicher Ätiologie bestimmt wurden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für XEOMIN eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Dystonien und bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter zwi-

schen 0–24 Monaten in der Behandlung der Muskelpastizität gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Eigenschaften des Wirkstoffs

Klassische Kinetik- und Verteilungsstudien können mit Botulinum Neurotoxin Typ A nicht durchgeführt werden, da der Wirkstoff in äußerst geringen Dosen (Pikogramm pro Injektion) appliziert wird und schnell und irreversibel an die cholinergen Nervenenden 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 und verfügt daher über einen niedrigen Fremdproteingehalt. Die Menge an applizierten Fremdproteinen wird als einer der Faktoren für sekundäres Therapieversagen erachtet.

Wie für viele andere Proteine 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 anschließend 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.

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 zeigen kein spezielles Risiko für den Menschen.

Die Befunde in tierexperimentellen Studien zur systemischen Toxizität von XEOMIN nach wiederholter Gabe waren überwiegend eine Folge der pharmakodynamischen Wirkung, d.h. Erschlaffung, Lähmung und Atrophie des injizierten Muskels.

Es wurden keine Hinweise auf lokale Unverträglichkeit beobachtet. Reproduktionstoxikologische Studien mit XEOMIN zeigten weder eine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität in Kaninchen noch eine direkte Beeinflussung der embryofötalen oder prä- und postnatalen

XEOMIN® 50 Einheiten



Entwicklung in Ratten und/oder Kaninchen. Allerdings führte die tägliche, wöchentliche oder zweiwöchentliche Gabe von XEOMIN in Embryotoxizitätsstudien in Dosen, welche eine maternale Körpergewichtsreduktion verursachten, zu einer erhöhten Abortrate in Kaninchen und zu einem geringfügig verringertem fötalen Körpergewicht in Ratten. Von einer kontinuierlichen systemischen Exposition der Muttertiere als Voraussetzung für die Induktion teratogener Effekte während der (unbekannten) sensiblen Phase der Organogenese kann in diesen Studien allerdings nur bedingt ausgegangen werden. Für hohe klinische Dosen waren die Sicherheitsabstände aus präklinischen Untersuchungen niedrig.

Mit XEOMIN wurden keine Studien zur Untersuchung des genotoxischen oder kanzerogenen Potentials 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. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflasche: Nicht über 25 °C lagern
Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

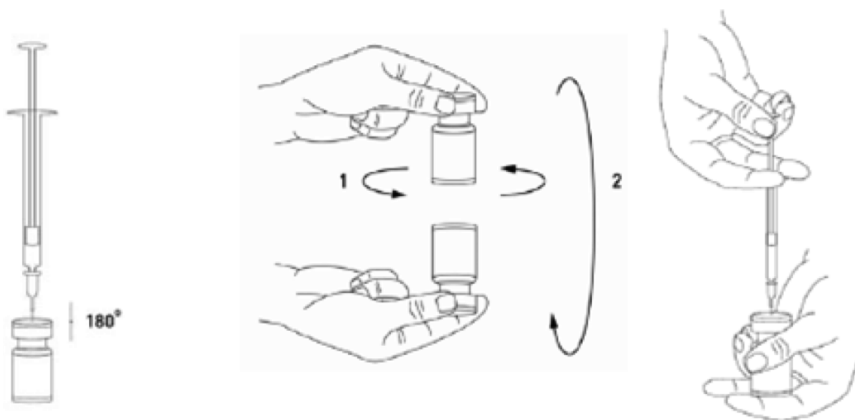
6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (Bromobutyl-Gummi) und Bördelkappe (Aluminium).

Packungsgrößen mit 1 [N1], 2, 3 oder 6 Durchstechflaschen.

Klinikpackung mit 6 Durchstechflaschen.

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 Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%iger) Injektionslösung rekonstituiert. Die Rekonstitution und die Verdünnung sollten unter Einhaltung der Richtlinien der guten Klinischen Praxis erfolgen, insbesondere im Hinblick auf die aseptische Handhabung.

Die Rekonstitution des Flascheninhalts und das Aufziehen der Spritze sollten über plastikbeschichteten Papiertüchern erfolgen, um eventuelle Spritzer aufzufangen. Eine entsprechende Menge Natriumchlorid-Lösung wird mit einer Spritze aufgezogen. Nach dem vertikalen Einstechen der Nadel durch den Stopfen wird das Lösungsmittel vorsichtig in die Durchstechflasche injiziert um Schaumbildung zu vermeiden. Es wird empfohlen eine 20–27 G Kurzschliffkanüle für die Rekonstitution zu verwenden. Die Durchstechflasche ist zu verwerfen, wenn in der Flasche kein Unterdruck vorhanden ist, der das Lösungsmittel aus der Spritze ansaugt. Entfernen Sie die Spritze von der Durchstechflasche und mischen Sie XEOMIN vorsichtig mit dem Lösungsmittel durch Schwenken und Drehen der Flasche – nicht zu stark schütteln. Falls erforderlich, sollte die zur Rekonstitution verwendete Kanüle in der Durchstechflasche verbleiben und die erforderliche Menge an Lösung sollte mit einer neuen sterilen, für die Injektion geeigneten Spritze aufgezogen werden.

Siehe oben stehende Abbildung.

Die rekonstituierte XEOMIN-Lösung ist klar, farblos und frei von Partikeln. XEOMIN darf nicht verwendet werden, wenn die rekonstituierte Lösung eine Trübung zeigt oder Ausflockungen oder Partikel enthält.

Die folgende Tabelle gibt mögliche Verdünnungen an:

Zugegebene Menge Lösungsmittel (Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung)	Erhaltene Dosis in Einheiten pro 0,1 ml
0,25 ml	20,0 Einheiten
0,5 ml	10,0 Einheiten
1,0 ml	5,0 Einheiten

2,0 ml	2,5 Einheiten
4,0 ml	1,25 Einheiten

Injektionslösung, die länger als 24 Stunden aufbewahrt wurde, sowie nicht verwendete Reste der Injektionslösung sind zu verwerfen.

Vorgehensweise zur sicheren Entsorgung der Durchstechflaschen, Spritzen und verwendeten Materialien

Unbenutzte Durchstechflaschen, Restlösung in Durchstechflaschen und/oder Spritzen sollten autoklaviert werden. Alternativ kann restliches XEOMIN durch Zusatz einer der folgenden Lösungen inaktiviert werden: 70 % Ethanol, 50 % Isopropanol, 0,1 % Natriumdodecylsulfat (anionisches Detergens), verdünnte Natriumhydroxid-Lösung (0,1 N NaOH) oder verdünnte Natriumhypochlorit-Lösung (mindestens 0,1 % NaOCl).

Nach der Inaktivierung dürfen gebrauchte Durchstechflaschen, Spritzen und Materialien nicht entleert werden, sondern müssen in entsprechende Behälter geworfen und entsprechend den lokalen Vorschriften entsorgt werden.

Empfehlungen bei Unfällen während des Umgangs mit Botulinumtoxin

- Jegliches verschüttete Arzneimittel muss aufgewischt werden: entweder – im Fall des Pulvers – mit einem saugfähigen Material, das mit einer der oben genannten Lösungen getränkt wurde oder – im Fall der rekonstituierten Lösung – mit einem trockenen saugfähigen Material.
- Kontaminierte Oberflächen müssen mit einem saugfähigen Material gereinigt werden, das mit einer der oben genannten Lösungen getränkt wurde. Anschließend trocknen lassen.
- Wenn eine Durchstechflasche zerbricht, wie oben beschrieben vorgehen: Glasplitter vorsichtig aufsammeln und das Arzneimittel aufwischen, dabei Schnittverletzungen der Haut vermeiden.
- Wenn das Arzneimittel in Kontakt mit der Haut gelangt, den betroffenen Bezirk mit reichlich Wasser abspülen.
- Wenn das Arzneimittel in Kontakt mit den Augen gelangt, die Augen gründlich mit reichlich Wasser oder einer Augenspüllösung ausspülen.
- Wenn das Arzneimittel in Kontakt mit einer Wunde, Schnittverletzung oder nicht-in-



takter Haut gelangt, gründlich mit reichlich Wasser spülen und die entsprechenden medizinischen Maßnahmen entsprechend der injizierten Dosis ergreifen.

Diese Anweisungen zur Anwendung, Handhabung und Entsorgung müssen strikt eingehalten werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
Postfach 11 13 53
60048 Frankfurt/Main
Tel.: 069/1503-1
Fax: 069/1503-200

24-Stunden Telefondienst für Notfälle:
02065/2561675

8. ZULASSUNGSNUMMER

82912.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19.08.2011

10. STAND DER INFORMATION

12/2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt