FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

XEOMIN 50 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
XEOMIN 100 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

XEOMIN 50 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Eine Durchstechflasche enthält 50 Einheiten Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.) (150 kD), frei von Komplexproteinen*.
XEOMIN 100 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Eine Durchstechflasche enthält 100 Einheiten Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.) (150 kD), frei von Komplexproteinen*.
* *Botulinum-Toxin 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 bei Erwachsenen angewendet zur symptomatischen Behandlung von
- Blepharospasmus und Spasmus hemifacialis,
- zervikaler Dystonie mit überwiegend rotatorischer Komponente (Torticollis spasmodicus),
- Spastik der oberen Extremitäten,
- chronischer Sialorrhö aufgrund neurologischer Erkrankungen.

XEOMIN wird bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 12 kg angewendet zur symptomatischen Behandlung von
- chronischer Sialorrhö aufgrund neurologischer Erkrankungen / Entwicklungsstörungen.

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 Botulinum-Toxin Typ A-Präparate übertragbar.

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

XEOMIN darf nur von Ärzten mit geeigneter Qualifikation und der erforderlichen Fachkenntnis in der Behandlung mit Botulinum-Toxin Typ A angewendet werden.

Die optimale Dosis, Häufigkeit und Anzahl an Injektionsstellen ist vom behandelnden Arzt für jeden Patienten individuell festzulegen. Dabei sollte eine Dosistitration durchgeführt werden.

Die empfohlenen Einzeldosen von XEOMIN sollten nicht überschritten werden.

Dosierung

Blepharospasmus und Spasmus hemifacialis
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 50 Einheiten pro Auge pro Behandlung sollte nicht überschritten werden. Wiederholungsinjektionen sollten im Allgemeinen nicht häufiger als alle 12 Wochen vorgenommen werden. Behandlungsintervalle sollten nach dem individuellen Bedarf jedes Patienten festgelegt werden.

Im Median stellt sich der erste Effekt innerhalb von vier Tagen nach der Injektion ein. Die Wirkung einer XEOMIN-Behandlung hält im Allgemeinen etwa 3-5 Monate an, sie kann jedoch erheblich länger oder kürzer andauern.

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.

Patienten mit Spasmus hemifacialis sollten wie bei unilateralem Blepharospasmus behandelt werden.

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 Schmerzlokalisation, 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 innerhalb von sieben Tagen nach der Injektion 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.

Spastik der oberen Extremitäten
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 Dosierungen pro Muskel:

Klinisches Bild *Muskel*	**Einheiten (Dosisbereich)**	**Anzahl der Injektionsstellen pro Muskel**
Handgelenkbeugung		
Flexor carpi radialis	25-100	1-2
Flexor carpi ulnaris	20-100	1-2
Gefaustete Hand		
Flexor digitorum superficialis	25-100	2
Flexor digitorum profundus	25-100	2
Ellbogenbeugung		
Brachioradialis	25-100	1-3

Klinisches Bild *Muskel*	**Einheiten (Dosisbereich)**	**Anzahl der Injektionsstellen pro Muskel**
Biceps	50-200	1-4
Brachialis	25-100	1-2
Unterarmpronation		
Pronator quadratus	10-50	1
Pronator teres	25-75	1-2
Daumen-in-Hand-Stellung		
Flexor pollicis longus	10-50	1
Adductor pollicis	5-30	1
Flexor pollicis brevis/ Opponens pollicis	5-30	1
Innenrotierte/retrovertierte/adduzierte Schulter		
Deltoideus, pars clavicularis	20-150	1-3
Latissimus dorsi	25-150	1-4
Pectoralis major	20-200	1-6
Subscapularis	15-100	1-4
Teres major	20-100	1-2

Die maximale Gesamtdosis für die Behandlung der Spastik der oberen Extremitäten sollte 500 Einheiten pro Behandlungssitzung nicht überschreiten, wobei in die Schultermuskeln nicht mehr als 250 Einheiten appliziert werden sollten.
Nach Angaben von 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, kann jedoch erheblich länger oder kürzer andauern.
Wiederholungsinjektionen sollten im Allgemeinen nicht häufiger als alle 12 Wochen vorgenommen werden. Die Behandlungsintervalle sollten nach dem individuellen Bedarf jedes Patienten festgelegt werden.

Chronische Sialorrhö (Erwachsene)
Es sollte eine rekonstituierte Lösung in einer Konzentration von 5 Einheiten/0,1 ml angewendet werden.

XEOMIN wird in die Parotis- und Submandibularis-Drüsen beider Seiten injiziert (pro Behandlung insgesamt vier Injektionen). Die Dosis wird in einem Verhältnis von 3:2 zwischen Parotis und Submandibularis-Drüsen folgendermaßen aufgeteilt:

Drüsen	Einheiten	Volumen
Parotis-Drüsen	30 pro Seite	0,6 ml pro Injektion
Submandibularis-Drüsen	20 pro Seite	0,4 ml pro Injektion

Die Injektionsstelle sollte nahe der Drüsenmitte liegen.

Die empfohlene Dosis je Behandlungssitzung beträgt 100 Einheiten. Diese Höchstdosis sollte nicht überschritten werden.
Die Behandlungsintervalle sollten nach dem tatsächlichen klinischen Bedarf jedes Patienten festgelegt werden.
Wiederholungsinjektionen häufiger als alle 16 Wochen werden nicht empfohlen.

Chronische Sialorrhö (Kinder/Jugendliche)
Es sollte eine rekonstituierte Lösung in einer Konzentration von 2,5 Einheiten/0,1 ml angewendet werden.

XEOMIN wird in die Parotis- und Submandibularis-Drüsen beider Seiten injiziert (pro Behandlung insgesamt vier Injektionen). Die an das Körpergewicht angepasste Dosis wird in einem Verhältnis von 3:2 zwischen Parotis- und Submandibularis-Drüsen entsprechend nachfolgender Tabelle aufgeteilt. Für Kinder mit einem Körpergewicht unter 12 kg können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Körpergewicht	**Parotis-Drüse, jede Seite**		**Submandibularis-Drüse, jede Seite**		**Gesamtdosis, beide Drüsen, beide Seiten**
	Dosis pro Drüse	**Volumen pro Injektion**	**Dosis pro Drüse**	**Volumen pro Injektion**	
[kg]	[Einheiten]	[ml]	[Einheiten]	[ml]	[Einheiten]
≥ 12 und < 15	6	0,24	4	0,16	20
≥ 15 und < 19	9	0,36	6	0,24	30
≥ 19 und < 23	12	0,48	8	0,32	40
≥ 23 und < 27	15	0,60	10	0,40	50
≥ 27 und < 30	18	0,72	12	0,48	60
≥ 30	22,5	0,90	15	0,60	75

Die Injektionsstelle sollte nahe der Drüsenmitte liegen.

Die Behandlungsintervalle sollten nach dem tatsächlichen klinischen Bedarf jedes Patienten festgelegt werden. Wiederholungsinjektionen häufiger als alle 16 Wochen werden nicht empfohlen.

Alle Indikationen
Falls nach durchgeführter Erstapplikation nach einem Monat kein therapeutischer Effekt eintritt, 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-Toxin 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.) Lokalisierung der involvierten Muskeln mit Verfahren wie zum Beispiel einer elektromyographischen Ableitung,
  3.) Einhaltung des Mindestintervalls zwischen der Initial- und der Wiederholungsbehandlung.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von XEOMIN ist bei Indikationen, außer denen in Abschnitt 4.1 für Kinder und Jugendliche beschriebenen, nicht erwiesen. Es können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden für Indikationen, außer für chronische Sialorrhö bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 12 kg.
Die derzeit vorliegenden pädiatrischen klinischen Daten zu XEOMIN werden in Abschnitt 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

Alle Indikationen
Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung: siehe Abschnitt 6.6. Nach der Rekonstitution darf XEOMIN nur zur Behandlung eines einzelnen Patienten bei nur einer Sitzung verwendet werden.

XEOMIN ist zur intramuskulären und intraglandulären Anwendung bestimmt.

Blepharospasmus und Spasmus hemifacialis
Die rekonstituierte Lösung von XEOMIN wird mit einer geeigneten sterilen Nadel intramuskulär injiziert (z. B. 27-30 G/0,30-0,40 mm Durchmesser/12,5 mm Länge). 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.

Bei unilateralem Blepharospasmus sollten die Injektionen auf das betroffene Auge beschränkt werden.

Patienten mit Spasmus hemifacialis sollten wie bei unilateralem Blepharospasmus behandelt werden.

Aus klinischen Studien mit XEOMIN liegen keine Erfahrungen mit Injektionen im unteren Gesichtsbereich vor. Muskeln der unteren Gesichtshälfte sollten aufgrund eines ausgeprägten Risikos lokaler Muskelschwäche, das nach Injektionen von Botulinum-Toxin in diesem Bereich bei Patienten mit Spasmus hemifacialis in der Literatur berichtet wurde, nicht injiziert werden.

Torticollis spasmodicus
Für die Injektion in oberflächliche Muskeln werden geeignete sterile Nadeln verwendet (z. B. 25-30 G/0,30-0,50 mm Durchmesser/37 mm Länge), für tiefer liegende Muskeln können beispielsweise Nadeln mit 22 G/0,70 mm Durchmesser/75 mm Länge 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 Verfahren wie zum Beispiel elektromyographischer Ableitung oder Ultraschall 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
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 Isolation der individuellen Muskeln auftreten, wird die Lokalisierung der involvierten Muskeln mit Verfahren wie zum Beispiel elektromyographischer Ableitung oder Ultraschall empfohlen. 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.

Chronische Sialorrhö (Erwachsene/Kinder/Jugendliche)
Nach Rekonstitution wird die XEOMIN-Lösung mit einer geeigneten sterilen Nadel (z. B. 27-30 G/0,30-0,40 mm Durchmesser/12,5 mm Länge) intraglandulär injiziert.
Bei Erwachsenen kann die Lokalisierung der Speicheldrüsen sowohl durch anatomische Orientierungspunkte als auch durch Ultraschall erfolgen. Die ultraschallgeführte Injektion sollte jedoch bevorzugt werden, da sie zu einem besseren therapeutischen Ergebnis führen könnte (siehe Abschnitt 5.1).

Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen sollte eine Ultraschallkontrolle verwendet werden. Vor der Injektion kann Kindern und Jugendlichen nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und je nach örtlicher klinischer Praxis eine Lokalanästhesie (z. B. lokale Betäubungscreme), eine Sedierung oder eine Anästhesie in Kombination mit einer Sedierung angeboten werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit
Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

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.

XEOMIN sollte mit Vorsicht angewendet werden:
- beim Vorhandensein von Gerinnungsstörungen aller Arten
- bei Patienten, die mit Antikoagulantien oder anderen Wirkstoffen mit antikoagulierender Wirkung behandelt werden.

Bei Folgeinjektionen mit Botulinum-Toxin 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 Injektionsstellen 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-Toxin Typ A hervorgerufen werden, welche zeitweise nahe gelegene 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 Botulinum-Toxins Typ A 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.

Bei mit therapeutischen Dosen behandelten Patienten kann eine übermäßige Muskelschwäche auftreten. Fälle von iatrogenem Botulismus wurden nach der Injektion von Botulinumtoxinprodukten berichtet. Patienten bzw. pflegende Personen sind darauf hinzuweisen, dass unverzüglich medizinische Hilfe anzufordern ist, wenn sie Anzeichen oder Symptome bemerken, die auf eine Ausbreitung der Botulinumtoxinwirkung hindeuten oder wenn Schluck-, Sprech- oder Atemstörungen auftreten (siehe Abschnitt 4.9).

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

Bereits bestehende neuromuskuläre Erkrankungen
Bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen kann ein erhöhtes Risiko für übermäßige Muskelschwäche bestehen, insbesondere bei intramuskulärer Behandlung. Das Arzneimittel darf 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.

Im Allgemeinen sollten Patienten mit einer Vorgeschichte von Aspiration und Dysphagie mit Vorsicht behandelt werden. Die Behandlung einer zervikalen Dystonie bei diesen Patienten sollte mit äußerster Vorsicht erfolgen.

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 Arzneimitteln mit Botulinum-Toxin Typ A berichtet. Wenn schwerwiegende (z. B. anaphylaktische Reaktionen) und/oder Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp auftreten, ist eine geeignete medizinische Therapie einzuleiten.

Antikörperbildung
Zu häufige Injektionen mit Botulinum-Toxin können das Risiko einer Antikörperbildung erhöhen, so dass es zu einem Therapieversagen kommen kann (siehe Abschnitt 4.2).
Das Potenzial zur Bildung von Antikörpern kann verringert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis mit längst möglichen Abständen zwischen den Injektionen gemäß klinischer Notwendigkeit verabreicht wird.

Kinder und Jugendliche
Spontanmeldungen über eine mögliche Ausbreitung des Toxins an vom Applikationsort entfernte Stellen wurden sehr selten mit anderen Botulinumtoxin Typ A-Präparaten bei Kindern und Jugendlichen mit Begleiterkrankungen, hauptsächlich mit infantiler Zerebralparese, berichtet. Im Allgemeinen lag die Dosierung, die in diesen Fällen verwendet wurde, über der für diese Präparate empfohlenen Dosierung.
Selten wurde bei Kindern mit schwerer Zerebralparese nach einer Behandlung mit Botulinum-Toxinpräparaten, inklusive nicht-zugelassener (off-label) Anwendung (z. B. im Nackenbereich), über Todesfälle berichtet, die bisweilen mit Aspirationspneumonien im Zusammenhang stehen. Das Risiko gilt bei Kindern und Jugendlichen mit einem schlechten Gesundheitszustand aufgrund von Vorerkrankungen oder bei Patienten mit ausgeprägten neurologischen Defiziten, Dysphagie oder einer Vorgeschichte einer kürzlich erlittenen Aspirationspneumonie bzw. Lungenerkrankung als besonders hoch.

Indikations-spezifische Warnhinweise

Blepharospasmus und Spasmus hemifacialis
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-Toxin 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-Toxin 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
XEOMIN sollte vorsichtig injiziert werden, wenn sich die Injektionsstelle nahe an empfindlichen Strukturen wie der Arteria carotis, den Lungenapices oder der ösophagealen Muskulatur befindet.

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

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass Injektionen von XEOMIN zur Behandlung des Torticollis spasmodicus leichte 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 auch 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
XEOMIN sollte vorsichtig injiziert werden, wenn sich die Injektionsstelle nahe an empfindlichen Strukturen wie der Arteria carotis, den Lungenapices oder der ösophagealen Muskulatur befindet.

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

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 Muskelkontraktur zu verbessern.

Neu auftretende oder wiederholt auftretende epileptische Anfälle wurden berichtet, besonders bei Patienten, die für das Auftreten dieser Ereignisse prädisponiert sind. Der genaue Zusammenhang dieser Ereignisse mit Botulinum-Toxininjektionen ist nicht bekannt.

Chronische Sialorrhö (Erwachsene/Kinder/Jugendliche)
In Fällen von arzneimittelinduzierter Sialorrhö (z. B. durch Aripiprazol, Clozapin, Pyridostigmin) sollte zunächst erwogen werden, die auslösenden Arzneimittel auszutauschen, ihre Dosis zu reduzieren, oder das Arzneimittel sogar abzusetzen, bevor XEOMIN zur Behandlung der Sialorrhö angewendet wird.
Die Wirksamkeit und Sicherheit von XEOMIN zur Behandlung von Patienten mit arzneimittelinduzierter Sialorrhö wurde nicht untersucht.

Bei Auftreten von Mundtrockenheit im Zusammenhang mit der XEOMIN-Behandlung sollte eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden.

Zu Behandlungsbeginn wird ein Zahnarztbesuch empfohlen. Der Zahnarzt sollte über die Behandlung der Sialorrhö mit XEOMIN informiert werden, um über geeignete Maßnahmen zur Kariesprophylaxe zu entscheiden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Theoretisch kann die Wirkung von Botulinum-Toxin 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.

Eine Bestrahlung von Kopf und Nacken, einschließlich der Speicheldrüsen und/oder die gleichzeitige Anwendung von Anticholinergika (z. B. Atropin, Glycopyrronium, Scopolamin) kann zudem die Wirkung des Neurotoxins verstärken. Eine Behandlung der Sialorrhö mit XEOMIN während einer Bestrahlung wird nicht empfohlen.

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-Toxin 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-Toxin Typ A in die Muttermilch übergeht. Daher sollte XEOMIN in der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität
Daten aus klinischen Studien mit Botulinum-Toxin Typ A liegen nicht vor. Bei 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 Führen von Fahrzeugen oder die Ausübung von 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, Übelkeit, Ohrensausen und Synkopen.

Nebenwirkungen der Substanzklasse Botulinum-Toxin Typ A
Lokale Muskelschwäche stellt eine erwartete pharmakologische Wirkung von Botulinum-Toxin Typ A dar.

Ausbreitung des Toxins
In sehr seltenen Fällen wurden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Ausbreitung des Toxins an vom Injektionsort entfernten Stellen berichtet, bei denen die Symptome der Wirkung von Botulinum-Toxin Typ A gleichen (übermäßige Muskelschwäche, Dysphagie sowie Aspirationspneumonie mit in Einzelfällen tödlichem Ausgang) (siehe Abschnitt 4.4).

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 Arzneimitteln mit dem Botulinum-Toxin Typ A-Komplex oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen berichtet, die dafür bekannt sind, ähnliche Reaktionen auszulösen.

Nebenwirkungen aus klinischer Erfahrung

Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit XEOMIN berichtet. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: Sehr häufig (≥ 1/10); Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); Sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Blepharospasmus

Systemorganklasse	**Nebenwirkung**	**Häufigkeit**
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Fazialisparese	Gelegentlich

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Augenerkrankungen	Ptosis des Augenlids	Sehr häufig
	Trockene Augen, verschwommenes Sehen, Sehstörungen	Häufig
	Diplopie, vermehrter Tränenfluss	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Häufig
	Dysphagie	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelschwäche	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle	Häufig
	Müdigkeit	Gelegentlich

Spasmus hemifacialis
Bei Spasmus hemifacialis sind ähnliche Nebenwirkungen zu erwarten wie bei Blepharospasmus.

Torticollis spasmodicus

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Präsynkope, Schwindel	Häufig
	Sprechstörung	Gelegentlich
Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dysphonie, Dyspnoe	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Dysphagie	Sehr häufig
	Mundtrockenheit, Übelkeit	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperhidrose	Häufig
	Hautausschlag	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Nackenschmerzen, Muskelschwäche, Myalgie, Muskelkrämpfe, Muskelsteifigkeit	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle, Asthenie	Häufig

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 ein Andauern von fünf Monaten berichtet.

Spastik der oberen Extremitäten

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Hypoästhesie	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Häufig
	Dysphagie, Übelkeit	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelschwäche, Schmerzen in den Extremitäten, Myalgie	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Gelegentlich
	Schmerzen an der Injektionsstelle	Nicht bekannt

Chronische Sialorrhö (Erwachsene)

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Parästhesien	Häufig

	Sprechstörung	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit, Dysphagie	Häufig
	Veränderter (verdickter) Speichel, Dysgeusie	Gelegentlich

Es wurden Fälle langanhaltender (> 110 Tage) starker Mundtrockenheit berichtet, die zu weiteren Komplikationen wie Gingivitis, Dysphagie und Karies führen kann.

Chronische Sialorrhö (Kinder/Jugendliche)

Systemorganklasse	**Nebenwirkung**	**Häufigkeit**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Dysphagie	Gelegentlich
	Veränderter (verdickter) Speichel, Mundtrockenheit, Schmerzen im Mund, Karies	Nicht bekannt

Erfahrungen nach Markteinführung

Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit unbekannter Häufigkeit bei der Anwendung von XEOMIN seit Markteintritt unabhängig von der Indikation berichtet:

Systemorganklasse	**Nebenwirkung**
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen wie Schwellungen, Ödeme (auch entfernt von der Injektionsstelle), Erytheme, Pruritus, Hautausschlag (lokal oder generalisiert) und Atemnot
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelatrophie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Grippeähnliche Symptome

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

Informationen zu Risiken im Zusammenhang mit einer lokalen und entfernten Ausbreitung der Toxinwirkung, siehe Abschnitt 4.4.

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

Maßnahmen bei Überdosierung
Im Falle einer Überdosierung oder einer Ausbreitung des Toxins 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-Toxin 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-Toxin Typ A an den cholinergen Nervenendigungen kann als ein vierstufiger, sequenzieller Prozess beschrieben werden, der folgende Schritte umfasst:

- Bindung: Die schwere Kette des Botulinum-Toxins 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 aminoterminale 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
Die therapeutische Äquivalenz von XEOMIN gegenüber dem Vergleichspräparat, welches den Botulinum-Toxin Typ A Komplex (OnaBotulinum-ToxinA, 900 kD) 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 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, multizentrischen Phase III-Studie mit insgesamt 109 Blepharospasmus-Patienten untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten mit benignem essentiellem Blepharospasmus mit einem Baseline-Wert von ≥ 2 im Jankovic Rating Scale (JRS) Severity Subscore, die zufriedenstellend und stabil auf eine Vorbehandlung mit dem Vergleichspräparat (OnaBotulinum-ToxinA) 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 dem Vergleichspräparat (OnaBotulinum-ToxinA). Die in dieser Studie maximal erlaubte Dosierung betrug 50 Einheiten pro Auge, die mittlere verabreichte XEOMIN-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 eines Patienten

mit dem letzten vorhandenen Wert vor dem fehlenden Wert des 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).

Eine weitere doppelblinde, Placebo-kontrollierte klinische Phase III-Studie mit offener Verlängerungsphase untersuchte die Wirksamkeit von XEOMIN bei insgesamt 61 Patienten mit der klinischen Diagnose eines benignen essentiellen Blepharospasmus und einem Baseline-Wert von ≥ 2 im Jankovic Rating Scale (JRS) Severity Subscore, die Botulinum-Toxin-naiv waren, d. h. mindestens 12 Monate vor der Verabreichung von XEOMIN keine Botulinum-Toxin-Behandlung bei Blepharospasmus erhalten hatten. In der Hauptstudienphase (6 bis 20 Wochen) erhielten die Patienten randomisiert einmalig XEOMIN in Dosen von 12,5 Einheiten pro Auge (n=22), 25 Einheiten pro Auge (n=19) bzw. Placebo (n=20). Patienten, die eine Folgeinjektion benötigten, konnten an der Verlängerungsphase teilnehmen und erhielten eine weitere Behandlung mit XEOMIN.
In der Hauptstudienphase betrug die mediane Dauer des Behandlungsintervalls in der Placebo-Gruppe 6 Wochen, in der mit 12,5 Einheiten pro Auge behandelten Gruppe 11 Wochen und in der mit 25 Einheiten pro Auge behandelten Gruppe 20 Wochen.
Der mittlere Unterschied nach der Kleinste-Quadrate-Schätzmethode der Kovarianzanalyse ANCOVA (95 % Konfidenzintervall) hinsichtlich der Veränderung des JRS Severity Subscores von Baseline zu Woche 6 betrug zwischen der Gruppe, die 25 Einheiten XEOMIN pro Auge erhielt, und der Placebogruppe -1,2 (-1,9, -0,6), und wurde als statistisch signifikant befunden. Dagegen betrug der Unterschied zu Placebo in der Gruppe, der 12,5 Einheiten XEOMIN gegeben wurden, -0,5 (-1,1, 0,2), was statistisch nicht signifikant war.
Während der Verlängerungsphase erhielten die Patienten eine Behandlung mit XEOMIN (n=39) in einer mittleren Dosis von ca. 25 Einheiten (Bereich: 15-30 Einheiten) pro Auge, und die mediane Dauer des Behandlungsintervalls betrug 19,9 Wochen.

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 Injektionsstellen und deren Anzahl wurden vom Prüfarzt festgelegt.
Das primäre Wirksamkeitskriterium war die Veränderung des Mittelwertes nach Kleinste-Quadrate-Schätzmethode 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 von Baseline zu Woche 4 nach Baseline war signifikant höher in beiden XEOMIN-Gruppen im Vergleich zur Placebo-Gruppe ($p<0,001$ bzgl. aller statistischer Modelle). Diese Unterschiede waren zudem klinisch relevant: z. B. -9,0 Punkte für den Vergleich 240 Einheiten gegenüber Placebo und -7,5 Punkte für den Vergleich 120 Einheiten gegenüber Placebo im vollen statistischen Kovarianzanalysemodell mit allen vordefinierten Einflussgrößen.
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). Basierend auf dem Patientenwunsch nach Wiederholungsbehandlung lag die mediane Dauer des Ansprechens auf eine Behandlung mit

XEOMIN in dieser Studie (sowohl in der doppelblinden als auch in der offenen Verlängerungsphase) bei 12 Wochen (Interquartilsabstände: 9 bis 15 Wochen). In den meisten Injektionszyklen (96,3 %) betrug die Zeit bis zur Wiederholungsbehandlung 6 bis 22 Wochen und in Einzelfällen bis zu 28 Wochen.

Spastik der oberen Extremitäten (Erwachsene)
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) 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 Wirksamkeitsparameters 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 mit XEOMIN behandelten Patienten (Responderrate: 68,5 %), eine 3,97-fach höhere Chance Therapieresponder zu sein, als Patienten unter Placebo (Responderrate: 37,3 %, 95 % Konfidenzintervall: 1,90 bis 8,30; $p<0,001$, ITT-Population).

Diese Fixdosis-Studie war in ihrem Design nicht dazu angelegt, 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 zwischen den Behandlungsgruppen 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. Basierend auf dem Patientenwunsch nach Wiederholungsbehandlung betrug die mediane Wirkdauer in dieser Zulassungsstudie, gefolgt von der offenen Verlängerungsphase, 14 Wochen (Interquartilsabstände: 13 bis 17 Wochen) und in den meisten Injektionszyklen (95,9 %) lag die Zeit für die Wiederholungsbehandlung zwischen 12 und 28 Wochen.

Vergleichbar war die Responderrate bei Männern und Frauen sowohl in der offenen Verlängerungsphase der Zulassungsstudie (eine flexible Dosierung war in dieser Studienphase 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.

Eine weitere doppelblinde, Placebo-kontrollierte klinische Phase III-Studie wurde mit 317 vorher unbehandelten Patienten mit Spastik der oberen Extremitäten durchgeführt, deren Schlaganfall mindestens 3 Monate zurück lag. In der Hauptphase der Studie wurde eine fixe Gesamtdosis von 400 Einheiten XEOMIN intramuskulär in das ausgewählte, primäre, spastische Zielmuster, welches aus den spastischen Mustern Ellbogenbeugung, Handgelenkbeugung, und gefaustete Hand ausgewählt wurde, und in weitere betroffene Muskelgruppen (n=210) injiziert. Die konfirmatorische Analyse der primären und co-primären Wirksamkeitsparameter, jeweils 4 Wochen nach Injektion, zeigte statistisch signifikante Verbesserungen in der Responder-Rate der Ashworth-Skala oder in den Veränderungen gegenüber Baseline im Ashworthpunktwert und dem Gesamteindruck der klinischen Veränderung (Prüfarzturteil).
296 behandelte Patienten beendeten die Hauptstudienphase und nahmen am ersten Injektionszyklus der offenen Verlängerungsphase (OLEX) teil. Während der Verlängerungsphase erhielten die Patienten bis zu drei Injektionen. In jedem Injektionszyklus erhielten die Patienten eine Gesamtdosis von 400 Einheiten XEOMIN, flexibel verteilt auf alle betroffenen Muskeln, gefolgt von einer 12-wöchigen Beobachtungsphase. Die Gesamtstudiendauer betrug 48 Wochen.

Die Behandlung der Schultermuskeln wurde in einer offenen Phase III-Studie untersucht, in die 155 Patienten mit einer behandlungsbedürftigen kombinierten Spastik der oberen und unteren Extremitäten eingeschlossen wurden. Das Studienprotokoll erlaubte die Applikation von bis zu 600 Einheiten XEOMIN in die oberen Gliedmaßen.

Die Studie zeigte einen positiven Zusammenhang der Anwendung einer höheren Dosis XEOMIN und der Verbesserung des Krankheitszustandes der Patienten, gemessen mittels Ashworth-Skala und anderen Wirksamkeitsparametern, ohne die Patientensicherheit oder die Verträglichkeit von XEOMIN zu beeinträchtigen.

Spastik der unteren und oberen Extremitäten bei Zerebralparese (Kinder/Jugendliche)
Auswertung untere Extremitäten
In einer doppelblinden, Parallelgruppen-, Dosis-Wirkungs-Studie der Phase III wurden 311 Kinder und Jugendliche (im Alter von 2 bis 17 Jahren) mit uni- oder bilateraler Spastik der unteren Extremitäten aufgrund von Zerebralparese eingeschlossen. Zur Behandlung der Spastik der unteren Extremitäten wurde XEOMIN in drei Behandlungsgruppen (4 Einheiten/kg Körpergewicht mit maximal 100 Einheiten, 12 Einheiten/kg Körpergewicht mit maximal 300 Einheiten oder 16 Einheiten/kg Körpergewicht mit maximal 400 Einheiten) zur Behandlung von zwei ausgewählten klinischen Zielmustern der unteren Extremitäten (Spitzfuß, gebeugtes Knie, adduzierter Oberschenkel) verabreicht.
In dieser Studie war die Niedrigdosis als Kontrollgruppe geplant. Beim Vergleich der Hochdosis und der Niedrigdosis wurden weder hinsichtlich des primären noch des co-primären Wirksamkeitsendpunktes statistisch signifikante Unterschiede gezeigt. Die mittlere Veränderung nach der Kleinste-Quadrate-Schätzmethode (Standardfehler SE, 95 % Konfidenzintervall KI) der Ashworth-Skala für die Plantarflexoren betrug 4 Wochen nach der Injektion gegenüber dem Ausgangswert -0,70 (0,061, 95 % KI: -0,82; -0,58) für die hohe Dosis und -0,66 (0,084, 95 % KI: -0,82; -0,50) für die niedrige Dosis mit einem p-Wert von 0,650. Die Verbesserung des Muskeltonus spiegelte sich nicht in einem Effekt auf die Funktion bzw. Investigator´s Global Impression of Change wider. Eine geeignete Dosierung von XEOMIN zur Behandlung der Spastik der unteren Extremitäten bei Kindern und Jugendlichen kann daher nicht festgelegt werden. Es wurden keine unerwarteten unerwünschten Ereignisse mit XEOMIN während der Doppelblindbehandlung und der offenen Langzeitbehandlung über vier Injektionszyklen beobachtet.

Auswertung obere Extremitäten
In einer zweiten doppelblinden, Parallelgruppen-, Dosis-Wirkungs-Studie der Phase III wurden insgesamt 350 Kinder und Jugendliche (im Alter von 2 bis 17 Jahren) mit alleiniger Spastik der oberen Extremitäten oder mit kombinierter Spastik der oberen und unteren Extremitäten aufgrund von Zerebralparese mit XEOMIN behandelt. Zur Behandlung der oberen Extremitäten (Ellbogenbeugung, Handgelenksbeugung, gefaustete Hand, Unterarmpronation, Daumen-in-Hand Stellung) oder der kombinierten Spastik der oberen und unteren Extremitäten (Spitzfuß, gebeugtes Knie, adduzierter Oberschenkel) wurde in der Hauptstudienphase mit einem Injektionszyklus XEOMIN in drei Behandlungsgruppen verabreicht: 2 bis 5 Einheiten/kg Körpergewicht mit maximal 50 bis 125 Einheiten, 6 bis 15 Einheiten/kg Körpergewicht mit maximal 150 bis 375 Einheiten und 8 bis 20 Einheiten/kg Körpergewicht mit maximal 200 bis 500 Einheiten. Die Patienten wurden mit der höchsten Behandlungsdosis in der offenen Verlängerungsphase der Studie mit drei Injektionszyklen weiterbehandelt.
Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Niedrigdosis- und der Hochdosisgruppe wurde 4 Wochen nach der Injektion hinsichtlich der Veränderung der Ashworth-Skala für die Ellenbogen- oder Handgelenksbeugung gegenüber dem Ausgangswert festgestellt (-0,22 [95 % Konfidenzintervall: -0,4; -0,04] p=0,017). Die Verbesserung des Muskeltonus spiegelte sich nicht in einem Effekt auf die Funktion bzw. den Investigator´s Global Impression of Change wider. Eine geeignete Dosierung von XEOMIN zur Behandlung der Spastik der oberen Extremitäten bei Kindern und Jugendlichen kann daher auf Basis dieser Studie nicht festgelegt werden.

Es wurden keine unerwarteten Sicherheitsbedenken bei der Behandlung der Spastik der oberen und unteren Extremitäten mit XEOMIN über bis zu 4 Behandlungszyklen berichtet (jeweils 14±2 Wochen).

Chronische Sialorrhö (Erwachsene)
Die zulassungsrelevante doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie schloss 184 Patienten ein, die mindestens drei Monate an Sialorrhö infolge von Parkinson, atypischem Parkinson,

Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Trauma litten. In der Hauptphase der Studie wurde eine fixe Gesamtdosis von XEOMIN (100 oder 75 Einheiten) oder Placebo intraglandulär in einem definierten Dosisverhältnis von 3:2 in die Speicheldrüsen Parotis und Submandibularis injiziert.

		uSFR (g/min)		**GICS (Punktwert)**	
Behandlung	**Zeitpunkt**	**Patienten-zahl**	**LS mean (SE)**	**Patienten-zahl**	**LS mean (SE)**
Placebo	Woche 4	36	-0,04 (0,033)	36	0,67 (0,186)
100 Einheiten	Woche 4	73	-0,13 (0,026)	74	1,25 (0,144)
100 Einheiten	Woche 8	73	-0,13 (0,026)	74	1,30 (0,148)
100 Einheiten	Woche 12	73	-0,12 (0,026)	74	1,21 (0,152)
100 Einheiten	Woche 16	73	-0,11 (0,027)	74	0,93 (0,152)

uSFR: unstimulierte Speichelflussrate
GICS: Global Impression of Change Scale (Gesamteinschätzung der Veränderungen im Patientenurteil)
LS: Mean difference to baseline (mittlere Veränderung zum Ausgangswert nach Kleinste-Quadrate-Schätzmethode)
SE: Standard Error (Standardfehler)

Zu Woche 4 wurde bei 73 % der mit 100 Einheiten XEOMIN behandelten Patienten eine Verbesserung um mindestens 1 Punkt im GICS (co-primärer Endpunkt) beobachtet, im Vergleich zu 44 % in der Placebogruppe. Die konfirmatorische Analyse der beiden co-primären Wirksamkeitsvariablen (uSFR und GICS in Woche 4 nach Injektion) zeigte statistisch signifikante Verbesserungen in der 100 Einheiten-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Placebo. Verbesserungen der Wirksamkeitsparameter in den Wochen 8 und 12 nach Injektion konnten gezeigt werden und wurden bis zum letzten Beobachtungspunkt in der Hauptphase der Studie in Woche 16 beibehalten. Die co-primären Wirksamkeitsvariablen in Woche 4 zeigten bessere Ergebnisse für die ultraschallgeführte Anwendung im Vergleich zur Injektion nach anatomischen Orientierungspunkten (uSFR p-Wert 0,019 vs. 0,099 und GICS 0,003 vs. 0,171).
173 behandelte Patienten beendeten die Hauptstudienphase und traten in die Verlängerungsphase ein. Die Verlängerungsphase bestand aus drei dosisblinden Behandlungszyklen (jeweils 100 oder 75 Einheiten der XEOMIN-Gesamtdosis mit gleichem Dosisverhältnis wie in der Hauptphase der Studie), gefolgt von einer 16-wöchigen Beobachtungsphase. 151 Patienten beendeten die Verlängerungsphase. Die Ergebnisse der Verlängerungsphase bestätigten die Ergebnisse der Hauptstudienphase mit einem anhaltenden Behandlungserfolg von 100 Einheiten XEOMIN.

Chronische Sialorrhö (Kinder/Jugendliche)
In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Studie der Phase III wurden insgesamt 255 Kinder und Jugendliche (im Alter von 2 bis 17 Jahren) mit einem Körpergewicht (KG) von mindestens 12 kg, die an chronischer Sialorrhö im Zusammenhang mit neurologischen Erkrankungen und/oder geistiger Behinderung litten, behandelt. Während der Hauptphase erhielten 220 Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren eine Behandlung mit XEOMIN entsprechend der Körpergewichtsklasse bis zu einer Dosis von 75 Einheiten, oder Placebo. Die Behandlung erfolgte ultraschallgeführt intraglandulär mit einem definierten Dosisverhältnis von 3:2 in die Parotis- bzw. Submandibularis-Drüsen.

		uSFR (g/min)		GICS (Punktwert)	
Behandlung	**Zeitpunkt**	**Patienten-zahl**	**LS mean (SE)**	**Patienten-zahl**	**LS mean (SE)**
Placebo	Woche 4	72	-0,07 (0,015)	72	0,63 (0,104)
XEOMIN entsprechend der Körpergewichts-klasse	Woche 4	148	-0,14 (0,012)	148	0,91 (0,075)
	Woche 8	146	-0,16 (0,012)	146	0,94 (0,068)
	Woche 12	147	-0,16 (0,013)	147	0,87 (0,073)
	Woche 16	145	-0,15 (0,013)	146	0,77 (0,070)

uSFR: unstimulierte Speichelflussrate
GICS: Global Impression of Change Scale (Gesamteinschätzung der Veränderungen im Patientenurteil)
KG: Körpergewicht
LS: Mean difference to baseline (mittlere Veränderung zum Ausgangswert nach Kleinste-Quadrate-Schätzmethode)
SE: Standard Error (Standardfehler)

Die konfirmatorische Analyse der co-primären Wirksamkeitsvariablen (uSFR und GICS in Woche 4 nach der Injektion) zeigte statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen in der XEOMIN-Gruppe im Vergleich zu Placebo. Für beide Wirksamkeitsparameter wurden bis zum Ende der Hauptphase in Woche 16 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.

Alle 35 Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren wurden entsprechend ihrer Körpergewichtsklasse mit XEOMIN behandelt, es wurde kein Placebo-Arm als Kontrolle verwendet, was eine ähnliche Verbesserung in den untersuchten Wirksamkeitsvariablen zeigte, wie in der XEOMIN-Behandlungsgruppe der 6 bis 17-Jährigen.
247 Patienten nahmen am anschließenden ersten Zyklus der offenen Verlängerungsphase teil. Die Verlängerungsphase bestand aus drei zusätzlichen Zyklen mit jeweils einer Behandlungssitzung und einer 16-wöchigen Beobachtungsphase. Alle Patienten erhielten XEOMIN nach dem gleichen vorgegebenen Dosierungsschema und dem gleichen Dosierungsverhältnis wie in der Hauptphase. Insgesamt 222 Patienten beendeten die Verlängerungsphase. Die Ergebnisse der offenen Verlängerungsphase bestätigten die Ergebnisse der Hauptphase und zeigten einen anhaltenden Behandlungsnutzen. Es wurden keine neuen oder unerwarteten Sicherheitsbedenken festgestellt.

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für XEOMIN eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien gewährt:
- in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von Dystonien
- bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter zwischen 0-24 Monaten in der Behandlung der Muskelspastik und der chronischen Sialorrhö.

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-Toxin Typ A nicht durchgeführt werden, da der Wirkstoff in äußerst geringen Dosen (Pikogramm pro Injektion) appliziert wird und schnell und irreversibel an die cholinergen Nervenendigungen bindet.

Natives Botulinum-Toxin Typ A 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 Arzneimitteln, die den Botulinum-Toxin 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.

Für Botulinum-Toxin Typ A wurde gezeigt, dass es nach intramuskulärer Injektion einem retrograden axonalen Transport unterliegt. Eine retrograde transsynaptische Passage des aktiven Botulinum-Toxins Typ A in das zentrale Nervensystem wurde bei therapeutisch relevanten Dosierungen dagegen nicht gefunden.

Rezeptor-gebundenes Botulinum-Toxin Typ A wird durch Endozytose in die Nervenendigung aufgenommen, bevor es sein Ziel (SNAP 25) erreicht, und wird anschließend intrazellulär abgebaut. Frei zirkulierende Botulinum-Toxin 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

Basierend auf den konventionellen Studien zur kardiovaskulären und intestinalen Sicherheitspharmakologie, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

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

In ähnlicher Weise wurde das Gewicht der injizierten submandibulären Speicheldrüse in allen Dosierungen reduziert. Eine Azinus-Atrophie der Speicheldrüse wurde in der höchsten Dosierung von 40 Einheiten/kg nach vier wiederholten Injektionen von XEOMIN in Abständen von 8 Wochen bei Ratten beobachtet.

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 der prä- und postnatalen 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 verringerten 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.

In einer toxikologischen Studie an juvenilen Ratten nach dem Absetzen vom Muttertier wurden bei der höchsten getesteten Dosis (30 Einheiten/kg/Gabe) eine Atrophie des Hodenkeimepithels und Hypospermie beobachtet, ohne dass die männliche Fertilität beeinträchtigt wurde. Nach Paarung männlicher und weiblicher Ratten im Alter von 14 Wochen war das Verpaarungsverhalten bei männlichen Hochdosis-Tieren möglicherweise aufgrund der Gliedmaßenschwäche oder des deutlich niedrigeren Körpergewichts verringert. Ohne eine Auswirkung auf die mittlere Anzahl von Gelbkörpern war der Präimplantationsverlust bei 10 Einheiten/kg/Gabe und darüber erhöht. Ob es sich bei diesem Befund um eine männlich oder weiblich vermittelte Wirkung handelte, konnte nicht abschließend geklärt 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
Saccharose

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

XEOMIN 50 Einheiten: 3 Jahre
XEOMIN 100 Einheiten: 4 Jahre

Rekonstituierte Injektionslösung
Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 2 °C 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

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).

XEOMIN 50 Einheiten: Packungen mit 1, 2 (2x1), 3 (3x1) oder 6 (6x1) Durchstechflaschen zu je 50 Einheiten.
Klinikpackung mit 6 (6x1) Durchstechflaschen.

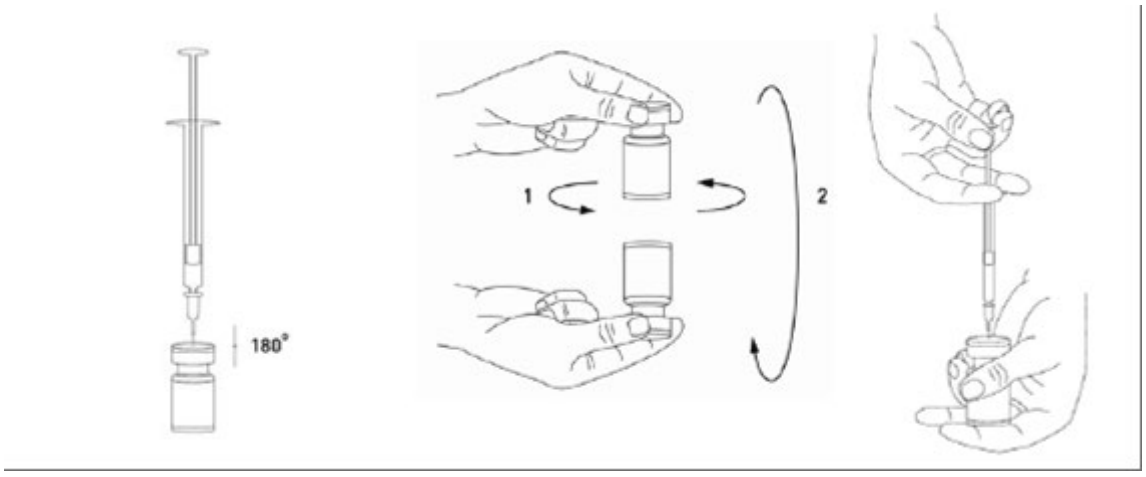
XEOMIN 100 Einheiten: Packungen mit 1, 2 (2x1), 3 (3x1), 4 (4x1) oder 6 (6x1) Durchstechflaschen zu je 100 Einheiten.
Klinikpackung mit 6 (6x1) Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rekonstitution
XEOMIN wird vor der Anwendung mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%iger) Injektionslösung rekonstituiert. Die Rekonstitution und die Verdünnung müssen 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 Natriumchloridlösung (siehe Verdünnungstabelle) wird mit einer Spritze aufgezogen. Es wird empfohlen eine 20-27 G Kurzschliffkanüle für die Rekonstitution zu verwenden. Nach dem vertikalen Einstechen der Nadel durch den Stopfen wird das Lösungsmittel vorsichtig in die Durchstechflasche injiziert, um Schaumbildung zu vermeiden. Die Durchstechflasche ist zu verwerfen, wenn in der Flasche kein Unterdruck vorhanden ist, der das Lösungsmittel aus der Spritze ansaugt. Die Spritze sollte von der Durchstechflasche entfernt und XEOMIN durch Schwenken und Drehen/Umdrehen der Flasche vorsichtig mit dem Lösungsmittel gemischt werden. Die Lösung sollte nicht zu stark geschüttelt werden.
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.



Die rekonstituierte XEOMIN-Lösung ist klar und farblos.

XEOMIN darf nicht verwendet werden, wenn die rekonstituierte Lösung eine Trübung zeigt oder Ausflockungen oder Partikel enthält.

Die korrekte Menge des Lösungsmittels muss sorgfältig ausgewählt werden, um eine versehentliche Überdosierung zu vermeiden. Wenn verschiedene Größen von XEOMIN Durchstechflaschen während einer Behandlungssitzung angewendet werden, muss darauf geachtet werden, die korrekte Menge an Lösungsmittel zur Auflösung einer bestimmten Anzahl von Einheiten pro 0,1 ml zu verwenden. Die zugegebene Menge Lösungsmittel ist für XEOMIN 50 Einheiten und XEOMIN 100 Einheiten unterschiedlich und jede Spritze ist entsprechend zu kennzeichnen.

Die folgende Tabelle gibt mögliche Konzentrationen für XEOMIN 50 Einheiten und XEOMIN 100 Einheiten an:

Erhaltene Dosis (in Einheiten pro 0,1 ml)		**Zugegebene Menge Lösungsmittel** (Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung)	
		Durchstechflasche mit 50 Einheiten	**Durchstechflasche mit 100 Einheiten**
20,0	Einheiten	0,25 ml	0,5 ml
10,0	Einheiten	0,5 ml	1,0 ml
8,0	Einheiten	0,625 ml	1,25 ml
5,0	Einheiten	1,0 ml	2,0 ml
4,0	Einheiten	1,25 ml	2,5 ml
2,5	Einheiten	2,0 ml	4,0 ml
2,0	Einheiten	2,5 ml	5,0 ml
1,25	Einheiten	4,0 ml	Nicht zutreffend

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: Ethanol 70 %, Isopropanol 50 %, Natriumdodecylsulfat 0,1 % (anionisches Detergens), verdünnte Natriumhydroxid-Lösung (0,1 N NaOH) oder verdünnte Natriumhypochlorit-Lösung (mindestens 0,1%ige 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 Botulinum-Toxin Typ A

- 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, sollte wie oben beschrieben vorgegangen werden: Glassplitter vorsichtig aufsammeln und das Arzneimittel aufwischen, dabei Schnittverletzungen der Haut vermeiden.
- Wenn das Arzneimittel in Kontakt mit der Haut gelangt, sollte das betroffene Areal mit reichlich Wasser abgespült werden.
- Wenn das Arzneimittel in Kontakt mit den Augen gelangt, sollten diese gründlich mit reichlich Wasser oder einer Augenspüllösung ausgespült werden.
- Wenn das Arzneimittel in Kontakt mit einer Wunde, Schnittverletzung oder nicht-intakter Haut gelangt, sollte die Haut gründlich mit reichlich Wasser gespült werden. Entsprechend der injizierten Dosis sind angemessene medizinische Maßnahmen zu 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 111353
60048 Frankfurt/Main
Tel.: 069/1503-1
Fax: 069/1503-200

8. ZULASSUNGSNUMMERN

XEOMIN 50 Einheiten: 95846.00.00
XEOMIN 100 Einheiten: 63662.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
XEOMIN 50 Einheiten: 01.02.2017
XEOMIN 100 Einheiten: 11.01.2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
XEOMIN 50 Einheiten: 12.10.2021
XEOMIN 100 Einheiten: 03.04.2014

10. STAND DER INFORMATION

12/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig