



# XEOMIN® 50/100/200 Einheiten

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

XEOMIN® 50 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
 XEOMIN® 100 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
 XEOMIN® 200 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### XEOMIN 50 Einheiten:

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

### XEOMIN 100 Einheiten:

Eine Durchstechflasche enthält 100 Einheiten Clostridium botulinum Neurotoxin Typ A (150 kD), frei von Komplexproteinen\*.

### XEOMIN 200 Einheiten:

Eine Durchstechflasche enthält 200 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 überwiegend rotatorischer Komponente (Torticollis spasmodicus) sowie Spastik der oberen Extremitäten 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 Typ A-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 Typ A angewendet werden.

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

#### Dosierung

##### Blepharospasmus

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. Behandlungsinter-

valle 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.

##### Torticollis spasmodicus

Bei der Behandlung des Torticollis spasmodicus muss die Dosierung von XEOMIN für jeden Patienten individuell gewählt werden, basierend auf der Stellung von Kopf und Hals des Patienten, der möglichen Schmerzlokalisierung, Muskelhypertrophie, dem Körpergewicht des Patienten sowie seiner Reaktion auf die Injektion.

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 Allge-

meinen 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 siehe Tabelle unten.

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.

##### 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

Empfohlene Dosierungen pro Muskel:

Klinisches Bild	Einheiten (Dosisbereich)	Anzahl der Injektionsstellen pro Muskel
<i>Muskel</i>		
<b>Handgelenkbeugung</b>		
<i>Flexor carpi radialis</i>	25–100	1–2
<i>Flexor carpi ulnaris</i>	20–100	1–2
<b>Gefaustete Hand</b>		
<i>Flexor digitorum superficialis</i>	25–100	2
<i>Flexor digitorum profundus</i>	25–100	2
<b>Ellbogenbeugung</b>		
<i>Brachioradialis</i>	25–100	1–3
<i>Biceps</i>	50–200	1–4
<i>Brachialis</i>	25–100	1–2
<b>Unterarmpronation</b>		
<i>Pronator quadratus</i>	10–50	1
<i>Pronator teres</i>	25–75	1–2
<b>Daumen-in-Hand Stellung</b>		
<i>Flexor pollicis longus</i>	10–50	1
<i>Adductor pollicis</i>	5–30	1
<i>Flexor pollicis brevis/Opponens pollicis</i>	5–30	1
<b>Innenrotierte/retrovertierte/adduzierte Schulter</b>		
<i>Deltoideus, pars clavicularis</i>	20–150	1–3
<i>Latissimus dorsi</i>	25–150	1–4
<i>Pectoralis major</i>	20–200	1–6
<i>Subscapularis</i>	15–100	1–4
<i>Teres major</i>	20–100	1–2



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.) 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 bei Kindern und Jugendlichen 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.

### Art der Anwendung

#### Alle Indikationen

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung und zur Entsorgung der Durchstechflaschen, siehe Abschnitt 6.6. Nach der Rekonstitution darf XEOMIN nur zur Behandlung eines einzelnen Patienten bei nur einer Sitzung verwendet werden.

Rekonstituiertes XEOMIN ist zur intramuskulären Anwendung bestimmt.

#### Blepharospasmus

Die rekonstituierte Lösung von XEOMIN wird mit einer geeigneten sterilen Nadel 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.

#### 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 vollstän-

dig, 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.

### 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

#### 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 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 Vorhandensein von Gerinnungsstörungen aller Arten
- bei Patienten, die mit Antikoagulantien oder anderen Wirkstoffen mit antikoagulierender Wirkung behandelt werden.

**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 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 Botulinumtoxins 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.

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

#### 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 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. 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 Arzneimitteln mit Botulinum Neurotoxin 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 Botulinumtoxin 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.

#### 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 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 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 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.

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 Botulinumtoxininjektionen ist nicht bekannt.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Arzneimitteln durchgeführt.

Theoretisch kann die Wirkung von Botulinum Neurotoxin durch Aminoglykosidantibiotika oder andere Arzneimittel, die auf die neuromuskuläre Reizeitung 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 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 Botulinumtoxin Typ A**

Lokale Muskelschwäche stellt eine erwartete pharmakologische Wirkung von Botulinumtoxin 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 Botulinumtoxin 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 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 Bewertung 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

Gelegentlich: 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, Muskelkrämpfe, 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

Folgende Nebenwirkungen wurden bei der Anwendung von XEOMIN beobachtet:

#### Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Hypoästhesie

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Mundtrockenheit  
Gelegentlich: Dysphagie, Übelkeit

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Muskelschwäche, Schmerzen in den Extremitäten, Myalgie

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Asthenie  
Nicht bekannt: Schmerzen an der Injektionsstelle

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 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

### 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, Atem- und 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 Wiederanbindung mit den motorischen Endplatten.

### Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Botulinum Neurotoxin Typ A an den cholinergen Nervenendigungen kann als ein vierstufiger, 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

Die therapeutische Äquivalenz von XEOMIN gegenüber dem Vergleichsprodukt Botox, welches den Botulinumtoxin Typ A Komplex (OnabotulinumtoxinA, 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 Sicher-



heitsprofil 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 essentiellen Blepharospasmus mit einem Baseline-Wert von  $\geq 2$  im Jankovic Rating Scale (JRS) Severity Subscore, die zufriedenstellend und stabil auf eine Vorbehandlung mit Botox (OnabotulinumtoxinA) ansprachen.

Die Patienten wurden im Verhältnis 2 : 1 randomisiert und erhielten XEOMIN ( $n = 75$ ) oder Placebo ( $n = 34$ ). Die Dosierung war vergleichbar ( $\pm 10\%$ ) mit den beiden vor Studieneinschluss erfolgten Injektionen mit Botox. 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  $\geq 20$  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 sta-

tistisches 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**

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 Unter-

suchungsphase 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 appliziert, darunter die Ellbogenbeugung, Handgelenkbeugung, gefaustete Hand oder andere betroffene Muskelgruppen ( $n = 210$ ). Die konfirmatorische Analyse der primären und co-primären Wirksamkeitsparameter, jeweils 4 Wochen nach Injektion, zeigte statistisch signifikante Verbesserungen in der Responder-Rate der Ashworthskala 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 Ashworthskala und anderen Wirksamkeitsparametern, ohne die Patientensicherheit oder die Verträglichkeit von XEOMIN zu beeinträchtigen.

### **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 zwischen 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 Nervenendigungen bindet.

Natives Botulinumtoxin 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 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.

Für Botulinum Neurotoxin Typ A wurde 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 bei therapeutisch relevanten Dosierungen 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

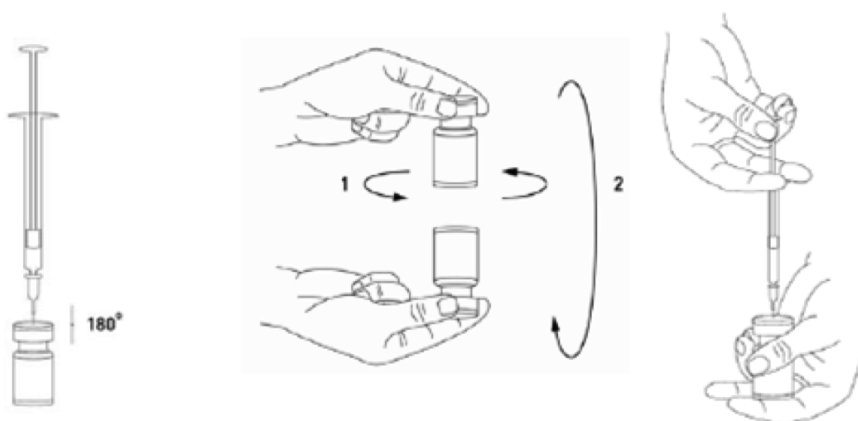
Aus den oben genannten Gründen wurden mit XEOMIN keine Pharmakokinetik-Studien am Menschen durchgeführt.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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 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 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 verringertem fötalen Körpergewicht in Ratten. Von einer kontinuierlichen systemischen Exposition der Muttertiere als Voraussetzung für die Induktion



teratogener Effekte während der (unbekannt) 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

XEOMIN 50 Einheiten: 3 Jahre  
XEOMIN 100 Einheiten: 4 Jahre  
XEOMIN 200 Einheiten: 3 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 [N1], 2, 3 oder 6 Durchstechflaschen.  
XEOMIN 100 und 200 Einheiten: Packungen mit 1 [N1], 2 [N2], 3, 4 oder 6 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 dem Gebrauch 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. Entfernen Sie die Spritze von der Durchstechflasche und mischen Sie XEOMIN vorsichtig mit dem Lösungsmittel durch Schwenken und Drehen/Umdrehen 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 und farblos.

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

Das korrekte Verdünnungsvolumen muss sorgfältig ausgewählt werden, um eine ver-



# XEOMIN® 50/100/200 Einheiten

sehentliche 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, XEOMIN 100 Einheiten und XEOMIN 200 Einheiten unterschiedlich und jede Spritze ist entsprechend zu kennzeichnen.

Die unten stehende Tabelle gibt mögliche Verdünnungen für XEOMIN 50 Einheiten, XEOMIN 100 Einheiten und XEOMIN 200 Einheiten an.

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 Botulinumtoxin 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, wie oben beschrieben vorgehen: Glassplitter vorsichtig auf sammeln 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, gründlich mit reichlich Wasser oder einer Augenspüllösung ausspülen.
- Wenn das Arzneimittel in Kontakt mit einer Wunde, Schnittverletzung oder nicht-intakter Haut gelangt, gründlich mit reichlich Wasser ausspülen 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  
D-60318 Frankfurt/Main  
Postfach 111353  
D-60048 Frankfurt/Main  
Tel.: 069/1503-1  
Fax: 069/1503-200

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

XEOMIN 50 Einheiten: 82912.00.00  
XEOMIN 100 Einheiten: 57093.00.00  
XEOMIN 200 Einheiten: 92833.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
XEOMIN 50 Einheiten: 19. August 2011  
XEOMIN 100 Einheiten: 31. Mai 2005  
XEOMIN 200 Einheiten: 04. Mai 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
XEOMIN 50 Einheiten: 28. Juni 2016  
XEOMIN 100 Einheiten: 28. Juni 2016

## 10. STAND DER INFORMATION

09/2017

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

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	Durchstechflasche mit 200 Einheiten
20,0	Einheiten	0,25 ml	0,5 ml	1,0 ml
10,0	Einheiten	0,5 ml	1,0 ml	2,0 ml
8,0	Einheiten	0,625 ml	1,25 ml	2,5 ml
5,0	Einheiten	1,0 ml	2,0 ml	4,0 ml
4,0	Einheiten	1,25 ml	2,5 ml	5,0 ml
2,5	Einheiten	2,0 ml	4,0 ml	Nicht zutreffend
2,0	Einheiten	2,5 ml	5,0 ml	Nicht zutreffend
1,25	Einheiten	4,0 ml	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt