

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM(EN), STERKTE(N) VAN HET (DE)
GENEESMIDDEL(LEN), TOEDIENINGSWEG(EN), AANVRAGER(S), HOUDER(S) VAN
DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Inhoud (Concentratie)</u>
Denemarken	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Duitsland		Xeomin	100 LD ₅₀ - eenheden	poeder voor oplossing voor injectie	voor intramusculair gebruik	
Duitsland	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Duitsland		Xeomin	100 LD ₅₀ - eenheden	poeder voor oplossing voor injectie	voor intramusculair gebruik	
Zweden	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Duitsland		Xeomin	100 LD ₅₀ - eenheden	poeder voor oplossing voor injectie	voor intramusculair gebruik	
Finland		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Duitsland	Xeomin	100 LD ₅₀ - eenheden	poeder voor oplossing voor injectie	voor intramusculair gebruik	
Frankrijk		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Duitsland	Xeomin	100 LD ₅₀ - eenheden	poeder voor oplossing voor injectie	voor intramusculair gebruik	
Italië		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Duitsland	Xeomin	100 LD ₅₀ - eenheden	poeder voor oplossing voor injectie	voor intramusculair gebruik	
Luxemburg		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Duitsland	Xeomin	100 LD ₅₀ - eenheden	poeder voor oplossing voor injectie	voor intramusculair gebruik	
Noorwegen		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main	Xeomin	100 LD ₅₀ - eenheden	poeder voor oplossing voor injectie	voor intramusculair gebruik	

Oostenrijk	Duitsland Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main	Xeomin	100 LD ₅₀ - eenheden	poeder voor oplossing voor injectie	voor intramusculair gebruik
Polen	Duitsland Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main	Xeomin	100 LD ₅₀ - eenheden	poeder voor oplossing voor injectie	voor intramusculair gebruik
Portugal	Duitsland Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main	Xeomin	100 LD ₅₀ - eenheden	poeder voor oplossing voor injectie	voor intramusculair gebruik
Spanje	Duitsland Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main	Xeomin	100 LD ₅₀ - eenheden	poeder voor oplossing voor injectie	voor intramusculair gebruik
Verenigd Koninkrijk	Duitsland Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main	Xeomin	100 LD ₅₀ - eenheden	poeder voor oplossing voor injectie	voor intramusculair gebruik

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTING(EN) VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE
BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EMEA**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEMENE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN XEOMIN <(zie bijlage I)>

- Kwaliteit

Wat de kwaliteit betreft, kan worden gesteld dat Xeomin zeer zuiver is en verschilt van de geneesmiddelenstof in Botox® en Dysport®; het is namelijk vrij van complexvormende eiwitten (hemagglutininen).

Over de kwalitatieve aspecten bestond geen discussie tijdens de wederzijdse-erkenningprocedure.

- Werkzaamheid

Het klinische ontwikkelingsprogramma bestond uit 5 studies die worden opgesomd in de volgende tabel:

Tabel 1: Overzicht klinische studies

Studie landen	Fase, populatie en opzet	Studiegenesmiddel	Primair eindpunt
VOLTOOIDE STUDIES			
BTC-9901 Duitsland	Fase 1 14 gezonde, mannelijke vrijwilligers Open-label, vergelijking binnen behandeling	4 E Xeomin en Botox Intramusculair	Wijziging in maximale amplitude van CMAP
MRZ-0113 Duitsland	Fase 1b 32 gezonde mannelijke vrijwilligers Dubbelblind, vergelijking binnen behandeling, onderzoek dosis-responsprofiel, systemische verspreiding en duur van effect	2, 4, 16 of 32 E Xeomin en Botox intramusculair	Reductie van CMAP in week 4 Follow-up gedurende 52 weken
BTC-9801 Duitsland	Fase 2 doseringsstudie 53 patiënten met roterende cervicale dystonie Open-label, gerandomiseerd, met actieve comparator	Xeomin: 10/20 E, 20/40 E, 30/60 E Botox 30/60 E Intramusculair	Wijziging in maximale amplitude van CMAP na 2 weken
MRZ-0013 Europa en Israël	Fase 3 466 patiënten met cervicale dystonie Dubbelblind, gerandomiseerd, actief-gecontroleerd (Botox), parallelle studie	70-300 E Xeomin of Botox Intramusculair	Wijziging in TWSTRS - ernstscore na 4 weken
MRZ-0003 Europa en Israël	Fase 3 304 patiënten met blefarospasme Dubbelblind, gerandomiseerd, actief-gecontroleerd (Botox), parallelle studie	Tot 70 E Xeomin of Botox intramusculair	Wijziging in JRS totaalscore na 3 weken

TWSTRS: Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale

JRS: Jankovic Rating Scale

EDS: Extensor digitorum brevis

CMAP: Compound muscle action potential

E: Eenheden

Het ingediende programma voor klinische studies bestond uit:

- twee fase I studies MRZ/BTC-9901 en MRZ/BTC-0113, waarvan de laatste werd uitgevoerd nadat de fase III studies voltooid waren;
- één fase II studie (MRZ/BTC-9801);
- twee fase III studies (één studie per indicatie, respectievelijk spastische torticollis (MRZ/BTC-0013) en blefarospasme (MRZ/BTC-0003)).

Daarnaast lopen er momenteel nog drie klinische studies met Xeomin:

- In de studie bij spasticiteit van de bovenste ledematen (MRZ 0410) startten 144 patiënten de tweede injectiekuur waarin doses tot 400 E Xeomin worden toegediend.
- In de studie bij cervicale dystonie (MRZ 0408), waarin doses tot 240 E Xeomin worden toegediend, startten 31 patiënten de tweede injectiekuur.
- In de studie bij blefarospasme (MRZ 0433) is één patiënt met de tweede injectiekuur begonnen.

Dosering

De aanvrager diende drie niet-klinische, twee fase I, één fase II en één fase III studie(s) in om aan te tonen dat voor Xeomin een veilige dosering werd vastgesteld.

- Niet-klinische gegevens

In niet-klinische studies werd het farmacologische effect (met andere woorden de graad van verlamming, het effect op de motiliteit, het effect op verlamming in de tijd, de duur) van Xeomin vergeleken met dat van Botox:

- De verlamming van Xeomin en Botox werd beoordeeld in de regionale paralysetest bij muizen, na 3 achtereenvolgende intramusculaire injecties met een interval van 6 en 13 weken tot een dosis van maximum 0,64 LDE/dier (letale dosiseenheid) voor Xeomin en Botox (ong. 32 LDE/kg).
- De invloed van Xeomin en Botox op de motiliteit (statische en actieve bewegingen) werd beoordeeld in een acute intraveneuze toxiciteitsstudie bij muizen met doses tot 68 LDE/kg.
- De werkzaamheid op het vlak van verlamming van Xeomin en Botox werd geanalyseerd aan de hand van elektromyografie (EMG) *in vivo* bij mannelijke apen na een eenmalige intramusculaire injectie van 16 LDE/kg in de linkse gluteus medius.

De niet-klinische gegevens toonden duidelijk aan dat één eenheid Xeomin even krachtig is als één eenheid Botox. Bij de twee diersoorten werd een duidelijke dosisrespons aangetoond. Op basis van de resultaten zou men kunnen concluderen dat het farmacologische effect van Xeomin en Botox bij dieren vrijwel gelijk is.

- Klinische gegevens

Uit beide fase I studies bleek dat gelijke doses Xeomin even werkzaam zijn als Botox. Dit bleek uit EMG-metingen. Duidelijk werd aangetoond dat de verlammingseffecten van Xeomin en Botox toenamen naarmate de dosis steeg. Vergelijkbare trends werden vastgesteld in een fase II studie.

In een fase II doseringsonderzoek werd de werkzaamheid van Xeomin in drie doses (10, 20 en 30 E) bij patiënten met roterende cervicale dystonie vergeleken met de optimale dosis Botox (30 E).

De belangrijkste werkzaamheidsvariabele was de daling vanaf baseline van het meest relevante (m.a.w. hoogste amplitude) oppervlakte-elektromyografieniveau (EMG) in de dystone musculus sternocleidomastoideus gedurende maximale vrijwillige activering 14 dagen na de injectie. De studie leverde geen gegevens op over de optimale therapeutische dosis van Xeomin in de behandeling van spastische torticollis, aangezien er geen statistisch significante verschillen (globaal of paarsgewijs) werden vastgesteld. Dat Xeomin en Botox in EMG-metingen even werkzaam zijn, kon wel worden aangetoond. De gemiddelde wijziging van het niveau van de oppervlakte-EMG in de musculus sternocleidomastoideus – die kan worden beschouwd als een objectieve parameter - vertoonde echter een duidelijke dosistrend van Xeomin.

Als we kijken naar de gegevens uit de niet-klinische studies, de vroege fase I studie en de conclusies ervan en de fase II studie – hoewel hier slechts beperkte conclusies uit konden worden getrokken – zien we dat de dosering van Xeomin in beide fase II studies gebaseerd was op de geaccepteerde dosis van Botox. Deze aanpak wordt als aanvaardbaar beschouwd. Tijdens een wetenschappelijke adviesprocedure in 2000 eiste noch adviseerde het EMEA verder fase II studies uit te voeren voordat de fase III studies voltooid waren.

De aanvrager legde gegevens in verband met de werkzaamheid van het middel uit een fase III studie bij spastische torticollis voor. Uit deze studie bleek dat Xeomin (70-300 E) niet inferieur was aan Botox (70-300 E). Hetzelfde verband tussen dosis en werkzaamheid werd aangetoond voor Xeomin en Botox na één injectie in een fase III studie bij patiënten met spastische torticollis.

Alles samen leverden de gegevens uit het niet-klinische en klinische ontwikkelingsprogramma, dat werd opgesteld met de steun van Wetenschappelijk Advies, voldoende bewijsmateriaal dat een 1:1-dosisverhouding tussen Xeomin en Botox op het vlak van werkzaamheid en veiligheid kan worden geconcludeerd. De dosering die werd vastgesteld voor Botox werd adequaat gemotiveerd. In deze context zou een verder uitgebreid doseringsprogramma niet gerechtvaardigd geweest zijn vanuit ethisch standpunt.

- Veiligheidsgegevens

Het aantal ‘adverse events’ (AE’s of ongewenste voorvallen) in de fase II studie en in de fase III studie bij dystonie worden weergegeven in de volgende tabel:

Tabel 2: Overzicht van de AE’s in Fase II studie (BTC 9801 en Fase III studie bij cervicale dystonie (MRZ 0013))

	Fase II studie bij cervicale dystonie (ITT) (BTC-9801)					Fase III studie bij cervicale dystonie (ITT) (MRZ-0013)	
	Xeomin 10/20 E	Xeomin 20/40 E	Xeomin 30/60 E	Botox 30/60 E	Xeomin totaal	Botox	Xeomin
Totaal aantal proefpersonen	14	13	14	12	41	232	231
Proefpersonen met AE’s	5	5	2	6	12	57	65
	(35,7%)	(38,5%)	(14,3%)	(50,0)	(29,3)	(24,6)	(28,1)

Als gevolg van het zeer lage aantal in elke groep werden de resultaten van deze fase II studie niet nuttig geacht vanuit het standpunt van de veiligheid. Merk op dat sommige AE’s alleen gemeld werden bij patiënten die Xeomin kregen toegediend, zoals dysfagie (gemeld bij één patiënt in elk van de Xeomin-groepen tegenover geen enkele patiënt in de Botox-groep). Daarnaast werden twee AE’s beoordeeld als niet-gerelateerd aan het studiegeneesmiddel, tegenover geen in de Botox-groep. De twee gerelateerde AE’s werden gerapporteerd bij dezelfde patiënt die 30/60 E Xeomin kreeg toegediend (pijn op de plaats van de injectie en dysfagie).

Het feit dat de fase II studies uitgevoerd werden bij patiënten die tevoren met Botox behandeld waren, wordt adequaat beschreven in de SPC (Samenvatting van de productkenmerken). Die vermeldt nu dat ‘er beperkte ervaring is met de behandeling van patiënten die nog niet eerder behandeld werden’.

Gebrek aan gegevens over herhaalde toediening en de noodzaak van gegevens over immunogeniciteit

- Niet-klinische gegevens

Er werden twee niet-klinische studies uitgevoerd, LPT10929 en LPT12444, met herhaalde toediening van hoge doses Xeomin (25 LDE/dier in LPT10929 en 16-40LDE/dier in LPT12444) met zeer korte intervallen tussen de verschillende injecties bij konijnen:

- In LPT10929 werden in studieweek 12, twee weken na de laatste toediening, Botulinum neurotoxine type A-neutraliserende antilichamen gevonden bij 4 van de 8 overlevende konijnen die behandeld werden met Botox. Dit was bij geen enkel van de 10 overlevende konijnen behandeld met Xeomin het geval.

- In LPT12444 bleek in week 36, drie weken na de laatste injectie, uit de ELISA-test (die de aanwezigheid van antilichamen tegen Botulinum neurotoxine type A aantoonde) dat zeven van de 20 konijnen behandeld met Botox een positieve reactie vertoonden. Vier van deze konijnen vertoonden BoNT/A-neutraliserende activiteit in de 'hemidiaphragm assay' (HDA, een test die uitwijst of de antilichamen neutraliserend dan wel niet-neutraliserend zijn). Eén dier behandeld met Xeomin testte echter positief op de ELISA-test; in de HDA werd echter geen neutraliserende activiteit vastgesteld.

In de niet-klinische studie was Xeomin niet meer of minder immunogeen dan Botox, zelfs in doseringen die de aanbevolen dosis voor mensen duidelijk overschreden.

- Klinische gegevens

Botox en Xeomin zijn verschillende geneesmiddelen op het vlak van de concentratie van clostridium-eiwitten, hoewel beide hetzelfde 150 kDa neurotoxine bevatten, wat de eigenlijke werkzame stof is. Botox heeft een eiwitconcentratie van 5 ng/100 E; dit is het 150 kDa neurotoxine en niet-werkzame complexvormende eiwitten, en wordt na toediening snel ontbonden in het neurotoxine en de complexvormende eiwitten. Xeomin heeft een eiwitinhoud van slechts 0,6 ng/100E aangezien het alleen bestaat uit het 150 kDa neurotoxine en geen complexvormende eiwitten bevat. Daarom is het onwaarschijnlijk dat de injectie van Xeomin aanleiding zou geven tot het vaker optreden van een secundair therapiefalen dan Botox.

Xeomin werd ontwikkeld met als doel het risico op de vorming van neutraliserende antilichamen – die aanleiding kunnen geven tot secundair therapiefalen – te verminderen. Er werden publicaties van klinische studies vermeld (Jankovic et al, 2003¹, 2006², Barnes et al, 2005³) ter ondersteuning van de hypothese dat de hoeveelheid antilichamen verband houdt met de hoeveelheid clostridium-eiwitlading en dus dat er een lager risico zou kunnen zijn voor patiënten behandeld met Xeomin op het ontwikkelen van een secundaire non-respons.

In 2003 vergeleek Jankovic 130 patiënten die voor cervicale dystonie werden behandeld met origineel Botox (25ng proteïnen/100 E vóór 1998). 42 van deze patiënten werden uitsluitend blootgesteld aan het oorspronkelijke Botox; 119 werden behandeld met de huidige vorm van Botox (5ng proteïnen/100E sinds 1998). Bij 4 van de 42 (9,5%) patiënten die alleen behandeld werden met origineel Botox en bij geen enkele van de patiënten die uitsluitend werden behandeld met de huidige vorm van Botox werden blokkerende antilichamen ontdekt, ondanks de hogere gemiddelde dosis van Botox in zijn huidige vorm per bezoek dan het oorspronkelijke Botox. Deze resultaten moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd omdat niet alle patiënten systematisch getest werden op Botulinum-toxine-antilichamen.

De immunologische reacties op Xeomin werden specifiek onderzocht in de fase III studie MRZ-0013 bij patiënten met cervicale dystonie. De gegevens van wijzigingen in de TWSTRS-ernstscore bij patiënten in de HDA-positieve groep tussen het controlebezoek (3 weken na een injectie) en het laatste bezoek (12 weken na een injectie) werden ingediend. Deze gegevens waren ingedeeld in 3

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

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

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

subgroepen: HDA-negatieve patiënten, patiënten met positieve antilichamen < 5 mE/ml en patiënten met positieve antilichamen > 5 mE/ml.

Van de Xeomin-patiënten met een negatief HDA-resultaat bij baseline – wat er op wijst dat er geen neutraliserende antilichamen aanwezig zijn – hadden 2 personen een positief resultaat (<5 mE/ml) bij het laatste bezoek. Van de Botox-patiënten hadden 4 personen met een negatief resultaat bij baseline een positief resultaat bij het laatste bezoek (<5 mE/ml bij 3 patiënten, >5 mE/ml bij 1 patiënt). Daarnaast steeg de HDA-titer van <5 mE/ml tot >5 mE/ml bij 2 patiënten in elke behandelingsgroep. In beide behandelingsgroepen hadden 4 patiënten met een positief HDA-resultaat bij baseline, een negatief resultaat bij het laatste bezoek.

In de fase III studie MRZ-0003 bij patiënten met blefarospasme had geen enkele patiënt van beide behandelingsgroepen een HDA-antilichaamtiter hoger dan 1 mU/l bij baseline of bij het laatste bezoek.

De informatieve waarde van de fase III studies in verband met immunogeniciteit is beperkt, aangezien de patiënten eerder al behandeld werden met Botox en Xeomin slechts eenmaal werd toegediend. Daarom kunnen er geen betrouwbare conclusies getrokken worden uit de resultaten in verband met de immunogeniciteit van Xeomin in vergelijking met Botox. Er bestaan echter geen aanwijzingen dat Xeomin een hoger antigeen potentieel zou hebben dan Botox.

Momenteel lopen er drie klinische studies met Xeomin (die elk een placebogecontroleerde hoofdperiode met één injectie hebben en daaropvolgende uitbreidingsperiodes waarin alleen Xeomin wordt toegediend). In elk van deze studies zijn de gegevens nog geblindeerd. Maar tot op heden werd er geen secundair therapiefalen als gevolg van de ontwikkeling van antilichamen gemeld.

In de studie bij spasticiteit van de bovenste ledematen (MRZ 0410) startten 144 patiënten de tweede injectiekuur waarin doses tot 400 E Xeomin worden toegediend. In de 3^e injectiecyclus zitten 110 patiënten; in de 4^e 13. Bij baseline en regelmatig in de loop van de studie worden HDA-tests uitgevoerd. De resultaten die al beschikbaar zijn voor 107 patiënten na de 2^e injectiecyclus en voor 73 patiënten vier weken na de 3^e injectie, brachten geen neutraliserende antilichamen aan het licht.

In de studie bij cervicale dystonie (MRZ 0408), waarin doses tot 240 E Xeomin worden toegediend, kregen 63 patiënten de 2^e injectie, 27 de 3^e en 6 de 4^e injectie. Tot op heden bracht de FIA (Fluorescence Immuno Assay) screeningtest geen trend in de richting van ontwikkeling van antilichamen na een injectie met Xeomin aan het licht. De HDA-tests van de beschikbare stalen werden nog geanalyseerd, toen de respons van de aanvrager rondgestuurd werd. Ondertussen zijn de resultaten beschikbaar: één positief testresultaat bij baseline en vóór de 3^e injectie en twee positieve resultaten vier weken na de 1^e injectie en vóór de 2^e injectie. Maar aangezien een van de twee positieve resultaten vier weken na de 1^e injectie en vóór de 2^e injectie gevonden werd bij een patiënt die tevoren met Botox was behandeld, en aangezien de studie nog geblindeerd is, kunnen uit deze resultaten geen conclusies over de immunogeniciteit van Xeomin worden getrokken.

De aanvrager wordt gevraagd om de resultaten in te dienen van al de geplande HDA-tests van de studie bij spasticiteit van de bovenste ledematen (MRZ 0410) en de studie bij cervicale dystonie (MRZ 0408) zodra deze studies niet langer geblindeerd zijn.

In de studie bij blefarospasme (MRZ 0433) kregen 6 patiënten de 2^e injectie.

Tot op heden kan er dus geen geval van secundair therapiefalen worden afgeleid uit de nog lopende studies, waarin Xeomin (of placebo) herhaaldelijk gebruikt werd bij in totaal 213 patiënten, hoewel de doses Xeomin partieel zeer hoog zijn (wat doorgaans een risicofactor is voor de vorming van antilichamen).

De aanvrager heeft toegezegd een post-marketingstudie uit te zullen voeren, waarin de immunogeniciteit van Xeomin verder zal worden onderzocht na herhaalde toediening (tot 6 injectiesessies). De voorgestelde studie is een open, eenarmige studie waarin vermoedelijk 74 patiënten met cervicale dystonie (nog nooit behandeld en vooraf behandeld) zullen worden opgenomen.

Tot slot claimt de voorgestelde SPC voor Xeomin geen potentieel lager risico op de ontwikkeling van antilichamen met het product: “Het werd niet onderzocht of secundaire non-respons als gevolg van de ontwikkeling van antilichamen minder vaak voorkomt bij een behandeling met Xeomin dan bij een behandeling met conventionele preparaten die het Botulinum neurotoxine type A-complex bevatten. In geval van non-respons dient men alternatieve behandelingen te overwegen.”

Veiligheidsprofiel

- Globale vergelijking van ongewenste voorvallen in fase I - III studies

Er werden in totaal vijf klinische studies (BTC-9901, MRZ-0113, BTC-9801, MRZ-0013, MRZ-0003) afgewerkt om gegevens te verzamelen over de veiligheid en werkzaamheid van Xeomin. In totaal werden de veiligheidsgegevens van 908 deelnemers opgenomen in deze studies; 466 proefpersonen werden behandeld met Xeomin en 442 met Botox.

Van de 908 deelnemers vertoonden er 239 ongewenste voorvallen (AE's). Een vrijwel identiek percentage van de patiënten in beide behandelingsgroepen rapporteerde AE's (26,6% in de Xeomin-groep en 26,0% in de Botox-groep). De meest voorkomende AE's (die met een incidentie van $\geq 1\%$) waren dysfagie, ptosis, rug- en skeletpijn en spierzwakte. De meeste van deze ongewenste voorvallen werden als licht of matig beoordeeld. Het enige ernstige geval van dysfagie trad op in de Botox-groep.

De aanvrager heeft het totale aantal ongewenste voorvallen voorgelegd, zonder onderscheid tussen gerelateerde en niet-gerelateerde AE's. Het verschil in het totale aantal ongewenste voorvallen – gerelateerd of niet – tussen Xeomin en Botox was statistisch niet significant.

- Fase III studie bij cervicale dystonie (MRZ 0013)

In deze studie rapporteerden 65 van de 231 patiënten (28,1%) behandeld met Xeomin in totaal 110 ongewenste voorvallen. Voor Botox rapporteerden 57 van de 232 patiënten (24,6%) in totaal 90 AE's. De meeste AE's waren licht of matig-ernstig in beide groepen. Het meest frequent gerapporteerde AE was dysfagie (Xeomin 10,8%; Botox 8,2%; $p=0,29$). In de Botox-groep werd één geval met ernstige dysfagie gerapporteerd.

- Fase III studie bij blefarospasme

In deze studie rapporteerden 40 van de 148 patiënten (27,0%) behandeld met Xeomin in totaal 57 AE's. Voor Botox rapporteerden 45 van de 152 patiënten (29,6%) in totaal 62 AE's. Alle AE's waren mild of matig-ernstig behalve één geval van geneesmiddelgerelateerde ptosis in de Xeomin-groep en één geval van niet-gerelateerd myocardinfarct in de Botox-groep. Het meest frequent gerapporteerde AE was ptosis (Xeomin 6,1%; Botox 4,6%).

In klinische studies waren de **gerelateerde ongewenste voorvallen** echter kwantitatief frequenter in de Xeomin-groep dan in de Botox-groep.

	Fase III studie bij cervicale dystonie (MRZ 60201-0013)		Fase III studie bij blefarospasme (MRZ 60201-003)	
	XEOMIN (n=231)	BOTOX (n=231)	XEOMIN (n=148)	BOTOX (n=155)
Patiënten met gerelateerde ongewenste effecten	38 (16,5%)	27 (11,6%)	18 (12,1 %)	13 (8,38 %)
95 % CI van verschillen tussen de verhoudingen van gerelateerde ongewenste effecten (Xeomin versus Botox)	(-1,5% ; +11,3%)		(-3,2% ; +11%)	

De gerelateerde ongewenste effecten traden dus vaker op in de Xeomin-groep dan in de Botox-groep.

Het aantal “serious adverse events” (SAE’s of ernstige ongewenste voorvallen) in alle studies bedroeg 2,1% met Xeomin en 2,7% met Botox. Alle SAE’s werden beoordeeld als niet gerelateerd aan de behandeling.

Één overlijden (coloncarcinoom), beoordeeld als niet gerelateerd aan de studiemedicatie (Botox) werd gerapporteerd tijdens de fase II studie bij cervicale dystonie.

Drie patiënten staakten vroegtijdig hun deelname aan de studie als gevolg van ongewenste voorvallen die werden beschouwd als niet gerelateerd aan het studiegeneesmiddel.

Uit post-marketingervaring kwamen geen andere of nieuwe veiligheidsmeldingen naar voren voor Xeomin in vergelijking met andere Botulinum-toxine bevattende geneesmiddelen.

Aanbevelingen

De aanvrager heeft toegezegd een post-marketingstudie uit te zullen voeren, waarin de immunogeniciteit van Xeomin verder zal worden onderzocht na herhaalde toediening (tot 6 injectiesessies).

De aanvrager wordt verzocht de resultaten in te dienen van al de geplande hemidiaphragma-tests (Hemidiaphragma Assay –HDA) van de studie bij spasticiteit van de bovenste ledematen (MRZ 0410) en de studie bij cervicale dystonie (MRZ 0408) zodra deze studies niet langer geblindeerd zijn.

In het algemeen blijkt uit de veiligheidsgegevens dat de prevalentie van ongewenste voorvallen vrijwel identiek was in de Xeomin- en de Botox-groep (26,6% vs. 26%, respectievelijk).

De meest frequente en op zijn minst mogelijk gerelateerde AE was **dysfagie** (5,2% voor Xeomin vs. 3,4% voor Botox in het verzamelmonster en 10% voor Xeomin vs. 8,2% in de fase III studie bij cervicale dystonie, respectievelijk). Er werden geen statistische verschillen vastgesteld tussen beide behandelingsgroepen. Het enige ernstige geval van dysfagie trad op bij een patiënt die met Botox werd behandeld.

De tweede meest frequente (en op zijn minst mogelijk gerelateerde) AE **ptosis** werd gerapporteerd in een vergelijkbare graad (1,9% voor Xeomin vs. 1,8% voor Botox in het verzamelmonster en 6,1% voor Xeomin vs. 4,6% voor Botox in de fase III studie bij blefarospasme) en trad alleen op bij blefarospasmepatiënten. Geneesmiddelgerelateerde spierzwakte werd waargenomen bij 1,1% van alle

patiënten uit de Xeomin-groep versus 0,2% van alle Botox-patiënten. Uit de fase Ib studie MRZ-0113 kwam geen verschil naar voor in de verspreiding van beide preparaten in de aangrenzende spieren.

De incidentie van ernstige ongewenste voorvallen (SAE's) was laag in alle studies, met een vergelijkbare frequentie in beide behandelingsgroepen. Er werd geen enkele geneesmiddelgerelateerde SAE gerapporteerd; geen enkele patiënt trok zich uit de studie terug als gevolg van ongewenste voorvallen.

Naast de lijst van follow-upmaatregelen die werden besproken en gevraagd door de Coördinatiegroep wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedure (CMDh) vroeg het CHMP de volgende follow-upmaatregelen voor te leggen aan de nationale bevoegde autoriteiten en deze te laten beoordelen, waarbij de rapporterende lidstaat als coördinator optreedt:

- Een post-marketingstudie uitvoeren om de veiligheid en werkzaamheid van Xeomin na herhaalde toediening (tot 6 injectiesessies) te bevestigen.
- De resultaten voorleggen van een farmacodynamische studie waarin de 'spreiding' van neurotoxine gekwantificeerd wordt in vergelijking met twee andere Botox-preparaten.
- De resultaten in te dienen van al de geplande HDA-tests van de studie bij spasticiteit van de bovenste ledematen (MRZ 0410) en de studie bij cervicale dystonie (MRZ 0408) zodra deze studies niet langer geblindeerd zijn.
- Een risicobeheerplan indienen, in overeenstemming met de huidige richtlijn, inclusief:
 - Gedetailleerde strategieën voor de opleiding van artsen (o.a. aangepaste injectietechnieken, dosering en onderlinge inwisselbaarheid van geneesmiddelen) alsook programma's voor langdurige en verbeterde monitoring van spreidingsreacties bij klinisch gebruik en in klinische studies.
 - Informatie over gebruiksschema's en typen voorschrijvers/gebruikers van Xeomin om te bepalen of en in welk type klinieken off-label cosmetisch gebruik van het middel plaatsvindt, vooral in de EU.
 - Stappen die moeten worden ondernomen om te garanderen dat patiënten goed geïnformeerd worden over de veiligheidsaspecten van deze geneesmiddelen, bijv. adequate etikettering, bijsluiters en patiëntenbrochures. Meer specifiek moet deze informatie het advies geven om onmiddellijk medische hulp in te roepen wanneer bij inslikken van het middel spraak- of ademhalingsproblemen ontstaan.
 - Meer specifiek gevallen van toxinespreiding opnemen in hun controlelijst van gebeurtenissen die actief moeten worden gecontroleerd.
 - Evaluatie van de spreidingsreacties, vooral in het kader van toekomstige studies.
 - Zich engageren om de nationale bevoegde autoriteiten op de hoogte te brengen als er een significante wijziging in de rapporteringsgraad optreedt.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER

Overwegende dat

- de verwijzing betrekking had op het potentiële risico voor de volksgezondheid en de noodzaak van gegevens bij herhaalde toediening en gegevens over immunogeniciteit voor Xeomin;
- de dosering van Xeomin;
- het veiligheidsprofiel van Xeomin in de twee fase III klinische studies,

adviseert het CHMP op basis van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité,

toekenning van de vergunning voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters uiteengezet worden in bijlage III voor Xeomin.

BIJLAGE III

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, ETIKETTERING EN BIJSLUITER

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xeomin, 100 LD₅₀-eenheden, poeder voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 injectieflacon bevat 100 LD₅₀-eenheden* Clostridium botulineneurotoxine type A (150 kD), vrij van complexvormende eiwitten.

* Eén eenheid komt overeen met de gemiddelde letale dosis (LD₅₀) wanneer het opgeloste product intraperitoneaal en onder gecontroleerde omstandigheden bij muizen wordt geïnjecteerd.

Door de verschillen in de LD₅₀-test zijn deze eenheden specifiek voor Xeomin en niet uitwisselbaar met andere preparaten met botulinetoxine.

Hulpstof(fen):

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie

Wit poeder

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Xeomin is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van blefarospasme en van voornamelijk rotatoire dystonie van de halsspieren (torticollis spasmodica) bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosiseenheden die voor Xeomin worden aanbevolen zijn niet uitwisselbaar met die voor andere preparaten met botulinetoxine.

Xeomin mag alleen worden gebruikt door artsen met de juiste kwalificaties en angetoonde ervaring in het toepassen van botulinetoxine en het gebruik van de noodzakelijke apparatuur, zoals EMG (elektromyografie).

Gereconstitueerd Xeomin is bedoeld voor toediening per intramusculaire injectie.

De optimale dosering en het aantal injectieplaatsen in de behandelde spier moet per patiënt door de arts worden vastgesteld. Er moet een dosistitratie plaatsvinden.

Zie rubriek 6.6 voor instructies over reconstitutie/verduunning van de injectieflacons. Na reconstitutie mag Xeomin voor niet meer dan één injectiesessie en bij niet meer dan één patiënt worden gebruikt.

Een verhoging of verlaging van de dosis Xeomin is mogelijk door het toedienen van een kleiner of groter injectievolume. Hoe kleiner het injectievolume, des te kleiner de druksensatie en dus vindt er minder verspreiding van botulineneurotoxine type A in het geïnjecteerde weefsel plaats.

Bij het injecteren van kleine spiergroepen heeft dit nut voor het verminderen van het effect op nabijgelegen spieren.

Blefarospasme

Na reconstitutie wordt de Xeomin-oplossing met behulp van een hiervoor geschikte steriele naald geïnjecteerd (bijvoorbeeld 27-30 gauge/0,30-0,40 mm). Het is niet nodig dit onder elektromyografische controle te doen. Een injectievolume van ongeveer 0,05 tot 0,1 ml wordt aanbevolen.

Xeomin wordt in de mediale en laterale M. orbicularis oculi van het bovenste ooglid en in de laterale M. orbicularis oculi van het onderste ooglid geïnjecteerd. Eventueel kan in het gebied van de wenkbrauwen, in de laterale M. orbicularis en in de bovenste deel van het gezicht, nog op extra plaatsen worden geïnjecteerd indien de spasmen hier het gezichtsvermogen belemmeren.

De aanbevolen aanvangsdosis is injectie van 1,25-2,5 E (0,05-0,1 ml volume) op elke injectieplaats. De aanvangsdosis mag niet hoger zijn dan 25 E per oog. Bij de behandeling van blefarospasme mag de totale dosering niet hoger zijn dan elke 12 weken 100 E.

Om het ontstaan van ptosis te voorkomen, moeten injecties in de buurt van de M. levator palpebrae superioris worden vermeden. Diplopie kan ontstaan als gevolg van diffusie van botulineneurotoxine type A in de M. obliquus inferior. Door het vermijden van mediale injecties in het onderste ooglid neemt de kans op deze bijwerking af.

De aanvang van het effect wordt gemiddeld binnen vier dagen na de injectie waargenomen. Het effect van elke behandeling duurt gewoonlijk ongeveer 3-4 maanden, dit kan echter ook aanzienlijk langer of korter zijn. Zo nodig kan de behandeling worden herhaald.

Bij herhaalde behandelsessies mag de dosis worden verhoogd tot tweemaal de aanvangsdosis als de reactie op de eerste behandeling als onvoldoende werd ervaren-dit wordt gewoonlijk gedefinieerd als een effect dat niet langer dan twee maanden heeft aangehouden. Waarschijnlijk is er echter geen extra voordeel te bereiken door het injecteren van meer dan 5,0 E per injectieplaats. Gewoonlijk biedt behandeling in een hogere frequentie dan eens per drie maanden geen extra voordeel.

Torticollis spasmodica

Bij de behandeling van torticollis spasmodica moet de dosering Xeomin per patiënt worden aangepast op basis van de positie van hoofd en nek van de patiënt, de locatie van mogelijke pijn, spierhypertrofie, het lichaamsgewicht van de patiënt en de reactie op de injectie. Voor injecties in oppervlakkige spieren wordt een hiervoor geschikte steriele naald (bv. 25-30 gauge/0,30-0,50 mm) gebruikt, en voor injecties in de dieperliggende musculatuur bijvoorbeeld een 22 gauge/0,70 mm naald. Een injectievolume van ongeveer 0,1 tot 0,5 ml wordt aanbevolen.

Bij de behandeling van torticollis spasmodica wordt Xeomin gewoonlijk geïnjecteerd in de M. sternocleidomastoideus, M. levator scapulae, M. scalenus, M. splenius capitis en/of de M. trapezius. Deze lijst is niet volledig, omdat elke spier die verantwoordelijk is voor het reguleren van de positie van het hoofd hierbij betrokken kan zijn, waardoor ook behandeling van andere spieren noodzakelijk kan zijn. Als zich problemen voordoen bij het isoleren van individuele spieren moeten de injecties onder elektromyografische controle plaatsvinden. De spiermassa en de mate van hypertrofie of atrofie zijn factoren waarmee bij het selecteren van de juiste dosis rekening moet worden gehouden.

In de praktijk is de maximale totale dosis gewoonlijk niet hoger dan 200 E. Er kunnen doses tot maximaal 300 E worden toegediend. Per injectieplaats mogen niet meer dan 50 E worden toegediend.

Bij gebruik van meerdere injectieplaatsen kan Xeomin zorgen voor een meer uniforme dekking van de geïnnerveerde gebieden van de dystonische spier; dit is met name nuttig bij grote spieren. Het optimale aantal injectieplaatsen is afhankelijk van de grootte van de chemisch te dennerveren spier.

De M. sternocleidomastoideus mag niet bilateraal worden geïnjecteerd, omdat het risico van bijwerkingen (met name dysfagie) bij bilaterale injecties verhoogd is, wat ook het geval is indien in deze spier doses hoger dan 100 E worden toegediend.

De aanvang van het effect wordt gemiddeld binnen zeven dagen na de injectie waargenomen. Het effect van elke behandeling duurt gewoonlijk ongeveer 3-4 maanden, dit kan echter ook aanzienlijk langer of korter zijn. Tussen twee sessies moet minimaal een periode van 10 weken liggen.

Alle indicaties

Als binnen een maand na de eerste injectie geen effect van de behandeling optreedt, moeten de volgende maatregelen worden genomen:

- klinische verificatie van het effect van het neurotoxine op de geïnjecteerde spier: bv. een elektromyografische onderzoek in een gespecialiseerde instelling
- analyse van de reden voor het ontbreken van een reactie, bv. een slechte isolatie van de te injecteren spieren, een te lage dosis, een slechte injectietechniek, een vaste contractuur, een te zwakke antagonist, de mogelijke ontwikkeling van antistoffen
- herbeoordeling van de behandeling met botulineneurotoxine type A als adequate therapie
- als tijdens de eerste behandeling geen bijwerkingen zijn opgetreden, kan onder de volgende voorwaarden een extra behandelkuur worden verricht: 1) een dosisaanpassing aan de hand van de analyse van de meest recente reden waarom geen reactie is opgetreden, 2) EMG-controle, 3) het aanbevolen minimale interval tussen de eerste en de volgende behandeling wordt niet overschreden

De patiënt moet in gevallen van falen van de eerste injectie als een primaire non-responder worden beschouwd. Het is niet onderzocht of secundair ontbreken van een reactie als gevolg van de ontwikkeling van antistoffen minder frequent voorkomt bij behandeling met Xeomin dan bij behandeling met conventionele preparaten die botulinumtoxine type A complex bevatten. In gevallen van non-respons moeten andere therapieën worden overwogen.

Xeomin is bij kinderen niet onderzocht en wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik tot meer gegevens beschikbaar zijn.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel botulineneurotoxine type A of voor een van de hulpstoffen.

Gegeneraliseerde aandoeningen van spieractiviteit (bv. myasthenia gravis, syndroom van Eaton-Lambert).

Infectie op de voorgestelde injectieplaats.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er zijn bijwerkingen gemeld die zijn gerelateerd aan de verspreiding van botulinetoxine verder van de injectieplaats (zie rubriek 4.8), soms met dodelijke afloop, wat in sommige gevallen werd geassocieerd met dysfagie, pneumonie en/of aanzienlijk krachtverlies.

Patiënten die met therapeutische doses worden behandeld, kunnen een verergerde spierzwakte ervaren. Bij patiënten met onderliggende neurologische aandoeningen waaronder slikproblemen, is het risico van deze bijwerkingen verhoogd. Het botulinetoxineproduct mag bij deze patiënten uitsluitend worden gebruikt onder supervisie van een specialist en mag alleen worden gebruikt als wordt aangenomen dat de voordelen van de behandeling opwegen tegen het risico. Bij patiënten met dysfagie en aspiratie in de anamnese moet bij de behandeling uiterste voorzichtigheid worden betracht.

Aan patiënten en zorgverleners moet worden geadviseerd onmiddellijk medische hulp in te roepen als zich slikproblemen, spraakproblemen of luchtwegaandoeningen voordoen.

In zeldzame gevallen kan na injectie met botulineneurotoxine type A een anafylactische reactie optreden (zie rubriek 4.8). Voor het behandelen van anafylaxie moeten adrenaline en andere medische hulpmiddelen voorhanden zijn.

Voorafgaand aan toediening van Xeomin moet de arts bekend zijn met de anatomie van de patiënt en met eventuele veranderingen in die anatomie als gevolg van eerdere operatieve procedures. Extra voorzichtigheid is vereist bij injecteren op plaatsen die dicht bij gevoelige structuren liggen, zoals de a. carotis en de longtoppen.

Er is slechts beperkt ervaring opgedaan met patiënten die niet eerder werden behandeld en met behandeling op lange termijn.

Xeomin moet met de benodigde voorzichtigheid in acht worden genomen:

- als zich een bloedingstoornis voordoet
- bij patiënten die met antistollingstherapie worden behandeld
- bij patiënten die aan amyotrofische laterale sclerose lijden of aan andere ziekten die leiden tot perifere neuromusculaire disfunctie
- in te behandelen spieren met een duidelijke zwakte of atrofie.

De aanbevolen enkele dosis Xeomin mag niet worden overschreden en het interval tussen twee injecties mag niet worden ingekort.

De klinische effecten van botulineneurotoxine type A kunnen door herhaalde injecties toenemen of afnemen. De mogelijke redenen zijn verschillende reconstitutietechnieken, de gekozen injectie-interval, de geïnjecteerde spieren en marginaal variërende toxine-activiteit als gevolg van de gebruikte biologische testprocedure of secundaire non-respons.

Te frequente dosering van botulinetoxine kan resulteren in vorming van antilichamen, wat tot weerstand tegen de behandeling kan leiden (zie rubriek 4.2).

Patiënten die eerder akinetisch waren of een zittend leven leidden, moeten eraan worden herinnerd dat zij na de injectie met Xeomin geleidelijk aan hun activiteiten weer moeten gaan hervatten.

Xeomin bevat albumine, een derivaat van humaan bloed. Tot de standaardmaatregelen ter voorkoming van infecties die het gevolg zijn van het gebruik van geneesmiddelen die uit humaan bloed of plasma zijn bereid, behoort ook de zorgvuldige selectie van donoren, de screening van individuele donaties en gepoold plasma op specifieke markers voor infectie en de inclusie van effectieve productiestappen voor inactivatie/verwijdering van virussen. Ondanks het bovenstaande kan wanneer uit menselijk bloed of plasma bereide geneesmiddelen worden toegediend de mogelijkheid van overdracht van pathogenen niet geheel worden uitgesloten. Dit is ook van toepassing op onbekende of nieuwe virussen en andere pathogenen. Er zijn geen meldingen gedaan van virale transmissie met albumine dat via vastgestelde processen op basis van de specificaties van de Europese farmacopee is geproduceerd.

Blefarospasme

Vanwege het anticholinerge effect van botulineneurotoxine type A moet Xeomin bij patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van kamerhoekglaucoom met de benodigde voorzichtigheid in acht worden genomen.

Om ectropion te voorkomen moet het geven van een injectie in het gebied van het onderste ooglid worden vermeden, en is een actieve behandeling van elk epitheeldefect noodzakelijk. Hiervoor zijn mogelijk beschermende druppels, zalf, zachte verbandlenzen, of het sluiten van het oog met behulp van bijvoorbeeld een verband nodig.

Als na een injectie met Xeomin in de M. orbicularis minder wordt geknipperd, kan dit leiden tot blootstelling van de cornea, aanhoudende epitheeldefecten en zweervorming van de cornea, met name bij patiënten met craniale zenuwaandoeningen (aangezichtsenuw). Bij patiënten die eerder aan hun oog zijn geopereerd moet de gevoeligheid van de cornea zorgvuldig worden getest.

Ecchymose ontstaat makkelijk in de weke delen van het ooglid. Door onmiddellijke zachte druk uit te oefenen op de plaats van injectie kan dat risico worden beperkt.

Torticollis spasmodica

De patiënt moet worden geïnformeerd dat injecties met Xeomin voor de behandeling van torticollis spasmodica ernstige dysfagie kunnen veroorzaken met het risico van aspiratie en dyspneu. Medische interventie kan noodzakelijk zijn (bijvoorbeeld in de vorm van een maagsonde) (zie ook rubriek 4.8). Dysfagie kan tot maximaal twee tot drie weken na de injectie aanhouden, maar in één geval is een duur van maximaal vijf maanden gemeld. Het beperken van de dosis die in de M. sternocleidomastoideus wordt geïnjecteerd tot minder dan 100 E kan de kans op dysfagie verminderen. Patiënten met een smallere nekspiermassa, of patiënten bij wie bilaterale injecties in de M. sternocleidomastoideus noodzakelijk zijn, hebben een verhoogd risico. Het optreden van dysfagie kan worden toegeschreven aan de verspreiding van het farmacologische effect van Xeomin als gevolg van de verspreiding van het neurotoxine in de oesofageale musculatuur.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Theoretisch gezien kan het effect van botulineneurotoxine worden versterkt door antibiotica met aminoglycosiden of andere geneesmiddelen die de neuromusculaire transmissie verstoren, bijvoorbeeld tubocurarine-achtige spierontspanners.

Daarom vereist het gelijktijdig gebruik van Xeomin met aminoglycosiden of spectinomycine speciale zorg. Perifere spierontspanners moeten met de benodigde voorzichtigheid in acht worden genomen, waarbij indien noodzakelijk de aanvangsdosis van de spierontspanner wordt verminderd, of een middel met een middellange werkingsduur moet worden gekozen, zoals vecuronium of atracurium, in plaats van een middel met een langer aanhoudend effect.

4-Aminochinolines kunnen het effect van Xeomin verminderen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van botulineneurotoxine type A bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Daarom mag Xeomin niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk en tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen het risico.

Het is niet bekend of botulineneurotoxine type A in de moedermelk wordt uitgescheiden. Daarom kan het gebruik van Xeomin tijdens de lactatieperiode niet worden aanbevolen.

4.7 **Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Xeomin heeft een lichte tot matige invloed op de rijvaardigheid en het gebruik van machines.

Gezien de aard van de te behandelen aandoeningen kan het vermogen om een voertuig te besturen of een machine te bedienen zijn verminderd. Als gevolg van de latentie bij de aanvang van de symptomen is het mogelijk dat sommige van de therapeutische effecten en/of bijwerkingen van Xeomin ook het vermogen om een voertuig te besturen en machines te bedienen kan verstoren. Vandaar dat mensen die hier last van hebben deze taken moeten vermijden totdat ze weer over al hun vermogens beschikken.

4.8 **Bijwerkingen**

Door fout geplaatste injecties met botulineneurotoxine type A kunnen bijwerkingen optreden in de vorm van een tijdelijke verlamming van nabijgelegen spiergroepen. Bij grote doses kan ook verlamming optreden in spieren die verder van de injectieplaats afliggen. Gewoonlijk worden bijwerkingen binnen de eerste week na de behandeling waargenomen en zijn ze tijdelijk van aard. Ze kunnen zich beperken tot het gebied rondom de injectieplaats (bv. lokale pijn, gevoeligheid op de injectieplaats en bloeding op de injectieplaats).

Frequentie ingedeeld naar de verschillende indicaties

Op basis van de klinische ervaring wordt hieronder informatie gegeven over de frequentie van de bijwerkingen voor de afzonderlijke indicaties. De frequenties werden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Blefarospasme

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij gebruik van Xeomin:

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: paresthesie, hoofdpijn

Oogaandoeningen

Vaak: ptosis, droge ogen

Soms: conjunctivitis

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: droge mond

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: huiduitslag.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: spierzwakte

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Soms: letsel veroorzaakt door trauma

Daarnaast zijn de volgende bijwerkingen en bijbehorende frequenties bekend voor het vergelijkingsproduct dat conventioneel botulinetoxine type A complex bevat, dat in klinisch onderzoek met Xeomin wordt gebruikt. Het is mogelijk dat deze bijwerkingen ook bij gebruik van Xeomin kunnen optreden.

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: duizeligheid, verlamming in het gezicht

Oogaandoeningen

Vaak: oppervlakkige puntvormige keratitis, lagophthalmus, oogirritatie, fotofobie, traanafscheiding

Soms: keratitis, ectropion, diplopie, entropion, visusstoornis, wazig zien

Zelden: zwelling van het ooglid

Zeer zelden: kamerhoekglaucoom, corneale ulceratie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: dermatitis

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: spierzwakte in het gezicht

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: vermoeidheid

Torticollis spasmodica

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij gebruik van Xeomin:

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: hoofdpijn, tremor

Oogaandoeningen

Soms: oogpijn

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: dysfonie

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: dysfagie

Soms: diarree, een droge mond, braken, colitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: huiduitslag, erytheem, pruritus, toegenomen transpiratie

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: spierzwakte, rugpijn

Soms: skeletpijn, myalgie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: asthenie, ontsteking op de injectieplaats, gevoeligheid van de injectieplaats

Daarnaast zijn de volgende bijwerkingen en bijbehorende frequenties bekend voor het vergelijkingsproduct dat conventioneel botulinetoxine type A complex bevat, dat in klinisch onderzoek met Xeomin wordt gebruikt. Het is mogelijk dat deze bijwerkingen ook bij gebruik van Xeomin kunnen optreden.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: duizeligheid, een doof gevoel, slaperigheid

Oogaandoeningen

Soms: diplopie, ptosis

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: rinitis, bovenste luchtweginfectie
Soms: dyspneu, stemverandering

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid, droogheid van de mond

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: huidzweren

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: stijfheid, hypertonie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: pijn, lokale zwakte
Vaak: gegeneraliseerde zwakte, griepachtig symptomen, malaise
Soms: koorts

De behandeling van torticollis spasmodica kan dysfagie in verschillende graden van ernst veroorzaken, waarbij de mogelijkheid van aspiratie bestaat, waardoor medische interventie noodzakelijk kan zijn. Dysfagie kan tot twee tot drie weken na de injectie aanhouden, maar in één geval is een duur van maximaal vijf maanden gemeld. Dysfagie lijkt dosisafhankelijk te zijn. In klinisch onderzoek met botulinetoxine type A complex werd gemeld dat dysfagie minder frequent optrad bij totale doses lager dan 200 E per behandelsessie.

Algemeen

De volgende aanvullende informatie is gebaseerd op publicaties over conventionele preparaten die botulinetoxine type A complex bevatten.

In zeer zeldzame gevallen zijn bijwerkingen gemeld die zijn gerelateerd aan de verspreiding van botulinetoxine verder van de injectieplaats (verergerde spierzwakte, dysfagie, aspiratiepneumonie met in sommige gevallen fatale afloop) (zie rubriek 4.4).

Dysfagie is gemeld na injectie in andere plaatsen dan de cervicale musculatuur.

In zeldzame gevallen is melding gemaakt van bijwerkingen gerelateerd aan het cardiovasculair systeem, zoals aritmie en een myocardinfarct, soms met fatale afloop. Het blijft onduidelijk of deze sterfgevallen werden geïnduceerd door conventionele preparaten die botulinetoxine type A complex bevatten of werden veroorzaakt door een reeds bestaande cardiovasculaire ziekte.

Er is een geval van perifere neuropathie gemeld bij een man die (voor spasmen van nek en rug en ernstige pijn) gedurende een periode van 11 weken 4 sets injecties met een conventioneel preparaat dat botulinetoxine type A complex bevatte, had ontvangen.

Een vrouwelijke patiënte die werd behandeld voor cervicale dystonie ontwikkelde brachiale plexopathie twee dagen na injectie met een conventioneel preparaat dat botulinetoxine type A complex bevatte, waarbij pas na vijf maanden herstel optrad.

Erythema multiforme, urticaria, psoriasis-achtige uitslag, pruritus, en allergische reacties zijn beschreven bij het gebruik van conventionele preparaten die botulinetoxine type A complex bevatten, maar het oorzakelijk verband blijft onduidelijk.

Na injectie van conventioneel botulinetoxine type A complex vertoonde het EMG toegenomen zenuwtrekkingen in enkele verder gelegen spieren, wat niet in verband werd gebracht met spierzwakte of andere typen elektrofysiologische afwijkingen.

4.9 Overdosering

Symptomen van een overdosis:

Hogere doses botulineneurotoxine type A kunnen resulteren in een duidelijke neuromusculaire paralyse verder van de injectieplaats. De symptomen van een overdosis zijn na de injectie niet onmiddellijk duidelijk en kunnen bestaan uit algehele zwakte, ptosis, diplopie, problemen met slikken en spraak of verlamming van de ademhalingsspieren, wat tot een aspiratiepneumonie kan leiden.

Maatregelen in geval van een overdosis:

In geval van een overdosis moet de patiënt gedurende verscheidene dagen onder medisch toezicht blijven. Zodra de tekenen van vergiftiging verschijnen, zijn ziekenhuisopname en algemene ondersteunende maatregelen noodzakelijk. In geval van paralyse van de ademhalingsspieren is intubatie en ondersteunende beademing noodzakelijk totdat verbetering optreedt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: spierrelaxans, perifeer werkend agens, ATC-code: M03AX01

Botulineneurotoxine type A blokkeert de cholinerge transmissie bij de neuromusculaire verbinding door het vrijkomen van acetylcholine te remmen. De zenuwuiteinden van de neuromusculaire verbinding reageren niet meer op de zenuwimpulsen, en secretie van de neurotransmitters wordt voorkomen (chemische denervatie). Herstel van de impulstransmissie wordt opnieuw tot stand gebracht door de vorming van nieuwe zenuwuiteinden en motorische eindplaten.

Het werkingsmechanisme via hetwelk botulineneurotoxine type A effect uitoefent op de cholinerge zenuwuiteinden kan via een drie-stappen-proces worden beschreven:

- a) binding aan de cholinerge zenuwuiteinden
- b) binnengaan in of opname in het zenuwuiteinde en
- c) remming van het vrijmaken van acetylcholine door intracellulaire vergiftiging binnen het zenuwuiteinde

De zware keten van botulineneurotoxine type A bindt met een uitzonderlijk hoge selectiviteit en affiniteit aan receptoren die alleen op cholinerge zenuwuiteinden worden gevonden. Na opname van het neurotoxine klieft de lichte keten zeer specifiek een doeleiwit (SNAP 25) dat van essentieel belang is voor het vrijkomen van acetylcholine.

Herstel na injectie vindt gewoonlijk binnen 3-4 maanden plaats als de zenuwuiteinden groeien en zich opnieuw met de eindplaat verbinden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

a) Algemene eigenschappen van het werkzame bestanddeel:

Met botulineneurotoxine type A kunnen geen klassieke onderzoeken naar kinetiek en distributie worden verricht omdat het werkzame bestanddeel in zulke kleine hoeveelheden wordt toegepast

(picogrammen per injectie), en omdat het zo snel en irreversibel aan cholinerge zenuwuiteinden bindt.

Onbewerkte botulinetoxine is een complex met een hoog molecuulgewicht dat naast het neurotoxine (150 kD) andere niet-toxische eiwitten bevat, zoals hemagglutinenen en non-hemagglutinenen. In tegenstelling tot conventionele preparaten met botulinetoxine type A complex bevat Xeomin zuivere (150 kD) neurotoxine omdat het vrij is van complexvormende eiwitten.

Zoals veel andere eiwitten met deze afmeting is van botulineneurotoxine type A aangetoond dat het na intramusculaire injectie retrograde axonaal transport ondergaat. Retrograde transsynaptische passage van actief botulineneurotoxine type A in het centraal zenuwstelsel is echter niet aangetroffen.

Receptorgebonden botulineneurotoxine type A wordt in het zenuwuiteinde geëndocytoseerd voordat het zijn doel (SNAP 25) bereikt en wordt uiteindelijk intracellulair afgebroken. Vrij circulerende moleculen botulineneurotoxine type A die niet aan presynaptische cholinerge zenuwuiteindereceptoren zijn gebonden worden net als elk ander vrij circulerend eiwit gefagocyteerd of gepinocyteerd en afgebroken.

b) Verdeling van het werkzame bestanddeel bij patiënten:

Om bovenstaande redenen is geen farmacokinetisch onderzoek met Xeomin bij de mens verricht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig uit conventioneel onderzoek naar de cardiovasculaire veiligheidsfarmacologie.

De bevindingen van toxiciteitsonderzoek met herhaalde dosering dat met Xeomin is uitgevoerd waren voornamelijk gerelateerd aan de farmacodynamische werking van Xeomin.

Er werden geen aanwijzingen voor lokale overdraagbaarheid opgemerkt. Reproductietoxiciteitsonderzoek met Xeomin, uitgevoerd bij konijnen, vertoonde geen negatieve effecten op de mannelijke of vrouwelijke fertiliteit noch directe effecten op de embryofetale ontwikkeling. De toediening van Xeomin met een interval van één of twee weken bij dosiswaarden waarbij duidelijke maternale toxiciteit werd waargenomen verhoogde het aantal abortussen in een prenataal toxiciteitsonderzoek bij konijnen. Een continue systemisch blootstelling van de moederdieren tijdens de (onbekende) gevoelige fase van de organogenese als voorwaarde voor de inductie van teratogene effecten kan niet noodzakelijkerwijs worden aangenomen.

Er is met Xeomin geen onderzoek gedaan naar genotoxiciteit, naar carcinogeniciteit en naar de pre- en postnatale ontwikkeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Humaan albumine
Sucrose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen dan die die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon: 3 jaar

Opgelost product: de chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is bij 2–8 °C gedurende 24 uur aangetoond. Vanuit microbiologisch gezichtspunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopende injectieflacon: Bewaren beneden 25 °C

Voor de bewaarcondities van het opgeloste geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon (type 1 glas) met rubberen stop (bromobutyl rubber) met garantiesluiting (aluminium) in verpakkingen met 1 (doos voor één verpakking), 2, 3 of 6 injectieflacons (doos voor meerdere verpakkingen). Er is ook een klinische verpakking verkrijgbaar met 6 injectieflacons.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Xeomin wordt voorafgaand aan gebruik gereconstitueerd met steriele niet-geconserveerde natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. Reconstitutie en verdunning moeten op de juiste wijze plaatsvinden, met name met betrekking tot de aseptis.

Reconstitutie van de injectieflacon en bereiding van de injectiespuit boven met plastic bekleed papier en handdoeken verdient aanbeveling, zodat eventueel gemorst product kan worden opgevangen. De juiste hoeveelheid oplosmiddel (zie verdunningstabel) wordt in de spuit opgetrokken. Het blootgestelde deel van de rubberen stop van de injectieflacon wordt voorafgaand aan het inbrengen van de naald met alcohol (70%) gereinigd. Het oplosmiddel moet voorzichtig in de injectieflacon worden geïnjecteerd. De injectieflacon moet worden weggegooid als het vacuüm het oplosmiddel niet in de injectieflacon trekt. Gereconstitueerd Xeomin is een heldere kleurloze oplossing, vrij van partikeltjes.

Xeomin mag niet worden gebruikt als de gereconstitueerde oplossing (bereid zoals hierboven is aangegeven) troebel is of vlokjes of partikeltjes bevat.

De aanbevolen verdunning wordt in de volgende tabel aangegeven:

Toegevoegd oplosmiddel (natriumchloride-oplossing voor injectie 9 mg/ml (0,9%))	Resulterende dosis in eenheden per 0,1 ml
0,5 ml	20,0 E
1,0 ml	10,0 E
2,0 ml	5,0 E
4,0 ml	2,5 E
8,0 ml	1,25 E

Elke oplossing voor injectie die gedurende langer dan 24 uur is bewaard en eventuele ongebruikte oplossing voor injectie moeten worden weggegooid.

Voor het veilig afvoeren moeten de ongebruikte injectieflacons met een kleine hoeveelheid water worden gereconstitueerd en daarna in een autoclaaf gesteriliseerd. Alle gebruikte injectieflacons, spuiten en gemorst product enz. moet in een autoclaaf worden gesteriliseerd en elk restant Xeomin moet worden geïnactiveerd via verdunning met natriumhydroxide-oplossing (0,1 N NaOH).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
Duitsland
Telefoon: +49-69/15 03-1
Fax: +49-69/15 03-200

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[To be completed nationally]

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

[To be completed nationally]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[To be completed nationally]

ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS VOOR ÉÉN VERPAKKING (1 INJECTIEFLACON)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xeomin 100 LD₅₀-eenheden poeder voor oplossing voor injectie
Clostridium botulineneurotoxine type A (150 kD), vrij van complexvormende eiwitten

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

1 injectieflacon bevat 100 LD₅₀-eenheden Clostridium botulineneurotoxine type A (150 kD), vrij van complexvormende eiwitten

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Humaan albumine, sucrose

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor injectie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intramusculair gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: MM/JJJJ

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.

Na reconstitutie: het product mag maximaal 24 uur bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Voor het veilig afvoeren moeten de ongebruikte injectieflacons met een kleine hoeveelheid water worden gereconstitueerd en daarna onder hoge druk worden gesteriliseerd. Alle gebruikte injectieflacons, spuit en gemorst product enz. moet in een autoclaaf worden gesteriliseerd en elk restant Xeomin moet worden geïnactiveerd via verdunning met natriumhydroxide-oplossing (0,1 N NaOH).

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[To be completed nationally]

13. PARTIJNUMMER

Charge:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[To be completed nationally]

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS VOOR 1 INJECTIEFLACON WANNEER DEZE DEEL UITMAAKT VAN EEN GROOTVERPAKKING MET 2, 3, 6 INJECTIEFLACONS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xeomin 100 LD₅₀-eenheden poeder voor oplossing voor injectie
Clostridium botulineneurotoxine type A (150 kD), vrij van complexvormende eiwitten

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

1 injectieflacon bevat 100 LD₅₀-eenheden Clostridium botulineneurotoxine type A (150 kD), vrij van complexvormende eiwitten

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Humaan albumine, sucrose

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor injectie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intramusculair gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: MM/JJJJ

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.

Na reconstitutie: het product mag maximaal 24 uur bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Voor het veilig afvoeren moeten de ongebruikte injectieflacons met een kleine hoeveelheid water worden gereconstitueerd en daarna onder hoge druk worden gesteriliseerd. Alle gebruikte injectieflacons, spuitjes en gemorst product enz. moet in een autoclaaf worden gesteriliseerd en elk restant Xeomin moet worden geïnactiveerd via verdunning met natriumhydroxide-oplossing (0,1 N NaOH).

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[To be completed nationally]

13. PARTIJNUMMER

Charge:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[To be completed nationally]

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[To be completed nationally]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**DOOS VOOR 1 INJECTIEFLACON WANNEER DEZE DEEL UITMAAKT VAN EEN
KLINISCHE VERPAKKING MET 6 INJECTIEFLACONS**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xeomin 100 LD₅₀-eenheden poeder voor oplossing voor injectie
Clostridium botulineneurotoxine type A (150 kD), vrij van complexvormende eiwitten

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

1 injectieflacon bevat 100 LD₅₀-eenheden Clostridium botulineneurotoxine type A (150 kD), vrij van complexvormende eiwitten

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Humaan albumine, sucrose

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor injectie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intramusculair gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: MM/JJJJ

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.

Na reconstitutie: het product mag maximaal 24 uur bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Voor het veilig afvoeren moeten de ongebruikte injectieflacons met een kleine hoeveelheid water worden gereconstitueerd en daarna onder hoge druk worden gesteriliseerd. Alle gebruikte injectieflacons, spuitjes en gemorst product enz. moet in een autoclaaf worden gesteriliseerd en elk restant Xeomin moet worden geïnactiveerd via verdunning met natriumhydroxide-oplossing (0,1 N NaOH).

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[To be completed nationally]

13. PARTIJNUMMER

Charge:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[To be completed nationally]

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS VOOR GROOTVERPAKKING MET 2, 3, 6 INJECTIEFLACONS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xeomin 100 LD₅₀-eenheden poeder voor oplossing voor injectie
Clostridium botulineneurotoxine type A (150 kD), vrij van complexvormende eiwitten

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

1 injectieflacon bevat 100 LD₅₀-eenheden Clostridium botulineneurotoxine type A (150 kD), vrij van complexvormende eiwitten

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Humaan albumine, sucrose

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor injectie
2 injectieflacons
3 injectieflacons
6 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intramusculair gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: MM/JJJJ

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.

Na reconstitutie: het product mag maximaal 24 uur bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Voor het veilig afvoeren moeten de ongebruikte injectieflacons met een kleine hoeveelheid water worden gereconstitueerd en daarna in een autoclaaf worden gesteriliseerd. Alle gebruikte injectieflacons, spuitjes en gemorst product enz. moet onder hoge druk worden gesteriliseerd en elk restant Xeomin moet worden geïnactiveerd via verdunning met natriumhydroxide-oplossing (0,1 N NaOH).

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[To be completed nationally]

13. PARTIJNUMMER

Charge:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[To be completed nationally]

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS VOOR KLINISCHE VERPAKKING MET 6 INJECTIEFLACONS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xeomin 100 LD₅₀-eenheden poeder voor oplossing voor injectie
Clostridium botulineneurotoxine type A (150 kD), vrij van complexvormende eiwitten

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

1 injectieflacon bevat 100 LD₅₀-eenheden Clostridium botulineneurotoxine type A (150 kD), vrij van complexvormende eiwitten

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Humaan albumine, sucrose

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor injectie
6 injectieflacons
Klinische verpakking. Uitsluitend voor gebruik in een ziekenhuis

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intramusculair gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: MM/JJJJ

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.

Na reconstitutie: het product mag maximaal 24 uur bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Voor het veilig afvoeren moeten de ongebruikte injectieflacons met een kleine hoeveelheid water worden gereconstitueerd en daarna onder hoge druk worden gesteriliseerd. Alle gebruikte injectieflacons, spuitjes en gemorst product enz. moet in een autoclaaf worden gesteriliseerd en elk restant Xeomin moet worden geïnactiveerd via verdunning met natriumhydroxide-oplossing (0,1 N NaOH).

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[To be completed nationally]

13. PARTIJNUMMER

Charge:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[To be completed nationally]

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Xeomin 100 LD₅₀-eenheden poeder voor oplossing voor injectie
Clostridium botulineneurotoxine type A (150 kD), vrij van complexvormende eiwitten

Voor intramusculair gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: MM/JJJJ

4. PARTIJNUMMER

Charge:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

100 LD₅₀-eenheden

6. OVERIGE

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

XEOMIN 100 LD₅₀-EENHEDEN, POEDER VOOR OPLOSSING VOOR INJECTIE

Clostridium botulineneurotoxine type A (150 kD), vrij van complexvormende eiwitten

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Xeomin en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Xeomin gebruikt
3. Hoe wordt Xeomin gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Xeomin
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS XEOMIN EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Xeomin is een geneesmiddel dat de spieren ontspant.

Xeomin wordt gebruikt voor de behandeling van de volgende aandoeningen bij volwassenen:

- ooglidspasmen (blefarospasme)
- draaihals (torticollis spasmodica).

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U XEOMIN GEBRUIKT

Gebruik Xeomin niet

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor botulineneurotoxine type A of voor één van de andere bestanddelen van Xeomin (zie rubriek 6 'Aanvullende informatie'),
- als u lijdt aan gegeneraliseerde stoornissen van de spieractiviteit (bv. myasthenia gravis, syndroom van Eaton-Lambert),
- als de plaats waar de injectie moet worden gegeven geïnfecteerd is.

Wees extra voorzichtig met Xeomin

Vertel het uw arts:

- als u aan een bloedingsstoornis lijdt
- als u middelen gebruikt die voorkomen dat uw bloed stolt (antistollingstherapie)
- als u lijdt aan een duidelijke zwakte of een afgenomen spiervolume in de spier waar de injectie in wordt gegeven
- als u lijdt aan een ziekte die amyotrofische laterale sclerose wordt genoemd. Deze ziekte leidt tot een verlies van spierweefsel.
- als u lijdt aan een ziekte die de interactie tussen de zenuwen en de skeletspieren verstoort (perifere neuromusculaire disfunctie)

- als u slikproblemen hebt of hebt gehad.

In geval van herhaalde injecties met Xeomin, in geval van herhaalde injecties met Xeomin, kan het therapeutische effect variëren. De mogelijke redenen voor een toename of afname zijn:

- een andere bereidingstechniek van het product door uw arts
- een ander interval tussen de behandelingen
- injecties in een andere spier
- een marginaal variërende effectiviteit van het werkzame bestanddeel van Xeomin
- of non-response/falen van de therapie tijdens de duur van de behandeling.

Als u lichamelijk niet actief was, moet u uw lichamelijke activiteiten na injectie met Xeomin weer geleidelijk aan opstarten.

Als er bij u slikproblemen ontstaan, of problemen met uw spraak of ademhaling, roep dan medische hulp in of vraag anderen om dit voor u te doen (zie rubriek 4).

Het gebruik van Xeomin bij kinderen en adolescenten is niet onderzocht en wordt daarom niet aanbevolen.

Ooglidspasme (blefarospasme)

Vertel uw arts voorafgaand aan elke behandeling als u:

- een oogoperatie hebt ondergaan. Uw arts zal dan de noodzakelijke voorzorgsmaatregelen nemen.
- een verhoogd risico hebt op het ontwikkelen van een ziekte met de naam kamerhoekglaucoom. Door deze ziekte kan de druk in het oog toenemen, wat kan leiden tot een beschadiging van de oogzenuw. Uw arts weet of u hiervoor een verhoogd risico hebt.

Tijdens de behandeling kunnen in de weke delen van het ooglid kleine puntbloedingen ontstaan. Uw arts kan dit beperken door op de plaats van injectie onmiddellijk zachte druk uit te oefenen.

Nadat u een injectie met Xeomin in uw oogspier is toegediend, kan uw knippersnelheid afnemen. Dit kan leiden tot een te lange blootstelling van het transparante voorste deel van het oog (cornea). Deze blootstelling kan leiden tot een beschadiging van het oppervlak en een ontsteking (corneale ulceratie). De kans hierop is groter als u aan aandoeningen van uw aangezichtszenuwen lijdt.

Draaihal (torticollis spasmodica)

Na de injectie kunt u lichte tot matig ernstige slikproblemen krijgen. Dit kan leiden tot problemen met de ademhaling en u kunt een hoger risico hebben op het inhaleren van vreemde stoffen of vloeistoffen. Vreemde stoffen in uw longen kunnen een ontsteking of een infectie (pneumonie) veroorzaken. Indien nodig zal uw arts u hiervoor een speciale medische behandeling geven (bv. in de vorm van kunstmatige voeding).

Slikproblemen kunnen tot maximaal twee tot drie weken na de injectie aanhouden, maar van één patiënt is bekend dat dit vijf maanden aanhield.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Theoretisch kan het effect van Xeomin toenemen door:

- antibiotica met aminoglycosiden
- geneesmiddelen die het transport van een impuls van een zenuw naar een spier verstoren, bv. tubocurarine-achtige spierontspanners die de spieren verzwakken.

Daarom is bij gelijktijdig gebruik van Xeomin met aminoglycosiden of spectinomycine speciale zorg noodzakelijk. Dit is ook relevant bij geneesmiddelen die de spieren verzwakken. Uw arts kan de aanvangsdosis van een spierontspanner verlagen, of een middel met een middellange werkingsduur gebruiken in plaats van middelen met langer aanhoudende effecten.

Theoretisch kan het effect van Xeomin worden verminderd door:

- bepaalde geneesmiddelen tegen malaria/reuma (4-Aminochinolines).

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Als u zwanger bent, mag Xeomin niet worden gebruikt, tenzij uw arts beslist dat dit strikt noodzakelijk is en dat het mogelijke voordeel opweegt tegen het risico.

Het is niet bekend of de werkzame stof in Xeomin in de moedermelk wordt uitgescheiden. Daarom wordt het gebruik van Xeomin door vrouwen die borstvoeding geven niet aanbevolen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Gezien de aard van de te behandelen aandoening kan het vermogen om een voertuig te besturen of een machine te bedienen zijn verminderd. Het is mogelijk dat sommige van de therapeutische effecten en/of bijwerkingen van Xeomin ook het vermogen om een voertuig te besturen en machines te bedienen kan verstoren. Vandaar dat u als u hier last van hebt deze taken moet vermijden totdat u weer over al uw vermogens beschikt.

3. HOE WORDT XEOMIN GEBRUIKT

Xeomin mag alleen worden gebruikt door artsen die ervaring hebben met het gebruik van botulinetoxine.

Opgelost Xeomin is bedoeld voor injectie in de spier.

De optimale dosering en het aantal injectieplaatsen in de behandelde spier moet door de arts individueel voor u worden vastgesteld. De resultaten van de eerste behandeling met Xeomin moeten worden beoordeeld en kunnen tot dosisaanpassing leiden totdat het gewenste therapeutische effect is bereikt.

Als u de indruk heeft dat de werking van Xeomin te sterk of te zwak is, vertel dit aan uw arts. In gevallen waarbij geen therapeutische effect wordt waargenomen, moeten andere therapieën worden overwogen.

Uw lichaam kan na behandeling met preparaten met botulinetoxine type A antistoffen aanmaken. Antistoffen kunnen de therapeutische werkzaamheid van het product verminderen.

Ooglidspasme (blefarospasme)

Gewoonlijk wordt de aanvang van het effect binnen vier dagen na de injectie waargenomen. Het effect van elke behandeling duurt gewoonlijk ongeveer 3-4 maanden, dit kan echter ook aanzienlijk langer of korter zijn. Zo nodig kan de behandeling worden herhaald.

Gewoonlijk biedt behandeling vaker dan eens per drie maanden geen extra voordeel.

Draaihals (torticollis spasmodica)

Gewoonlijk wordt de aanvang van het effect binnen zeven dagen na de injectie waargenomen. Het effect van elke behandeling duurt gewoonlijk ongeveer 3-4 maanden, dit kan echter ook aanzienlijk langer of korter zijn. Tussen twee behandelsessies moet minimaal een periode van 10 weken zitten.

Als meer Xeomin is gebruikt dan nodig was

Symptomen van een overdosis

De symptomen van een overdosis zijn niet onmiddellijk na de injectie duidelijk en kunnen bestaan uit algehele zwakte, een hangend ooglid, dubbelzien, problemen met slikken en spraak en een longontsteking.

Maatregelen in geval van een overdosis

Als u symptomen van een overdosis ervaart, moet u onmiddellijk medische hulp inroepen of uw familieleden vragen om dit voor u te doen, en moet u uzelf in een ziekenhuis laten opnemen. In dit geval kan gedurende een aantal dagen medische supervisie en ondersteunende beademing noodzakelijk zijn.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Xeomin bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Door fout geplaatste injecties met Xeomin kunnen bijwerkingen optreden in de vorm van een tijdelijke verlamming van nabijgelegen spiergroepen. Bij grote doses kan ook verlamming optreden in spieren die verder van de injectieplaats afliggen. Gewoonlijk worden bijwerkingen binnen de eerste week na de behandeling waargenomen en zijn ze tijdelijk van aard. Ze kunnen zich beperken tot het gebied rondom de injectieplaats (bv. lokale pijn, gevoeligheid op de injectieplaats en een bloeding op de injectieplaats).

Als er bij u slikproblemen ontstaan, of problemen met uw spraak of ademhaling, roep dan onmiddellijk medische hulp in of vraag uw familieleden om dit voor u te doen.

Net als bij elk ander geneesmiddel kan ook bij gebruik van Xeomin een allergische reactie optreden. Een allergische reactie kan de volgende symptomen veroorzaken:

- problemen met uw ademhaling
- opzwellen van handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel.

Als u een van deze symptomen ervaart, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts of ga naar de afdeling spoedeisende hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

De bijwerkingen worden als volgt ingedeeld naar waarschijnlijkheid en toegewezen frequenties:

<i>zeer vaak</i>	komt voor bij meer dan 1 op de 10 behandelde patiënten
<i>vaak</i>	komt voor bij minder dan 1 op de 10, maar bij meer dan 1 op de 100 behandelde patiënten
<i>soms</i>	komt voor bij minder dan 1 op de 100, maar bij meer dan 1 op de 1.000 behandelde patiënten
<i>zelden</i>	komt voor bij minder dan 1 op de 1.000, maar bij meer dan 1 op de 10.000 behandelde patiënten
<i>zeer zelden</i>	komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 behandelde patiënten, inclusief op zichzelf staande gevallen

Ooglidspasme (blefarospasme)

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij gebruik van Xeomin:

- Vaak: hangend ooglid (ptosis), droge ogen
- Soms: spierzwakte, een tintelend gevoel (paresthesie), hoofdpijn, ontsteking van het vlies dat de oogbol en de binnenkant van de oogleden bedekt (conjunctivitis), een droge mond, huiduitslag, door een trauma veroorzaakt letsel

Daarnaast zijn de volgende bijwerkingen bekend voor het vergelijkingsproduct dat conventioneel botulinetoxine type A complex bevat, dat in klinisch onderzoek met Xeomin wordt gebruikt. Het is mogelijk dat deze bijwerkingen ook bij gebruik van Xeomin kunnen optreden.

- Vaak: speciale vorm van een ontsteking van het hoornvlies (oppervlakkige puntvormige keratitis), uw ogen niet meer kunnen sluiten (lagophthalmus), oogirritatie, angst voor licht (fotofobie), traanafscheiding (lacrimatie)
- Soms: aangezichtsverlamming, zwakte van de aangezichtsspier, ontsteking van het hoornvlies (keratitis), naar buiten omgeslagen rand van het ooglid (ectropion), dubbelzien (diplopie), naar binnen omgeslagen rand van het ooglid (entropion), visusstoornis, wazig zien, duizeligheid, ontstekingsreactie van de huid (dermatitis), vermoeidheid
- Zelden: zwelling van het ooglid
- Zeer zelden: ziekte van de oogzenuw, wat gewoonlijk gepaard gaat met een verhoogde druk aan de binnenkant van het oog (kamerhoekglaucoom), zweervorming van het hoornvlies

Draaihals (torticollis spasmodica)

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij gebruik van Xeomin:

- Vaak: slikproblemen (dysfagie), spierzwakte, rugpijn
- Soms: spraakstoornissen (dystonie), zwakte (asthenie) spierpijn (myalgie), hoofdpijn, beven (tremor), oogpijn, diarree, droge mond, braken, ontsteking van de dikke darm (colitis), huiduitslag, roodheid van de huid (erytheem), jeuk (pruritus), toegenomen transpiratie, skeletpijn, ontsteking op de plaats van injectie, gevoeligheid op de plaats van injectie

Daarnaast zijn de volgende bijwerkingen bekend voor het vergelijkingsproduct dat conventioneel botulinetoxine type A complex bevat, dat in klinisch onderzoek met Xeomin wordt gebruikt. Het is mogelijk dat deze bijwerkingen ook bij gebruik van Xeomin kunnen optreden.

- Zeer vaak: pijn, plaatselijke zwakte
- Vaak: gegeneraliseerde zwakte, griepachtige symptomen, malaise, duizeligheid, een doof gevoel, slaperigheid, neusontsteking (rinitis), infectie van de bovenste luchtwegen, misselijkheid, droge mond, huidzweren, stijfheid, verhoogde spierspanning (hypertonie)
- Soms: ademhalingsproblemen (dyspneu), dubbelzien (diplopie), een hangend ooglid (ptosis), stemverandering, koorts

De behandeling van een draaihals kan slikproblemen veroorzaken waarvan de ernst uiteen kan lopen. Dit kan leiden tot het inademen van vreemd materiaal waardoor medisch ingrijpen noodzakelijk wordt. Slikproblemen kunnen tot twee tot drie weken na de injectie aanhouden, maar in één geval is een duur van maximaal vijf maanden gemeld. Het lijkt erop dat slikproblemen dosisafhankelijk zijn. In klinisch onderzoek met botulinetoxine type A complex werd gemeld dat slikproblemen bij een lage dosis minder vaak optraden.

Algemeen

De volgende aanvullende informatie is gebaseerd op publicaties over conventionele preparaten die botulinetoxine type A complex bevatten.

In zeer zeldzame gevallen zijn bijwerkingen gemeld die zijn gerelateerd aan de verspreiding van botulinetoxine verder van de injectieplaats (verergerde spierzwakte, slikproblemen, longinfectie of ontsteking als gevolg van inhalatie van vreemde stoffen (aspiratiepneumonie) met in sommige gevallen een fatale afloop.

In zeldzame gevallen is melding gemaakt van bijwerkingen die zijn gerelateerd aan hart en bloedvaten, zoals een onregelmatige hartslag (aritmie) en een hartaanval, soms met fatale afloop. Het blijft onduidelijk of deze sterfgevallen werden geïnduceerd door conventionele preparaten die botulinetoxine type A complex bevatten of werden veroorzaakt door een reeds bestaande cardiovasculaire ziekte.

Er zijn ook meldingen van een ernstige allergische (anafylactische) reactie ontvangen na injectie met een conventioneel preparaat dat botulinetoxine type A complex bevatte.

Er is een geval van perifere neuropathie gemeld bij een man die (voor spasmen van nek en rug en ernstige pijn) gedurende een periode van 11 weken 4 sets injecties met een conventioneel preparaat dat botulinetoxine type A complex bevatte, had ontvangen.

Een vrouwelijke patiënte die voor een draaihals werd behandeld ontwikkelde twee dagen na injectie met een conventioneel preparaat dat botulinetoxine type A complex bevatte een zenuwlaesie die haar armen aantastte (brachiale plexopathie), waarbij pas na vijf maanden herstel optrad.

Verschillende vormen van huiduitslag (erythema multiforme, urticaria, psoriasis-achtige uitslag), jeuk en allergische reacties zijn beschreven bij het gebruik van conventionele preparaten die botulinetoxine type A complex bevatten, maar het oorzakelijk verband blijft onduidelijk.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U XEOMIN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Xeomin niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en op het etiket van de injectieflacon na 'EXP'. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Ongeopende injectieflacon: Bewaren beneden 25 °C

Opgelost product: Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C)

Uw arts zal dit geneesmiddel voorafgaand aan gebruik oplossen in fysiologische zoutoplossing. Dit zo opgeloste geneesmiddel kan tot aan 24 uur bij 2 tot 8 °C worden bewaard. Niettemin moet het product onmiddellijk worden gebruikt.

Uw arts mag Xeomin niet gebruiken als de injectieflacon die volgens de instructies is opgelost troebel is of bijvoorbeeld vlokjes of partikeltjes bevat.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Xeomin

- Het werkzame bestanddeel is Clostridium botulineneurotoxine type A (150 kD), vrij van complexvormende eiwitten.

1 injectieflacon bevat 100 LD₅₀-eenheden Clostridium botulineneurotoxine type A (150 kD), vrij van complexvormende eiwitten. Eén LD₅₀-eenheid komt overeen met de gemiddelde letale dosis (LD₅₀) wanneer het opgeloste product intraperitoneaal en onder vastgestelde omstandigheden bij muizen wordt geïnjecteerd. Door de verschillen in de LD₅₀-test zijn deze eenheden specifiek voor Xeomin en zijn ze niet van toepassing op andere preparaten met botulinetoxine.

- De andere bestanddelen zijn: humaan albumine, sucrose

Hoe ziet Xeomin er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Xeomin wordt geleverd als een poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie. Het poeder is wit.

Als het is opgelost, is Xeomin een heldere kleurloze oplossing die geen deeltjes bevat.

Verpakkingen van 1 (doos voor één verpakking), 2, 3 of 6 injectieflacons (dozen voor meerdere verpakkingen).

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
Duitsland
Telefoon: +49-69/15 03-1
Fax: +49-69/15 03-200

Fabrikant

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
Duitsland
Telefoon: +49-69/15 03-1
Fax: +49-69/15 03-200

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Een daling of stijging van de dosis Xeomin is mogelijk door het toedienen van een kleiner of groter injectievolume. Hoe kleiner het injectievolume, des te kleiner is de druksensatie en des te minder verspreiding van botulinumneurotoxine type A vindt er in het geïnjecteerde weefsel plaats. Bij het

injecteren van kleine spiergroepen heeft dit nut voor het verminderen van het effect op nabijgelegen spieren.

Xeomin wordt voorafgaand aan gebruik gereconstitueerd met steriele niet-geconserveerde natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

Reconstitutie van de injectieflacon en bereiding van de injectiespuit boven met plastic bekleed papier en handdoeken verdient aanbeveling, zodat eventueel gemorst product kan worden opgevangen. De juiste hoeveelheid oplosmiddel (zie verdunningstabel) wordt in de spuit opgetrokken. Het blootgestelde deel van de rubberen stop van de injectieflacon wordt voorafgaand aan het inbrengen van de naald met alcohol (70%) gereinigd. Het oplosmiddel moet voorzichtig in de injectieflacon worden geïnjecteerd. De injectieflacon moet worden weggegooid als het vacuüm het oplosmiddel niet in de injectieflacon trekt. Gereconstitueerd Xeomin is een heldere kleurloze oplossing, vrij van partikeltjes.

De aanbevolen verdunning wordt in de volgende tabel aangegeven:

Toegevoegd oplosmiddel (natriumchloride-oplossing voor injectie 9 mg/ml (0,9%))	Resulterende dosis in eenheden per 0,1 ml
0,5 ml	20,0 E
1,0 ml	10,0 E
2,0 ml	5,0 E
4,0 ml	2,5 E
8,0 ml	1,25 E

Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Elke oplossing voor injectie die gedurende langer dan 24 uur is bewaard en eventuele ongebruikte oplossing voor injectie moeten worden weggegooid.

Voor het veilig afvoeren moeten ongebruikte injectieflacons met een kleine hoeveelheid water worden opgelost en daarna onder hoge druk worden gesteriliseerd (in een autoclaaf). Alle gebruikte injectieflacons, spuiten en gemorst product enz. moeten onder hoge druk worden gesteriliseerd en elk restant Xeomin moet worden geïnactiveerd via verdunning met natriumhydroxide-oplossing (0,1 N NaOH).