

BILAG I

**LISTE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM, STYRKER,
INDGIVELSESVej, INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSER,
EMBALLAGE OG PAKNINGSSTØRRELSER I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringsstilladelse</u>	<u>Redegørelser</u>	<u>Særnavn/navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Emballage</u>	<u>Pakningsstørrelse</u>
Austria	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 enheder	Pulver til injektionsvæske, opløsning	Intrakutan anvendelse	Hætteglas (glas)	1 hætteglas
Belgium	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 enheder	Pulver til injektionsvæske, opløsning	Intrakutan anvendelse	Hætteglas (glas)	1 hætteglas
Denmark	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 enheder	Pulver til injektionsvæske, opløsning	Intrakutan anvendelse	Hætteglas (glas)	1 hætteglas
Finland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 enheder	Pulver til injektionsvæske, opløsning	Intrakutan anvendelse	Hætteglas (glas)	1 hætteglas
Greece	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 enheder	Pulver til injektionsvæske, opløsning	Intrakutan anvendelse	Hætteglas (glas)	1 hætteglas
Germany	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 enheder	Pulver til injektionsvæske, opløsning	Intrakutan anvendelse	Hætteglas (glas)	1 hætteglas
Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 enheder	Pulver til injektionsvæske, opløsning	Intrakutan anvendelse	Hætteglas (glas)	1 hætteglas
Italy	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 enheder	Pulver til injektionsvæske, opløsning	Intrakutan anvendelse	Hætteglas (glas)	1 hætteglas
Luxembourg	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 enheder	Pulver til injektionsvæske, opløsning	Intrakutan anvendelse	Hætteglas (glas)	1 hætteglas
Portugal	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 enheder	Pulver til injektionsvæske, opløsning	Intrakutan anvendelse	Hætteglas (glas)	1 hætteglas

Spain	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 enheder	Pulver til injektionsvæske, opløsning	Intrakutan anvendelse	Hætteglas (glas)	1 hætteglas
Sweden	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 enheder	Pulver til injektionsvæske, opløsning	Intrakutan anvendelse	Hætteglas (glas)	1 hætteglas

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Redegørelser</u>	<u>Særnavn/navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Emballage</u>	<u>Pakningsstørrelse</u>
Island	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 enheder	Pulver til injektionsvæske, opløsning	Intrakutan anvendelse	Hætteglas (glas)	1 hætteglas
Norge	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 enheder	Pulver til injektionsvæske, opløsning	Intrakutan anvendelse	Hætteglas (glas)	1 hætteglas

BILAG III
PRODUKTRESUME

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF BOTOX

- Spørgsmål vedrørende sikkerhed og virkning

Hovedundersøgelsen og dens åbne forlængelse viser, at Botox i en dosering af 50 E/aksil er effektiv til symptomatisk behandling af primær aksillær hyperhidrosis. Det erkendes, at den anbefalede dosis ikke er fastlagt ved en dosistitreringsundersøgelse, men snarere ved en bekræftende undersøgelse (hovedundersøgelsen). Den i hovedundersøgelsen valgte dosis er baseret på praksis og på alternative anvendelser. Doseringen har vist sig at være effektiv med en acceptabel sikkerhedsprofil.

Virkingen af og sikkerheden ved Botox ved gentagen anvendelse til primær aksillær hyperhidrosis er ikke blevet klart fastslået ved direkte data. I betragtning af den store database, der er genereret gennem anvendelse til andre indikationer, og de manglende beviser for det modsatte må det dog erkendes, at benefit/risk-forholdet er gunstigt for langtidsanvendelse af Botox. Det er også vigtigt at erkende, at varigheden af virkningen af Botox ved primær hyperhidrosis er længere end ved fokale dystonier, hvilket ville indebære en meget langvarig klinisk undersøgelse (flere år), hvis der skulle fastslås virkning af gentagne injektioner i en sådan klinisk undersøgelse.

Risk/benefit-forhold

Ved intradermal injektion af Botox 50 E pr. aksil i en placebo-kontrolleret klinisk undersøgelse reduceredes den gennemsnitlige svedproduktion til fysiologiske niveauer inden for én uge efter administrationen, og den gavnlige virkning holdt sig gennemsnitligt i 30,6 uger. Disse kliniske resultater i tillæg til patienternes store tilfredshed med behandlingen var konsekvent statistisk signifikant større end ved placebo. Endvidere var behandlingens sikkerhedsprofil bemærkelsesværdigt god, idet der ikke blev iagttaget alvorlige behandlingsrelaterede bivirkninger blandt de godt 440 eksponeringer for behandlingen, ingen statistisk signifikant forskel i de samlede bivirkninger i forhold til placebo, og ingen ændring af bivirkningsprofilen ved gentagen eksponering. Benefit-risk-profilen for Botox til den foreslåede indikation kan derfor betragtes som gunstig.

BEGRUNDELSE FOR ÆNDRINGEN AF PRODUKTRESUMÉET

Ud fra følgende betragtninger:

- det erkendes, at der ikke er gennemført en særlig dosistitreringsundersøgelse; de foreliggende data betragtes som tilstrækkelige til at underbygge den af ansøgeren foreslåede dosering på 50 E/aksil,
- der mangler data om gentagen anvendelse, og det undersøgte antal patienter med denne indikation er lille; de foreliggende data anses for tilstrækkelige til at underbygge virkningen af Botox ved primær aksillær hyperhidrosis. Botox har nu været anvendt til tusinder af patienter til forskellige indikationer, og de sikkerhedsdata, der er indsamlet ved anvendelsen af dette til alle indikationer under et, er betryggende i betragtning af de data, der er genereret specielt til denne ansøgning,
- de data, der er genereret på grundlag af de 30 patienter i dette dossier, kan anses for at være for få til at underbygge indikationen i betragtning af alle de foreliggende data om fortsat virkning ved gentagen behandling med Botox; varigheden af opfølgningen anses for at være tilstrækkelig til at underbygge sikkerheden ved gentagen dosering,
- sikkerhedsdatabase til støtte for regelmæssig gentagen anvendelse af Botox og egnetheden af de valgte sikkerhedsparametre er beskeden, men anses sammenholdt med de underbyggende oplysninger for tilstrækkelig, da den anvendte dosis holder sig langt inden for området for de anerkendte indikationer, og da den i hovedundersøgelsen observerede sikkerhedsprofil ikke tyder på specifikke bivirkninger ved primær hyperhidrosis,

anbefaler CPMP udstedelse af markedsføringstilladelse. Udkast til produktresuméet for Botox fremgår af bilag III (se bilag I).

BILAG III

REVIDERET PRODUKT RESUMÉ FOR REFERENCE MEDLEMSLANDET

Bemærk: Dette er det SPC, der var bilag til Europa-Kommissionens beslutning vedrørende denne artikel 7(5) arbitreringssag vedrørende Norditropin og associerede lægemidler. Teksterne var gyldige på det tidspunkt.

Efter Europa-Kommissionens beslutning vil denne text blive opdateret om nødvendigt af myndighederne i medlemsstaterne. Denne tekst repræsenterer derfor ikke nødvendigvis de gældende tekster.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

BOTOX

100 enheder

Pulver til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas indeholder: *Clostridium botulinum* type A neurotoksinkompleks (900 kD), 100 enheder/hætteglas.

En enhed svarer til den gennemsnitlige letale dosis (LD50) når den færdige opløsning injiceres intraperitonealt i mus under fastlagte betingelser.

Disse enheder er specifikke for BOTOX og kan ikke anvendes til andre botulinumtoksin-præparater.

Hjælpestoffer er anført under punkt 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til injektionsvæske, opløsning.

Hvidt pulver

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

BOTOX[®] er indiceret til behandling af:

Blefarospasme, halvsidig facialisspasme og ledsagende fokale dystonier.

Idiopatisk cervikal rotationsdystoni (spastisk torticollis).

Fokal spasticitet

- i forbindelse med dynamisk spidsfodsdeformitet på grund af spasticitet hos oppegående patienter med infantil cerebral parese i alderen fra 2 år og op efter
- af håndled og hånd hos voksne patienter efter slagtilfælde.

Persisterende, svær primær hyperhidrosis i aksillerne, der hæmmer dagligdags aktiviteter, og som er resistent over for lokalbehandling.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

De anbefalede doser for BOTOX kan ikke udskiftes med andre botulinumtoksin-præparater.

Doseringer til ældre er som til andre voksne.

Sikkerhed og effektivitet af BOTOX ved behandling af blefarospasme, halvsidig facialisspasme eller idiopatisk cervikal dystoni hos børn (under 12 år) er ikke påvist.

Sikkerhed og effekt af BOTOX til behandling af primær hyperhidrosis i aksillerne er ikke undersøgt hos børn og unge under 18 år.

BOTOX bør kun gives af læger med passende kvalifikationer og dokumenteret erfaring, når det drejer sig om behandling og anvendelse af det nødvendige udstyr.

Alment gyldige, optimale doseringsniveauer og antal injektionssteder pr. muskel er ikke fastlagt. Der skal derfor udfærdiges individuelle behandlingsregimer af lægen. Optimale dosisniveauer skal bestemmes ved titrering.

De anbefalede injektionsvolumener pr. muskelsted spænder fra 0,05-0,1 ml (blefarospasme, halvsidig facialisspasme) til 0,1-0,5 ml (cervikal dystoni, cerebral parese). Det anbefalede injektionsvolumen pr. intrakutan injektion til primær aksillær hyperhidrosis er 0,1-0,2 ml pr. muskelsted.

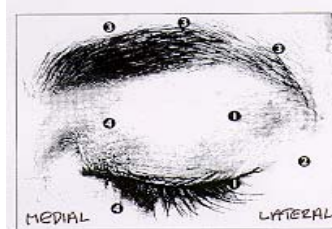
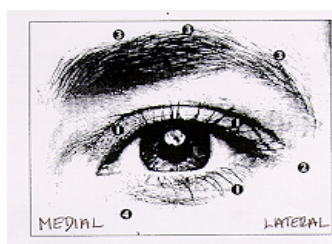
Se også fortyndingstabellen i afsnit 6.6.

Instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse se afsnit 6.6.

Blefarospasme/halvsidig facialisspasme

Rekonstitueret BOTOX injiceres ved brug af en steril 27-30 gauge / 0,40 – 0,30 mm kanyle.

Elektromyografisk vejledning er ikke nødvendig. Den anbefalede initialdosis er 1,25-2,5 E injiceret i det øvre øjenlågs mediale og laterale musculus orbicularis oculi og det nedre øjenlågs laterale musculus orbicularis oculi. Ekstra steder i pandeområdet, laterale orbicularis og i det øvre ansigtsområde kan også injiceres, hvis spasmer her påvirker synet. Ved at undgå injektion nær levator palpebrae superioris kan komplikationen ptosis reduceres. Ved at undgå injektioner i det mediale område af det nedre øjenlåg, og derved reducere udsivning i obliquus inferior, kan komplikationen diplopi reduceres. Billederne viser mulige injektionssteder:



I reglen ses den initiale effekt af injektionerne inden for 3 dage, og den når sit maksimum 1-2 uger efter behandling. Hver behandling holder ca. 3 måneder, hvorefter indgrebet kan gentages efter behov. Ved gentagne behandlingsseancer kan dosen øges op til to gange, hvis reaktionen fra den første behandling anses for utilstrækkelig. Der synes imidlertid ikke at være yderligere fordele ved at injicere mere end 5,0 E pr. sted. Initialdosen må ikke overstige 25 E pr. øje. Normalt får man ikke yderligere fordele ud af at behandle hyppigere end hver 3. måned.

Ved behandling af blefarospasme må den totale dosering ikke overstige 100 E hver 12. uge.

Patienter med halvsidig facialisspasme eller nervus facialis-lidelser skal behandles som ensidig blefarospasme, idet andre afficerede ansigtsmuskler injiceres efter behov.

Cervikal dystoni

Rekonstitueret BOTOX injiceres ved brug af en kanyle af passende størrelse (i reglen 25-30 gauge / 0,50-0,30 mm).

Behandlingen af cervikal dystoni kan typisk omfatte injektion af BOTOX i sternocleidomastoideus, levator scapulae, scalenii, splenius capitis og/eller trapezius-musklen/-musklerne. Muskelmassen og graden af hypertrofi eller atrofi er faktorer, der skal tages i betragtning, når den relevante dosis udvælges.

Hvis der er nogen som helst problemer med at isolere de enkelte muskler, skal injektionerne foretages ved hjælp af elektromyografi. I indledende, kontrollerede, kliniske undersøgelser til påvisning af sikkerhed og effekt til cervikal dystoni lå doserne af rekonstitueret BOTOX mellem 140 og 280 E. I nyere undersøgelser lå doserne mellem 95 og 360 E (med en tilnærmet middelværdi på 240 E). Som ved enhver behandling med lægemidler skal den initiale dosering hos en ikke tidligere behandlet patient begynde på den laveste, effektive dosis. Der må ikke gives mere end 50 E på noget enkelt sted. Der må ikke gives mere end 100 E i sternocleidomastoideus. For at minimere hyppigheden af dysphagi må sternocleidomastoideus ikke injiceret bilateralt. Der må ikke injiceret mere end 200 E i alt ved første behandlingsserie, idet der foretages justeringer ved de efterfølgende serier afhængig af det initiale respons. En totaldosis på 300 E må ikke overskrides ved nogen enkelt seance. Det optimale antal af injektionssteder afhænger af musklens størrelse.

Klinisk bedring optræder i reglen inden for de første 2 uger efter injektion. Det maksimale, kliniske udbytte indtræder i reglen ca. 6 uger efter injektion. Behandlingsintervaller på mindre end 10 uger kan ikke anbefales. Varigheden af gavnlige effekt rapporteret i kliniske undersøgelser viste væsentlig variation (fra 2 til 33 uger) med en typisk varighed på ca. 12 uger.

Infantil cerebral parese

Rekonstitueret BOTOX injiceret ved brug af en steril 23-26 gauge / 0,60-0,45 mm kanyle. Det indgives i det mediale og det laterale muskelhoved af den afficerede gastrocnemiusmuskulatur, fordelt på 2 indstiksteder. Ved hemiplegi er den anbefalede totaldosis 4 E/kg legemsvægt i den afficerede ekstremitet. Ved diplegi er den anbefalede totaldosis 6 E/kg legemsvægt fordelt mellem de afficerede ekstremiteter. Den totale dosis bør ikke overstige 200 E.

Klinisk bedring indtræder i reglen inden for de første 2 uger efter injektion. Gentagne doser skal indgives, når den kliniske effekt af en tidligere injektion aftager, dog ikke oftere end hver 3. måned. Det kan eventuelt være muligt at tilpasse doseringsregimet, så der opnås et interval på mindst 6 måneder mellem behandlingsseancer.

Fokal spasticitet af overekstremitet efter slagtilfælde

Rekonstitueret BOTOX injiceret ved brug af en steril 25, 27 eller 30 gauge kanyle til superficielle muskler og en længere kanyle til dybere liggende muskulatur. Ved lokalisering af de involverede muskler kan elektromyografisk vejledning eller nervestimulationsteknik være nyttig. Flere injektionssteder kan give BOTOX mulighed for at få mere ensartet kontakt med innervationsområderne i musklen og er især nyttigt ved større muskler.

Den nøjagtige dosering og antallet af injektionssteder skal tilpasses individuelt til den enkelte på basis af de involverede musklers størrelse, antal og lokalisering, sværhedsgraden af spasticitet, tilstedeværelse af lokal muskelsvaghed og patientens respons på tidligere behandling.

I kontrollerede, kliniske undersøgelser blev følgende doser indgivet:

Muskel	Total dosering; Antal steder
Flexor digitorum profundus	15-50 E; 1-2 steder
Flexor digitorum sublimis	15-50 E; 1-2 steder
Flexor carpi radialis	15-60 E; 1-2 steder
Flexor carpi ulnaris	10-50 E; 1-2 steder
Adductor Pollicis	20 E; 1-2 steder
Flexor Pollicis Longus	20 E; 1-2 steder

I kontrollerede og åbne, ikke-kontrollerede, kliniske undersøgelser er der i en given behandlingsseance anvendt doser fra 200-240 E fordelt mellem udvalgte muskler.

I kontrollerede, kliniske undersøgelser blev patienterne fulgt i 12 uger efter en enkelt behandling. Der indtraf en bedring i muskeltonus inden for 2 uger, og den maksimale effekt sås i reglen inden for 4-6 uger. I en åben, ikke-kontrolleret fortsættelsesundersøgelse fik de fleste patienter re-injektion efter et interval på 12-16 uger, når effekten på muskeltonus var aftaget. Disse patienter fik op til 4 injektioner med en maksimal, kumulativ dosis på 960 enheder over 54 uger. Hvis det af den behandlende læge skønnes hensigtsmæssigt kan gentagne doser indgives, når effekten af en forudgående injektion er aftaget. Der må ikke gives re-injektioner før efter 12 uger. Muskelspasticitetsgrad og -mønster på re-injektionstidspunktet kan nødvendiggøre ændringer i dosen af BOTOX og de muskler, der skal injiceres. Den laveste, effektive dosis skal anvendes.

Primær hyperhidrosis i aksillerne

Rekonstitueret BOTOX (100 E/4,0 ml) injiceres ved brug af en 30 gauge steril kanyle. 50 E BOTOX injiceres intrakutant ligeligt fordelt på flere steder med ca. 1-2 cm afstand inden for det hyperhidrotiske område i hver aksil. Det hyperhidrotiske område kan bestemmes ved brug af standardfarvningsteknik, f.eks. Minors jod-stivelsestest. Andre doser end 50 E pr. aksil er ikke undersøgt, og de kan derfor ikke anbefales.

I reglen indtræder der klinisk bedring inden for den første uge efter injektion. Der kan gives fornyet injektion af BOTOX, når den kliniske effekt af en forudgående injektion aftager, og den behandlende læge skønner det nødvendigt. Injektionerne må ikke gentages hyppigere end hver 16. uge. (Se afsnit 5.1)

Alle indikationer

I tilfælde af behandlingssvigt efter den første behandlingsseance, dvs. fravær af signifikant, klinisk bedring i forhold til udgangspunktet 1 måned efter behandling, skal der gøres følgende:

- Klinisk verifikation, som kan omfatte elektromyografisk undersøgelse på en specialafdeling, af toksinets virkning på den injicerede muskel/de injicerede muskler.
- Analyse af årsagerne til svigt, f.eks. dårlig udvælgelse af muskler til injektion, utilstrækkelig dosis, dårlig injektionsteknik, forekomst af fikseret kontraktur, antagonistmuskler for svage, dannelse af toksinneutraliserende antistoffer.
- Revurdering af egnethed af behandling med botulinumtoksin type A.
- Ved fravær af enhver form for uønskede virkninger sættes der sekundært til den første behandlingsseance endnu en behandlingsseance i gang som følger: i) justér dosis idet der tages hensyn til analysen af det tidligere behandlingssvigt; ii) brug EMG og; iii) oprethold et 3 måneders interval mellem de to behandlingsseancer.

I tilfælde af behandlingssvigt eller begrænset effekt efter gentagne injektioner skal der anvendes alternative behandlingsmetoder.

4.3 Kontraindikationer

BOTOX er kontraindiceret:

- os personer med kendt overfølsomhed over for *Clostridium botulinum* type A neurotoksinkompleks (900 kD) eller et eller flere af hjælpestofferne
- ed tilstedeværelse af myasthenia gravis eller Eaton-Lamberts syndrom.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Den relevante anatomi og enhver ændring af anatomien på grund af forudgående kirurgiske indgreb skal være kendt før indgivelse af BOTOX. De anbefalede doseringer og indgivelseshyppigheder for BOTOX må ikke overskrides.

En anfyldtisk reaktion kan i meget sjældne tilfælde forekomme efter injektion af botulinumtoksin. Epinephrine (adrenalin) og andre anti-anafylaksimidler skal derfor være til rådighed. For yderligere information se afsnit 4.8c.

Der har været sjældne, spontane rapporter om dødsfald, nogle gange i forbindelse med synkebesvær, pneumoni og/eller signifikant debilitet, efter behandling med botulinumtoksin type A.

Patienter eller omsorgspersoner skal vejledes i at søge omgående medicinsk behandling, hvis der opstår synke-, tale- eller vejrtrækningsbesvær.

Kliniske variationer kan ses ved gentagne behandlinger med BOTOX (som med alle botulinumtoksiner) og kan være forårsaget af forskellige rekonstitutionsprocedurer, injektionsintervaller, de injicerede muskler og lidt forskellige effektværdier afhængig af de anvendte biologiske testmetoder.

For hyppig eller usædvanlig stor dosering kan resultere i antistofdannelse, som kan medføre resistens over for behandlingen.

Som med enhver behandling med potentiale til at gøre det muligt for tidligere stillesiddende patienter at genoptage aktiviteter skal den stillesiddende patient advares om at genoptage aktiviteterne gradvist.

Der skal udvises forsigtighed, når BOTOX anvendes ved tilstedeværelse af inflammation på det påtænkte injektionssted(er), eller når der er udtalt slaphed eller atrofi i målmusklen. Der skal også udvises forsigtighed, når BOTOX anvendes til behandling af patienter med amyotrofisk lateralsklerose eller lidelser, der fremkalder perifer, neuromuskulær dysfunktion.

BOTOX indeholder humant serumalbumin. Når medicinalvarer fremstillet ud fra humant blod eller plasma indgives, kan infektionssygdomme på grund af overførslen af smitsomme stoffer ikke udelukkes fuldstændig. For at reducere risikoen for overførsel af smitsomme stoffer er der pålagt strenge kontrolforanstaltninger ved udvælgelse af donorer og afgivelser. Desuden er der inkluderet virus-inaktiveringsprocedurer i produktionsprocessen.

Blefarospasme

Nedsat blinkerefleks efter botulinumtoksin-injektion i musculus orbicularis kan resultere i patologiske forhold i cornea. Der skal foretages omhyggelig testning af corneas følsomhed i øjne, hvor der tidligere er udført operation, undlades injektion i det nedre øjenlågsområde for at undgå ektropion og foretages energisk behandling af enhver epiteldefekt. Dette kan kræve beskyttende dråber, salve, bandage i form af bløde kontaktlinser eller lukning af øjet med klap eller andre midler.

Ekkymose opstår let i øjenlågets bløddede. Dette kan mindskes ved at tilføre et let pres på injektionsstedet umiddelbart efter injektionen.

På grund af botulinumtoksins antikolinerge virkning skal der udvises forsigtighed, når der behandles patienter med risiko for vinkelblokkglaukom.

Cervikal dystoni

Patienter med cervikal dystoni skal informeres om muligheden for at få synkebesvær, som kan være meget mildt, men også være svært. Som følge af synkebesværet er der mulighed for aspiration, dyspnø og lejlighedsvis behov for ernæringssonde. I sjældne tilfælde er der rapporteret synkebesvær efterfulgt af aspirationspneumoni og død. Synkebesvær kan vare ved i 2-3 uger efter injektion, men er rapporteret at vare i op til 5 måneder efter injektion.

Begrænsning af den dosis, der injiceres i musculus sternocleidomastoideus, til mindre end 100 E kan eventuelt reducere forekomsten af synkebesvær. Det er rapporteret, at patienter med ikke så stor halsmuskelmasse, eller patienter, som får bilaterale injektioner i musculus sternocleidomastoideus, har

større risiko for synkebesvær. Synkebesvær kan tilskrives spredningen af toksinet til oesofagusmuskulaturen.

Fokal spasticitet i forbindelse med infantil cerebral parese samt spasticitet af hånd og håndled hos voksne patienter efter slagtilfælde.

BOTOX er en behandling af fokal spasticitet, som kun er undersøgt i forbindelse med sædvanlige standardbehandlingsregimer, og det er ikke tænkt som en erstatning for disse behandlingsmodaliteter. Det er ikke sandsynligt, at BOTOX er virksomt til bedring af bevægelsesområdet af et led, der er afficeret af en fikseret kontraktur.

Primær hyperhidrosis i aksillerne

Der skal optages anamnese og foretages objektiv undersøgelse tillige med specifikke ekstraundersøgelser efter behov for at udelukke mulige årsager til sekundær hyperhidrosis (f.eks. hyperthyroidisme, fæokromocytom). Derved vil man undgå symptomatisk behandling af hyperhidrosis uden diagnosticering og/eller behandling af tilgrundliggende sygdom.

4.5 Interaktioner med andre lægemidler og andre former for interaktion

Theoretisk kan virkningen af botulinumtoksin potenseres af aminoglykosid-antibiotika eller spectinomycin, eller andre medicinske produkter som interfererer med neuromuskulær transmission (f.eks. muskelrelaksantia af tubocurarin-typen).

Der er ikke udført specifikke test for at påvise muligheden for klinisk interaktion med andre medicinske produkter. Der er ikke rapporteret interaktioner af klinisk signifikans.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Der er ikke tilstrækkelige data vedrørende anvendelsen af botulinumtoksin A til gravide kvinder. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se Afsnit 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. BOTOX må ikke anvendes under graviditet, med mindre det er klart nødvendigt.

Amning

Der findes ingen oplysninger med hensyn til, om BOTOX udskilles i modermælk hos mennesker. Anvendelse af BOTOX under amning kan ikke anbefales.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Virkningerne af BOTOX på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner kan kun vurderes efter behandling.

4.8 Bivirkninger

a) Generelt

På basis af data fra kontrollerede, kliniske undersøgelser vil det kunne forventes, at patienterne efter behandling med BOTOX får en uønsket hændelse med en hyppighed på 35% for blefarospasme, 28% for cervikal dystoni, 17% for infantil cerebral parese og 11 % for primær hyperhidrosis i aksillerne. 16% af deltagerne i de kliniske undersøgelser, der blev behandlet med BOTOX for fokal spasticitet af hånd og håndled i forbindelse med slagtilfælde fik bivirkninger.

I reglen optræder uønskede hændelser inden for de første få dage efter injektionen, og de er kortvarige.

Lokal muskelslaphed repræsenterer den forventede, farmakologiske virkning af botulinumtoksin i muskelvæv.

Som det forventes for enhver injektionsprocedure kan lokaliseret smerte, ømhed og/eller suggilation være forbundet med injektionen. Feber og influenzasyndrom er også rapporteret efter injektioner af botulinumtoksin.

b) Uønskede reaktioner – hyppighed efter indikation

For hver indikation opgives hyppigheden af uønskede reaktioner, der udspringer af klinisk erfaring. Frekvensen defineres som følger: Meget almindelig (>1/10), Almindelig (>1/100, <1/10), Ualmindelig (>1/1.000, <1/100), Sjældt (>1/10.000, <1/1.000), Meget sjældt (<1/10.000).

Blefarospasme/halvsidig facialisspasme

Meget almindelig:	Ptosis.
Almindelig:	Superficiel, punktførmig keratitis, lagophthalmus, tørre øjne, irritation, lysskyhed, tåreflåd.
Ualmindelig:	Keratitis, ektropion, diplopi, svimmelhed, diffust hududslæt/dermatitis, entropion, facialisparese, hængende ansigt, træthed, synsforstyrrelse, tågesyn.
Sjældt:	Hævelse af øjenlåg.
Meget sjældt:	Vinkelblokglaukom, corneaulceration.

Cervikal dystoni

Meget almindelig:	Synkebesvær (Se Afsnit c) nedenfor.), lokal slaphed, smerter.
Almindelig:	Svimmelhed, hypertoni, følelseløshed, universel slaphed, omtågethed, influenzasyndrom, utilpashed, mundtørhed, kvalme, hovedpine, stivhed, ømhed, rhinitis, infektion i øvre luftveje.
Ualmindelig:	Dyspnø, diplopi, feber, ptosis, stemmeforandring.

Infantil cerebral parese

Meget almindelig:	Virusinfektion, øreinfektion.
Almindelig:	Muskelsmerter, muskelslaphed, urininkontinens, somnolens, unormal gang, utilpashed, udslæt, prikken.

Fokal spasticitet overekstremitet i forbindelse med slagtilfælde

Almindelige:	Ekkymose/purpura/blødning på injektionssted, armsmerter, muskelsvaghed, hypertoni, brænden på injektionssted.
Ualmindelige:	Hyperæstesi, ledsmerter, asteni, smerter, bursitis, dermatitis, hovedpine, overfølsomhed på injektionssted, utilpashed, kvalme, paræstesier, ortostatisk hypotension, kløe, udslæt, inkoordination, amnesi, circumoral paræstesi, depression, søvnløshed, perifer ødemer, vertigo (nogle af de ualmindelige hændelser kan være sygdomsrelaterede)

Primær hyperhidrosis i aksillerne

Almindelige:	Ikke-aksillær sveden, reaktioner på injektionsstedet, smerter, vasodilatation (hedeture)
Ualmindelige:	Svaghed af armene, kløe, muskelsmerter, ledlidelse, armsmerter.

c) Yderligere information

Synkebesvær spænder i sværhedsgrad fra mild til svær med mulighed for aspiration, som lejlighedsvis kan kræve lægelig indgriben. Se Afsnit 4.4, Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen.

Der har været sjældne, spontane rapporter om dødsfald, nogle gange i forbindelse med synkebesvær, pneumoni og/eller anden signifikant debilitet, efter behandling med botulinumtoksin type A.

Følgende er blevet rapporteret sjældent, efter at medicinalvaren er blevet markedsført: hududslæt (omfattende erythema multiforme, urticaria og psoriasiform eruption), pruritus og allergisk reaktion.

Der har også været sjældne rapporter om uønskede hændelser, der involverede det kardiovaskulære system omfattende arytmie og myokardieinfarkt, nogle med fatal udgang. Nogle af disse patienter havde risikofaktorer inklusive kardiovaskulær sygdom.

Der er modtaget sjældne rapporter om anafylaktiske reaktioner i forbindelse med anvendelse af BOTOX sammen med andre midler, der vides at forårsage lignende reaktioner.

Et tilfælde af perifer neuropati blev rapporteret hos en stor, voksen mand, efter at han havde fået 4 sæt BOTOX-injektioner, der i alt udgjorde 1800 E (for hals- og rygsmerter samt svære smerter), over en 11 ugers periode.

Vinkelbłokglaukom er meget sjældent blevet rapporteret efter botulinumtoksin-behandling for blefarospasme.

En kvindelig patient udviklede plexus brachialis-lidelse to dage efter injektion af 120 enheder af BOTOX til behandling af cervikal dystoni, med helbredelse efter 5 måneder.

Ved behandling af primær aksillær hyperhidrosis blev forøget ikke-aksillær sveden rapporteret hos 4,5 % af patienterne inden for 1 måned efter injektion, og den viste intet mønster med hensyn til påvirkede anatomiske steder. Der sås resolution hos ca. 30 % af patienterne inden for fire måneder.

Desuden er svaghed af armene rapporteret som ualmindelig (0,7 %), den var mild, forbigående, ikke-behandlingskrævende og svandt uden sequelae. Denne bivirkning kan være relateret til behandling, injektionsteknik eller begge dele. I det ualmindelige tilfælde, hvor muskelsvaghed rapporteres, kan en neurologisk undersøgelse overvejes. Desuden er en revurdering af injektionsteknik forud for den efterfølgende injektion tilrådelig for at sikre, at injektionerne placeres intrakutant.

4.9 Overdosering

Der har ikke været rapporterede tilfælde af systemisk toksicitet som følge af utilsigtet injektion af BOTOX. Indtagelse af BOTOX er ikke kendt. Symptomer på overdosering er ikke synlige umiddelbart efter injektion. Hvis der skulle forekomme utilsigtet injektion eller indtagelse, skal patienten i flere dage under medicinsk overvågning for objektive og subjektive symptomer på systemisk slaphed eller muskellammelse.

Patienter, der frembyder symptomer på forgiftning med botulinumtoksin type A (universel slaphed, ptosis, diplopia, synke- og talebesvær eller lammelse af respirationsmusklerne), skal tages under overvejelse til hospitalsindlæggelse.

Med stigende dosering optræder der universel og kraftig muskellammelse. Når oropharynx- og oesofagus-muskulaturen er afficeret, kan der følge aspirationspneumoni. Hvis respirationsmusklerne bliver lammet, vil intubation og assisteret respiration være påkrævet, indtil bedring finder sted.

5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Muskelrelaksantium, perifert virkende middel, ATC-kode: M03A X01

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andet dermatologisk præparat, ATC-kode: D11AX

Clostridium botulinum type A neurotoksinkompleks blokerer perifer acetylkolinfrigivelse ved præsynaptiske, kolinerge nerveterminaler ved at spalte SNAP-25, et protein, der er nødvendigt for den vellykkede opbevaring og frigivelse af acetylkolin fra vesikler beliggende i nerveenderne.

Efter injektion er der en initial, hurtig høj-affinitetsbinding af toksin til specifikke celleoverfladereceptorer. Dette efterfølges af overførsel af toksinet over plasmamembranen ved hjælp af receptor-medieret endocytose. Til slut frigøres toksinet i cytoilet. Denne sidstnævnte proces ledsages af progressiv hæmning af acetylkolinfrigørelse; kliniske symptomer er manifesterede inden for 2-3 dage med maksimal effekt set inden for 5-6 uger efter injektion.

Regeneration efter intramuskulær injektion finder normalt sted inden for 12 uger efter injektion, når nerveterminalerne kommer frem og igen forbindes med endepladerne. Efter intrakutan injektion, hvor målet er svedkirtlerne, varede effekten i gennemsnit 7,5 måneder efter den første injektion hos patienter behandlet med 50 E pr. aksil. Hos 27,5 % af patienterne var effektvarigheden dog 1 år eller mere. Regeneration af de sympatiske nerveender, som innerverer svedkirtlerne, er ikke undersøgt efter intrakutan injektion med BOTOX.

Det pågældende neurotoksinkompleks i BOTOX stammer fra en ny Master Cell Bank. Klinisk kontrollerede undersøgelser på voksne viser samme effekt indenfor de samme doser som den tidligere tilgængelige BOTOX-formulering. Der er ikke udført klinisk kontrollerede undersøgelser på børn med den nye formulering.

Primær hyperhidrosis i aksillerne

Der er blevet udført en dobbeltblind, klinisk multicenterstudie med patienter, der frembød persisterende bilateral primær aksillær hyperhidrosis defineret som en gravimetrisk basislinjemåling på mindst 50 mg spontan svedproduktion i hver aksil over 5 minutter ved stuetemperatur og i hvile. Tre hundrede og tyve patienter blev randomiserede til at få enten 50 enheder **BOTOX**[®] (N=242) eller placebo (N=78). Behandlingsrespondere defineredes som personer, der udviste mindst 50 % reduktion i aksillær svedafsondring i forhold til basislinjen. Ved det primære slutpunkt, uge 4 efter injektion, var responsraten i **BOTOX**[®]-gruppen 93,8 % sammenlignet med 35,9 % i placebogruppen (p <0,001). Incidensen af respondere blandt de **BOTOX**[®]-behandlede patienter var fortsat signifikant højere (p <0,001) end blandt de placebo-behandlede patienter på alle tidspunkter efter behandling i op til 16 uger.

En åben opfølgingsstudie indrullerede 207 egnede patienter, som fik op til 3 **BOTOX**[®]-behandlinger. Samlet gennemførte 174 patienter hele den 16 måneders varighed af de 2 studier tilsammen (4 måneder dobbeltblindt og 12 måneder åben fortsættelse). Incidensen af klinisk respons i uge 16 var efter den første (n=287), anden (n=123) og tredje (n=30) behandling henholdsvis 85,0 %, 86,2 % og 80 %. Den gennemsnitlige effektvarighed var på basis af det kombinerede enkelt-dosisforsøg og det åbne fortsættelsesforsøg 7,5 måneder efter den første behandling, men for 27,5 % af patienterne var effektvarigheden 1 år eller mere.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

a) Generelle egenskaber hos det aktive stof:

Distributionsundersøgelser hos rotter indikerer langsom, muskulær diffusion af ¹²⁵I-botulinum-neurotoksin A-kompleks i musculus gastrocnemius efter injektion, efterfulgt af hurtig, systemisk metabolisering og udskillelse med urinen. Mængden af radioaktivt mærket materiale i musklen faldt ved en halveringstid på ca. 10 timer. På injektionsstedet var radioaktiviteten bundet til store proteinmolekyler, hvorimod det i plasma var bundet til små molekyler, hvilket tyder på hurtig, systemisk metabolisering af substratet. Inden for 24 timer fra doseringen var 60% af radioaktiviteten udskilt i urinen. Toksin metaboliseres sandsynligvis ved hjælp af proteaser, og de molekulære bestanddele recirkuleres via normal metabolisering.

Klassiske undersøgelser af absorption, distribution, biotransformation og elimination er ikke udført på det aktive stof på grund af arten af dette produkt.

b) Egenskaber hos patienter:

Det menes, at der sker en mindre systemisk fordeling af terapeutiske BOTOX-doser. Kliniske undersøgelser, der anvender elektromyografiske enkeltfiber-teknikker, har vist øget elektrofysiologisk, neuromuskulær aktivitet i muskler fjernt fra injektionsstedet, uden at disse var ledsaget af nogen som helst kliniske, objektive eller subjektive symptomer.

5.3 Prækliniske oplysninger

Reproduktionsundersøgelser

Når drægtige mus, rotter og kaniner fik intramuskulære injektioner af BOTOX i perioden med organdannelse, så var No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)-værdierne henholdsvis 4, 1 og 0.125 E/kg. Højere doser var forbundet med reduceret føtal legemsvægt og/eller reduceret ossifikation og hos kaniner sås endvidere aborter.

Andre undersøgelser

Foruden reproduktionstoksikologien er der foretaget følgende prækliniske sikkerhedsundersøgelser af BOTOX: Akut toksicitet, toksicitet ved gentagen injektion, lokal tolerance, mutagenicitet, antigenicitet og forlidelighed med humant blod. Disse undersøgelser viste, at der ikke er nogen speciel risiko for mennesker ved de klinisk relevante dosisniveauer. Den rekommanderede maksimumdosis for en enkelt behandling er på 300 E (dette svarer til 6 E/kg hos en person der vejer 50 kg). Den publicerede intramuskulære LD₅₀ for unge aber er 39 E/kg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Albumin, humant
Natriumchlorid

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke findes forlidelighedsundersøgelser, bør denne medicinalvare ikke blandes med andre medicinalvarer.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas: 2 år.
Rekonstitueret hætteglas: 4 timer.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Uåbnet hætteglas: Opbevares ved 2°C-8°C (i køleskab), eller opbevares i fryser (ved eller under -5°C).
Rekonstitueret hætteglas: Opbevares ved 2°C-8°C (i køleskab).

6.5 Emballage (art og indhold)

Hætteglas af ufarvet Type I-glas, a 10 ml nominal kapacitet, forsynet med en gummiprop og anbrudssikret aluminiumsforsøgling.

6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse

Det er god praksis at udføre rekonstitution af hætteglas og klargøring af sprøjte over plastforet afdækning af papir for at opfange alt spild. BOTOX rekonstitueres med sterilt, ukonserveret, almindeligt saltvand (0,9% natriumchlorid til injektionsvæske). Der trækkes en passende mængde fortyndingsmiddel (se fortyndingstabel nedenfor) op i en sprøjte.

Mængde tilsat fortyndingsmiddel (0,9% natriumchlorid, injektionsvæske)	Resulterende dosis (Enheder pr. 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

Da BOTOX berøves dets naturlige egenskaber ved boblen og lignende voldsom bevægelse, skal fortyndingsmidlet injiceres forsigtigt i hætteglasset. Kassér hætteglasset, hvis undertryk ikke trækker fortyndingsmidlet ind i hætteglasset. Rekonstitueret BOTOX er en klar, farveløs til let gullig opløsning uden partikelmateriale. Den rekonstituerede opløsning bør inden brug visuelt undersøges med henblik på renhed og fravær af partikler. Når BOTOX er rekonstitueret kan det opbevares i køleskab (2°C-8°C) i op til 4 timer før brug. Dette produkt er et engangsprodukt, hvorfor tiloversbleven opløsning bør bortskaffes.

For sikker bortskaffelse skal ubrugte hætteglas rekonstitueres med lidt vand og derefter autoklaveres. Alle brugte hætteglas, sprøjter og spild, etc. skal autoklaveres, eller det resterende BOTOX skal inaktiveres ved brug af en fortyndet hypochloritopløsning (0,5%) i 5 minutter.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Allergan Pharmaceuticals Ireland
 Castlebar Road
 Westport
 County Mayo
 Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AFA TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Februar 2003

BILAG IV
BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Betingelserne for markedsføringstilladelsen

CPMP's krav til den opfølgende sikkerhedsundersøgelse med henblik på fremtidig vurdering af de langsigtede virkninger af Botox

Der skal fremlægges yderligere sikkerhedsdata med henblik på fremtidig vurdering af de langsigtede virkninger af Botox-terapi ved aksillær hyperhidrosis.

Der skal gennemføres en langsigtet sikkerhedsundersøgelse i overensstemmelse med udkastet i den kliniske protokol, der er gennemgået af CPMP; denne undersøgelse skal resultere i data (sikkerhed – primær analyse og deskriptiv effekt) om mindst 100 patienter, som er blevet eksponeret for 3 behandlinger med BTX-A (alle patienter skal følges i mindst 30 måneder).

CPMP skal underrettes om starttidspunktet for rekrutteringen af patienter, og der skal fremlægges en situationsrapport ved afslutningen af rekrutteringen. 6 måneder efter undersøgelsens afslutning skal der fremlægges en endelig undersøgelsesrapport.