

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DER DARREICHUNGSFORM, DER STÄRKE
DER ARZNEIMITTEL, DER ART DER ANWENDUNG, DER INHABER DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN, DER ART DER VERPACKUNG UND
DER PACKUNGSGRÖSSEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>Phantasiebezeichnung/Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Verpackung</u>	<u>Packungsgröße</u>
Austria	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Einheiten	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Intradermale Anwendung	Durchstichflasche (Glas)	1 vial
Belgium	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Einheiten	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Intradermale Anwendung	Durchstichflasche (Glas)	1 vial
Denmark	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Einheiten	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Intradermale Anwendung	Durchstichflasche (Glas)	1 vial
Finland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Einheiten	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Intradermale Anwendung	Durchstichflasche (Glas)	1 vial
Greece	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Einheiten	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Intradermale Anwendung	Durchstichflasche (Glas)	1 vial
Germany	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Einheiten	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Intradermale Anwendung	Durchstichflasche (Glas)	1 vial
Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Einheiten	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Intradermale Anwendung	Durchstichflasche (Glas)	1 vial
Italy	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Einheiten	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Intradermale Anwendung	Durchstichflasche (Glas)	1 vial
Luxembourg	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Einheiten	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Intradermale Anwendung	Durchstichflasche (Glas)	1 vial
Portugal	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Einheiten	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Intradermale Anwendung	Durchstichflasche (Glas)	1 vial
Spain	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Einheiten	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Intradermale Anwendung	Durchstichflasche (Glas)	1 vial
Sweden	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Einheiten	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Intradermale Anwendung	Durchstichflasche (Glas)	1 vial

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>Phantasiebezeichnung/Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Verpackung</u>	<u>Packungsgröße</u>
Island	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Einheiten	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Intradermale Anwendung	Durchstichflasche (Glas)	1 vial
Norwegen	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Einheiten	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Intradermale Anwendung	Durchstichflasche (Glas)	1 vial

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EMEA UND BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG FÜR BOTOX

- Sicherheits- und Wirksamkeitsaspekte

Die pivotalen Studie und deren offene Weiterführung zeigen, dass Botox in der Dosierung von 50 Einheiten/Achselhöhle bei der symptomatischen Behandlung der primären Hyperhidrosis axillaris wirksam ist. Es wird bestätigt, dass die empfohlene Dosis nicht aus einer Studie zur Dosisfindung, sondern aus einer konfirmatorischen Studie (der pivotalen Studie) resultierte. Die Wahl der in der pivotalen Studie angewendeten Dosis beruhte auf der bei der Off-label-Anwendung allgemein üblichen Praxis. Die Dosis erwies sich mit einem vertretbaren Sicherheitsprofil als wirksam.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Botox bei wiederholter Anwendung für primäre Hyperhidrosis axillaris wurden nicht durch direkte Daten eindeutig nachgewiesen. Unter Berücksichtigung der durch die Anwendung bei anderen Indikationen entstandenen großen Datenbank und des Fehlens gegenteiliger Beweise wird jedoch anerkannt, dass das Nutzen/Risiko-Verhältnis von Botox für Langzeitanwendung günstig ist. Es ist ebenfalls wichtig anzuerkennen, dass die Wirkungsdauer von Botox bei primärer Hyperhidrosis länger als bei fokaler Dystonie ist, was eine sehr lange (mehrjährige) klinische Studie bedeuten würde, wenn die Wirksamkeit wiederholter Injektionen durch eine solche klinische Studie nachgewiesen werden müsste.

Nutzen/Risiko-Verhältnis

Die im Rahmen einer plazebokontrollierten klinischen Studie durchgeführte intradermale Injektion von 50 Einheiten Botox pro Achselhöhle reduzierte die mittlere Schweißproduktion innerhalb einer Woche nach Verabreichung auf physiologische Werte, und die Erhaltung des Nutzens betrug im Durchschnitt 30,6 Wochen. Diese klinischen Befunde und der bei den Patienten zu verzeichnende hohe Grad an Zufriedenheit mit der Behandlung waren den mit Plazebo erzielten Ergebnissen konstant in statistisch signifikanter Weise überlegen. Darüber hinaus hatte die Behandlung ein bemerkenswert benignes Sicherheitsprofil, das keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei über 440 Expositionen im Verlauf der Behandlung, keinen statistisch signifikanten Unterschied der unerwünschten Ereignisse insgesamt im Vergleich zu Plazebo und keine Veränderung des Profils unerwünschter Ereignisse bei wiederholten Arzneimittelexpositionen aufwies. Deshalb kann das Nutzen-Risiko-Profil von Botox für die beantragte Indikation als günstig betrachtet werden.

BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

In Erwägung folgender Gründe:

- Es wird bestätigt, dass keine spezifische Studie zur Dosisfindung durchgeführt wurde; die verfügbaren Daten werden als hinreichender Nachweis für die von dem Antragsteller beantragte Dosis von 50 Einheiten/Achselhöhle betrachtet.

- Es liegen keine Daten über wiederholte Anwendung vor, und die Anzahl der mit dieser Indikation untersuchten Patienten ist gering; die verfügbaren Daten werden als hinreichender Nachweis für die Wirksamkeit von Botox bei primärer Hyperhidrosis axillaris betrachtet. Botox wurde bisher bei Tausenden von Patienten für verschiedene Indikationen angewendet, und die im Rahmen der Gesamtanwendung bei allen Indikationen ermittelten Sicherheitsdaten sind beruhigend, wobei die speziell für diese Anwendung erhobenen Sicherheitsdaten berücksichtigt werden.

- Die anhand der 30 Patienten in dem vorliegenden Dossier erhobenen Daten können für die Unterstützung der Indikation als gering betrachtet werden, wenn man alle Daten berücksichtigt, die über die Erhaltung der Wirksamkeit bei wiederholter Behandlung mit Botox vorliegen. Die Follow-up-Dauer zum Nachweis der Wirksamkeit wiederholter Dosierungen wird für angemessen erachtet.

- Die Sicherheitsdatenbank zur Unterstützung der wiederholten, intermittierenden Anwendung ist klein und die Sachdienlichkeit der in der pivotalen Studie erhobenen Sicherheitsparameter gering. Bei einer Betrachtung in Verbindung mit den weiteren unterstützenden Daten wird dies jedoch für angemessen erachtet, da die angewendete Dosis im Bereich der festgelegten Indikationen liegt und das in der pivotalen Studie festgestellte Sicherheitsprofil nicht darauf schließen lässt, dass bei primärer Hyperhidrosis spezielle Nebenwirkungen auftreten;

hat der CPMP (Ausschuss für Arzneispezialitäten) die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels für die in Anhang III für Botox (siehe Anhang I) aufgeführte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels empfohlen.

ANHANG III
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BOTOX

100 Einheiten

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält: Clostridium botulinum Toxin Typ A (900 kD), 100 Einheiten / Durchstechflasche.

Eine Einheit entspricht der mittleren letalen Dosis (LD₅₀) nach intraperitonealer Injektion der rekonstituierten Lösung bei Mäusen unter definierten Bedingungen.

Diese Einheiten sind spezifisch für BOTOX und dürfen nicht auf andere Botulinumtoxin-Präparate übertragen werden.

Hilfsstoffe, siehe unter 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

Weißes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

BOTOX ist indiziert zur Behandlung von:

Blepharospasmus, hemifazialen Spasmus und koexistierenden fokalen Dystonien.

Idiopathischer rotatorischer zervikaler Dystonie (Torticollis spasmodicus).

Fokaler Spastizität

- in Zusammenhang mit dynamischer Spitzfußstellung infolge von Spastizität bei Patienten mit infantiler Zerebralparese, die zwei Jahre oder älter sind.
- des Handgelenkes und der Hand bei erwachsenen Schlaganfallpatienten.

Starke, fortbestehende primäre Hyperhidrosis axillaris, die störende Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens hat und mit einer topischen Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Für BOTOX empfohlene Dosierungen sind nicht auf andere Botulinumtoxin-Präparate übertragbar.

Die Dosierung bei älteren Patienten ist die Gleiche wie für andere Erwachsene.

Sicherheit und Wirksamkeit von BOTOX bei der Behandlung von Blepharospasmus, hemifazialen Spasmus oder idiopathischer zervikaler Dystonie ist bei Kindern (unter 12 Jahren) nicht nachgewiesen.

Sicherheit und Wirksamkeit von BOTOX bei der Behandlung der primären Hyperhidrosis axillaris wurden nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren untersucht.

BOTOX darf nur von Ärzten mit geeigneter Qualifikation und nachgewiesener Fachkenntnis in der Behandlung und der Anwendung der erforderlichen Ausstattung angewendet werden. Eine allgemeingültige optimale Dosis und eine Anzahl an Injektionsstellen im jeweiligen Muskel wurden nicht festgelegt. Deshalb ist die Behandlung eines Patienten vom behandelnden Arzt individuell zu gestalten. Die Festlegung einer optimalen Dosis sollte durch eine Dosistitration erfolgen.

Das empfohlene Injektionsvolumen pro Injektionsstelle im jeweiligen Muskel reicht von 0,05-0,1 ml (Blepharospasmus, hemifazialer Spasmus) bis zu 0,1-0,5 ml (zervikale Dystonie, infantile Zerebralparese).

Zur Behandlung der primären Hyperhidrosis axillaris wird ein Injektionsvolumen von 0,1 – 0,2 ml pro intradermaler Injektion empfohlen.

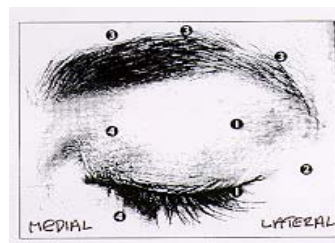
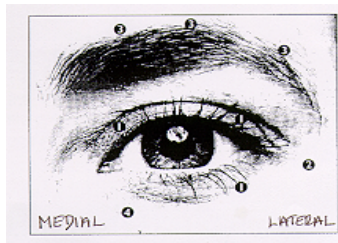
Siehe auch Verdünnungstabelle in Abschnitt 6.6

Hinsichtlich Hinweisen zur Handhabung und Entsorgung der Durchstechflaschen siehe 6.6

Blepharospasmus/hemifazialer Spasmus

Die BOTOX-Verdünnung wird mit einer sterilen 27-30 G/0,30-0,40 mm Nadel injiziert. Eine EMG-Ableitung ist nicht erforderlich. Die empfehlende Initialdosis beträgt 1,25-2,5 Einheiten. Die Injektionen erfolgen in den medialen und lateralen M. orbicularis oculi des Oberlids und den lateralen M. orbicularis oculi des Unterlids. Weitere Injektionen in die Augenbrauengegend, in den lateralen M. orbicularis und in die obere Gesichtshälfte können erfolgen, wenn dort befindliche Spasmen das Sehvermögen stören.

Injektionen in die Nähe des M. levator palpebrae sup. sollten vermieden werden, um so das Auftreten einer Ptosis gering zu halten. Aufgrund der Diffusion der Clostridium botulinum Toxin Typ A Lösung in den M. obliquus inf. kann sich eine Diplopie manifestieren. Diese unerwünschte Wirkung kann gering gehalten werden, wenn auf die mediale Injektion am unteren Augenlid verzichtet wird. In den nachfolgenden Abbildungen sind die möglichen Injektionsstellen dargestellt:



Im Allgemeinen stellt sich der erste Effekt der Injektion nach etwa drei Tagen ein und erreicht sein Maximum ein bis zwei Wochen nach der Behandlung. Die Wirkung hält ungefähr drei Monate vor. Bei Bedarf kann die Behandlung anschließend wiederholt werden.

Bei Wiederholungsbehandlungen kann die Dosis bis auf das Doppelte erhöht werden, wenn die Reaktion auf die Initialbehandlung als ungenügend betrachtet wird. Es scheint jedoch, dass eine Applikation von mehr als 5,0 Einheiten pro Injektionsstelle keinen zusätzlichen Nutzen hat. Initial dürfen nicht mehr als 25 Einheiten pro Auge appliziert werden. Eine Behandlung öfter als alle drei Monate erbringt normalerweise keinen zusätzlichen therapeutischen Effekt.

Bei der Behandlung des Blepharospasmus darf bei Folgeinjektionen eine Gesamtdosis von 100 Einheiten alle 12 Wochen nicht überschritten werden.

Patienten mit hemifazialen Spasmus oder Störungen des VII. Hirnnervs sind wie auf unilaterale Blepharospasmus zu behandeln, wobei in die übrigen betroffenen Fazialmuskeln BOTOX entsprechend dem Grad des Spasmus injiziert wird.

Zervikale Dystonie

Unter Verwendung einer geeigneten Nadel (25-30 G/0,50-0,30 mm) wird die rekonstituierte BOTOX-Lösung zur Behandlung der zervikalen Dystonie üblicherweise in den M. sternocleidomastoideus, M. levator scapulae, M. scalenus, M. splenius capitis und/oder M. trapezius injiziert. Muskelmasse und Hypertrophie- oder Atrophiegrad müssen im Hinblick auf die Dosierung berücksichtigt werden.

Treten bei der Isolation der einzelnen Muskeln Schwierigkeiten auf, sollten die Injektionen mit elektromyographischer Unterstützung durchgeführt werden. In initialen kontrollierten Studien zur Untersuchung der Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei cervikaler Dystonie wurden Dosen von 140-280 Einheiten pro Behandlung eingesetzt. In aktuelleren Untersuchungen wurde eine Dosierung von 95 –360 Einheiten (mit einer ungefähren mittleren Dosis von 240 Einheiten) gewählt. Wie bei jeder anderen Behandlung mit Arzneimitteln, sollten bislang unbehandelte Patienten als Initialdosis die niedrigste Wirkdosis erhalten. Pro Injektionsstelle dürfen nicht mehr als 50 Einheiten appliziert werden. In den M. sternocleidomastoideus dürfen nicht mehr als 100 Einheiten verabreicht werden. Um das Auftreten von Dysphagie zu minimieren, ist der M. sternocleidomastoideus nicht bilateral zu injizieren.

Bei der Ersttherapie sind nicht mehr als 200 Einheiten insgesamt zu injizieren. Bei Folgeinjektionen können je nach Initialwirkung Änderungen vorgenommen werden. Eine Gesamtdosis von 300 Einheiten pro Behandlung darf nicht überschritten werden. Die optimale Anzahl der Injektionsstellen hängt von der Größe des Muskels ab.

Eine klinische Besserung tritt im Allgemeinen innerhalb der ersten zwei Wochen nach der Injektion ein. Der maximale klinische Erfolg tritt im Allgemeinen sechs Wochen nach der Injektion ein. Behandlungsintervalle von weniger als 10 Wochen werden nicht empfohlen. In klinischen Studien wurden bezüglich der Dauer des therapeutischen Effekts beträchtliche Schwankungen (2 bis 33 Wochen) beobachtet. Im Durchschnitt hielt die Wirkung ungefähr 12 Wochen an.

Infantile Zerebralparese

Die rekonstituierte BOTOX-Lösung wird mit einer sterilen 23-26 G/0,60-0,45 mm Nadel injiziert. Sie wird an jeweils zwei Stellen des medialen bzw. lateralen Muskelkopfes des betroffenen M. gastrocnemius verabreicht. Bei Hemiplegie beträgt die anfänglich empfohlene Gesamtdosis 4 Einheiten/kg Körpergewicht in die betroffene Extremität. Bei Diplegie beträgt die anfänglich empfohlene Gesamtdosis 6 Einheiten/kg Körpergewicht, die zwischen den betroffenen Gliedmaßen aufgeteilt wird. Die Gesamtdosis darf 200 Einheiten nicht überschreiten.

Eine klinische Besserung tritt im Allgemeinen innerhalb der ersten zwei Wochen nach der Injektion ein. Wiederholungsinjektionen sollten erst gegeben werden, wenn die therapeutische Wirkung der vorangegangenen Injektionen abgeklungen ist, jedoch nicht häufiger als alle drei Monate. Möglicherweise lässt sich das Dosierungsschema so anpassen, dass ein Behandlungsintervall von wenigstens 6 Monaten erreicht werden kann.

Fokale Spastizität der oberen Extremitäten in Zusammenhang mit Schlaganfall

Die rekonstituierte BOTOX-Lösung wird für oberflächliche Muskeln mit einer sterilen 25, 27 oder 30 G Nadel und für tiefer gelegene Muskeln mit einer längeren Nadel injiziert. Die Lokalisierung der beteiligten Muskeln mittels einer EMG-Ableitung bzw. Nervenstimulation kann hilfreich sein. Durch Anwendung von BOTOX an mehreren Injektionsstellen wird ein gleichmäßigerer Kontakt mit den Innervationsbereichen der Muskeln erzielt, was bei großen Muskeln besonders nützlich ist.

Die genaue Dosis und die Anzahl der verwendeten Injektionsstellen sollte auf den einzelnen Patienten je nach Größe, Anzahl und Lage der beteiligten Muskeln, Schweregrad der Spastizität, Vorliegen lokaler Muskelschwäche und individuellem Ansprechen auf die Vorbehandlung abgestimmt werden.

In kontrollierten klinischen Studien wurden folgende Dosen angewendet:

Muskel	Gesamtdosis; Anzahl Injektionsstellen
Flexor digitorum profundus	15 - 50 Einheiten; 1-2 Injektionsstellen
Flexor digitorum sublimis	15 - 50 Einheiten; 1-2 Injektionsstellen
Flexor carpi radialis	15 - 60 Einheiten; 1-2 Injektionsstellen
Flexor carpi ulnaris	10 - 50 Einheiten; 1-2 Injektionsstellen
Adductor pollicis	20 Einheiten; 1-2 Injektionsstellen
Flexor pollicis longus	20 Einheiten; 1-2 Injektionsstellen

In kontrollierten und offenen, nicht kontrollierten klinischen Studien wurden Dosen zwischen 200 und 240 Einheiten, die zwischen ausgewählten Muskeln verteilt wurden, pro Behandlung angewendet.

In kontrollierten klinischen Studien wurden die Patienten über einen Zeitraum von 12 Wochen nach der Behandlung beobachtet. Eine Besserung des Muskeltonus trat innerhalb der ersten zwei Wochen ein, wobei sich die Spitzenwirkung im Allgemeinen innerhalb von vier bis sechs Wochen zeigte. In einer offenen, nicht kontrollierten Folgestudie erhielten die meisten Patienten in Abständen von 12 bis 16 Wochen Wiederholungsinjektionen, sobald die Wirkung auf den Muskeltonus nachließ. Diese Patienten erhielten über einen Zeitraum von 54 Wochen bis zu vier Injektionen mit einer maximalen kumulativen Dosis von 960 Einheiten. Sollte der behandelnde Arzt dies für angemessen halten, können Wiederholungsinjektionen verabreicht werden, wenn die Wirkung der vorherigen Injektion nachgelassen hat. Wiederholungsinjektionen sollten erst nach 12 Wochen vorgenommen werden. Das Ausmaß und Muster der Muskelspastizität zum Zeitpunkt der Wiederholungsinjektion kann eine Änderung der BOTOX-Dosis und der behandelten Muskeln notwendig machen. Die niedrigste wirksame Dosis sollte verwendet werden.

Primäre Hyperhidrosis axillaris

Die rekonstituierte BOTOX-Lösung (100 Einheiten/4,0 ml) wird mit einer 30 G Nadel injiziert. Innerhalb des hyperhidrotischen Bereiches jeder Achselhöhle werden 50 Einheiten BOTOX, gleichmäßig verteilt an mehreren etwa 1 – 2 cm auseinanderliegenden Stellen, intradermal injiziert. Der hyperhidrotische Bereich kann anhand von Standardanfärbeverfahren, z.B. dem Minor Jod-Stärke Test, ermittelt werden. Da andere Dosierungen als 50 Einheiten pro Achselhöhle nicht untersucht wurden, können sie nicht empfohlen werden.

In der Regel tritt eine klinische Besserung innerhalb der ersten Woche nach der Injektion ein. BOTOX kann wiederholt injiziert werden, wenn die Wirkung einer vorherigen Injektion nachläßt und der behandelnde Arzt dies für erforderlich hält. Injektionen sollten nicht häufiger als alle 16 Wochen wiederholt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Alle Indikationen

Sollte nach durchgeführter Erstapplikation auch nach einem Monat kein therapeutischer Effekt eintreten, sind folgende Maßnahmen durchzuführen:

- klinische Verifizierung der Toxinwirkung auf den injizierten Muskel; dies kann eine elektromyographische Untersuchung in einer hierfür spezialisierten Einrichtung beinhalten
- Analyse der Gründe für das Therapieversagen, z. B. schlechte Isolierung der Muskeln, die injiziert werden sollen, zu geringe Dosis, schlechte Injektionstechnik, fixe Kontraktur, zu schwacher Gegenmuskel, Antikörperbildung
- Überprüfung der Behandlung mit Clostridium botulinum Toxin Typ A als angemessene Therapieform.

- Sofern im Rahmen der Initialbehandlung keine unerwünschten Wirkungen aufgetreten sind, kann eine Wiederholungsbehandlung unter folgenden Voraussetzungen vorgenommen werden: 1.) Dosisanpassung unter Berücksichtigung der Analyse des vorausgegangenen Therapieversagens, 2.) EMG-Ableitung, 3.) Einhaltung eines 3-Monats-Intervalls zwischen der Initial- und der Wiederholungsbehandlung

Beim Ausbleiben des therapeutischen Effektes oder beim Nachlassen der Wirkung bei Wiederholungsinjektionen sind alternative Behandlungsmethoden in Betracht zu ziehen.

4.3 Gegenanzeigen

BOTOX darf nicht angewendet werden bei

- nachgewiesener Überempfindlichkeit gegenüber Clostridium botulinum Toxin Typ A (900 kD) oder einem der sonstigen Bestandteile
- Myasthenia gravis oder Eaton-Lambert- Syndrom.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bevor der Arzt BOTOX anwendet, muss er sich mit der Anatomie des Patienten sowie irgendwelchen aufgrund chirurgischer Eingriffe entstandenen anatomischen Veränderungen vertraut machen. Die empfohlenen Dosierungen und Häufigkeiten der Dosierung sind nicht zu überschreiten.

Sehr selten wurden nach der Injektion von Botulinumtoxin anaphylaktische Reaktionen beobachtet. Deshalb sollten Epinephrin (Adrenalin) und andere antianaphylaktische Maßnahmen verfügbar sein. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.8c.

Nach der Behandlung mit Clostridium botulinum Toxin Typ A wurde in seltenen Fällen über plötzliche Todesfälle berichtet, die gelegentlich mit Dysphagie, Pneumonie und / oder anderen Schwächezuständen assoziiert waren.

Patienten und Pflegepersonal sollten darauf hingewiesen werden, dass sofort der Arzt zu verständigen ist, wenn Schluck-, Sprech- oder Atemstörungen auftreten.

Klinische Fluktuationen, wie sie bei Folgeinjektionen mit BOTOX (und allen anderen Botulinumtoxinen) auftreten können, sind möglicherweise auf unterschiedliches Vorgehen beim Rekonstituieren, auf die gewählten Injektionsintervalle, die injizierten Muskeln und eine geringfügig variierende Aktivität des Toxins, bedingt durch die verwendete biologische Testmethode, zurückzuführen.

Durch zu hohe Dosen und zu häufige Injektionen kann es zu Antikörperbildung kommen. Dies kann zu Therapieversagen führen.

Bislang bewegungsarme Patienten sollten darauf hingewiesen werden, körperliche Aktivitäten langsam und vorsichtig wieder zu beginnen.

BOTOX sollte nur mit Vorsicht angewendet werden bei Entzündung der vorgesehenen Injektionsstelle(n) oder bei ausgeprägter Schwäche oder Atrophie des zu injizierenden Muskels. Bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose oder mit Erkrankungen, die zu peripheren neuromuskulären Dysfunktionen führen, sollte BOTOX ebenfalls nur mit Vorsicht angewendet werden.

BOTOX enthält Albumin vom Menschen. Werden Arzneimittel, die aus menschlichem Blut oder Plasma gewonnen werden, angewendet, so kann die Möglichkeit der Übertragung infektiöser Erreger nicht völlig ausgeschlossen werden. Zur Verringerung des Risikos einer Übertragung infektiöser Erreger werden Spender und Spenden unter strenger Kontrolle ausgewählt. Zusätzlich schließt das Produktionsverfahren Viren-Inaktivierungsvorgänge ein.

Blepharospasmus

Ein verringertes Blinzeln nach der Injektion von Botulinumtoxin in den M. orbicularis kann zu cornealen Erkrankungen führen. In Augen, die bereits einem chirurgischen Eingriff unterzogen worden sind, ist die Cornea-Sensibilität vorsichtig zu prüfen, zur Vermeidung eines Ektropium sollten keine Injektionen in die Unterlidregion erfolgen, jeglicher Epitheldefekt ist aktiv zu behandeln. Hierfür kann die Verwendung von Schutztropfen, Salben, weichen Verbandkontaktlinsen oder Verschließen des Auges mittels Augenklappe oder ähnlichem erforderlich sein.

In den weichen Augenlidgeweben treten leicht Ekchymosen auf. Dies kann durch sanfte Druckbehandlung an der Injektionsstelle unmittelbar nach der Injektion gering gehalten werden.

Aufgrund der anticholinergen Wirkung des Botulinumtoxins sollte BOTOX bei Patienten, für die das Risiko eines Engwinkelglaukom besteht, nur mit Vorsicht angewendet werden.

Zervikale Dystonie

Patienten mit zervikaler Dystonie sollten darauf hingewiesen werden, dass Injektionen von BOTOX milde bis schwere Dysphagien hervorrufen können, mit der Gefahr einer Aspiration und Dyspnoe. Ein medizinisches Eingreifen kann notwendig werden (künstliche Ernährung). In seltenen Fällen wurde über das Auftreten von Dysphagie assoziiert mit Aspirationspneumonie und Tod berichtet. Die Dysphagie kann bis zu zwei bis drei Wochen nach der Injektion andauern, jedoch wurde auch ein Andauern bis zu fünf Monate nach der Injektion beobachtet.

Die Begrenzung der in den M. sternocleidomastoideus injizierten Dosis auf weniger als 100 Einheiten kann die Häufigkeit des Auftretens von Dysphagie senken. Patienten mit geringerer Masse der Halsmuskeln oder Patienten, die bilaterale Injektionen in den M. sternocleidomastoideus erhalten, sind einem größeren Dysphagie-Risiko ausgesetzt. Für das Auftreten von Dysphagie wird die Ausbreitung des Toxins in die ösophageale Muskulatur verantwortlich gemacht.

Fokale Spastizität in Verbindung mit infantiler Zerebralparese und Spastizität des Handgelenkes und der Hand bei Erwachsenen, hervorgerufen durch Schlaganfall

BOTOX ist ein Arzneimittel zur Behandlung der fokalen Spastizität, das nur in Verbindung mit den üblichen Standard Behandlungsmethoden untersucht wurde und nicht als Ersatz für diese gedacht ist. BOTOX ist wahrscheinlich nicht geeignet, Bewegungseinschränkungen aufgrund fixer Kontrakturen zu verbessern.

Primäre Hyperhidrosis axillaris

Eine Anamnese und körperliche Untersuchung zusammen mit zusätzlich notwendigen, spezifischen Untersuchungen müssen durchgeführt werden, um mögliche Ursachen einer sekundären Hyperhidrosis (z.B. Hyperthyreose, Phäochromozytom) auszuschließen. Dadurch soll eine symptomatische Behandlung der Hyperhidrosis ohne Diagnose und/oder Behandlung der Grunderkrankung vermieden werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Theoretisch kann die Wirkung von Botulinumtoxin durch Aminoglykosidantibiotika, Spectinomycin oder andere Arzneimittel, die auf die neuromuskuläre Reizleitung wirken (z.B. Muskelrelaxantien des Turbocurarin-Typs) potenziert werden.

Spezielle Untersuchungen zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden nicht durchgeführt. Wechselwirkungen mit klinischer Relevanz wurden nicht berichtet.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Clostridium botulinum Toxin Typ A während der Schwangerschaft vor. In Studien an Tieren wurde eine reproduktionstoxische Wirkung nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. BOTOX sollte während der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob BOTOX in die Muttermilch übergeht. Die Anwendung von BOTOX während der Stillzeit kann nicht empfohlen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Die Auswirkungen von BOTOX auf die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen kann erst im Anschluß an die Behandlung beurteilt werden.

4.8 Nebenwirkungen

a) Allgemein

Aufgrund von Untersuchungsergebnissen aus kontrollierten klinischen Studien sind bei Behandlung von Blepharospasmus mit BOTOX für 35% der Patienten, bei Behandlung der zervikalen Dystonie für 28% der Patienten, bei Behandlung der infantilen Zerebralparese für 17% der Patienten und bei der Behandlung der primären Hyperhidrosis axillaris für 11 % der Patienten unerwünschte Wirkungen zu erwarten.

Bei 16% der Patienten in klinischen Studien, die mit BOTOX wegen fokaler Spastizität der oberen Extremitäten in Zusammenhang mit Schlaganfall behandelt wurden, traten unerwünschte Wirkungen auf.

Generell treten Nebenwirkungen innerhalb der ersten Tage nach der Injektion auf und sind vorübergehend.

Lokale Muskelschwäche stellt eine erwartete pharmakologische Wirkung von Botulinumtoxin im Muskelgewebe dar.

Wie bei Injektionen zu erwarten, können lokale Schmerzen, Druckempfindlichkeit und/oder Blutergüsse im Bereich der Injektionsstelle auftreten. Nach Injektionen mit Botulinumtoxin wurden auch Fieber und grippeähnliche Symptome berichtet.

b) Nebenwirkungen – Häufigkeitsangaben je Indikation

Nachfolgend sind aufgrund klinischer Erfahrungen für die einzelnen Anwendungsgebiete Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen gemacht. Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert: Sehr häufig (>1/10); Häufig (>1/100, <1/10); Gelegentlich (>1/1.000, <1/100), Selten (>1/10.000, <1/1.000); Sehr selten (<1/10.000).

Blepharospasmus / Hemifazialer Spasmus

Sehr häufig:	Ptosis.
Häufig:	Keratitis superficialis punctata, Lagophthalmus, trockenes Auge, Irritationen, Photophobie, Lakrimation.
Gelegentlich:	Keratitis, Ektropium, Diplopie, Schwindel, diffuses Exanthem / Dermatitis, Entropium, Schwäche der Fazialmuskeln, Erschlaffung des Gesichtes, Müdigkeit, Sehstörungen, verschwommenes Sehen.
Selten:	Schwellung der Augenlider.
Sehr selten:	Engwinkelglaukom, Ulcus corneae

Zervikale Dystonie

- Sehr häufig: Dysphagie ((siehe Abschnitt c) unten), lokale Schwäche, Schmerz.
Häufig: Schwindel, Hypertonie, Taubheitsgefühl, allgemeine Schwäche, Schläfrigkeit, grippeartige Symptome, Unwohlsein, Mundtrockenheit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Steifheit, Wundsein, Rhinitis, Infektion der oberen Atemwege.
Gelegentlich: Dyspnoe, Diplopie, Fieber, Ptosis, Stimmveränderungen.

Infantile Zerebralparese

- Sehr häufig: Virusinfektion, Ohrinfektion
Häufig: Myalgie, Muskelschwäche, Harninkontinenz, Somnolenz, Veränderungen des Gangbildes, Unwohlsein, Exanthem, nervöses Zittern.

Fokale Spastizität der oberen Extremitäten im Zusammenhang mit Schlaganfall

- Häufig: Ekchymose/Purpura/Blutung an der Einstichstelle, Schmerzen in den Armen, Muskelschwäche, Hypertonie, Brennen an der Einstichstelle
Selten: Hypoästhesie, Arthralgie, Asthenie, Schmerzen, Bursitis, Dermatitis, Kopfschmerzen, Überempfindlichkeit an der Einstichstelle, Unwohlsein, Übelkeit, Parästhesie, orthostatische Hypotonie, Pruritus, Hautausschlag, Unkoordiniertheit, Amnesie, zirkumorale Parästhesie, Depressionen, Insomnie, peripheres Ödem, Schwindel (einige der gelegentlich berichteten Nebenwirkungen können krankheitsbedingt sein)

Primäre Hyperhidrosis axillaris

- Häufig: Schweißbildung außerhalb der Achselhöhlen, Reaktionen an der Injektionsstelle, Schmerzen, Vasodilatation (Hitzewallungen)
Gelegentlich: Schwäche in den Armen, Juckreiz, Muskelschmerzen, Gelenkbeschwerden, Schmerzen in den Armen

c) Zusätzliche Informationen

Dysphagien können mild bis schwer sein, mit der Gefahr der Aspiration, was gelegentlich ein medizinisches Eingreifen erfordern kann. Siehe Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.

Nach der Behandlung mit Clostridium botulinum Toxin Typ A wurde in seltenen Fällen über plötzliche Todesfälle berichtet, die gelegentlich mit Dysphagie, Pneumonie und / oder anderen Schwächezuständen assoziiert waren.

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden seit der Einführung von BOTOX selten berichtet: Exanthem (einschließlich Erythema multiforme, Urticaria, Psoriasis-artiger Ausschlag), Pruritus und allergische Reaktionen.

Selten wurden unerwünschte Wirkungen berichtet, die das kardiovaskuläre System betrafen, wie Arrhythmie und Herzinfarkt, einige davon mit tödlichem Ausgang. Einige dieser Patienten wiesen Risikofaktoren, wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, auf.

Selten sind Berichte über anaphylaktische Schocks eingegangen, die in Verbindung mit der Anwendung von BOTOX zusammen mit anderen Wirkstoffen aufgetreten sind. Diese Wirkstoffe sind dafür bekannt, ähnliche Reaktionen hervorzurufen.

In einem Fall wurde über eine periphere Neuropathie berichtet. Ein männlicher schwergewichtiger Erwachsener erhielt über einen Zeitraum von 11 Wochen zur Behandlung von Nacken- und Rückenspasmen sowie starken Schmerzen insgesamt 1800 Einheiten BOTOX verteilt auf vier Injektionsintervalle.

Sehr selten wurde über das Auftreten eines Engwinkelglaukoms nach der Behandlung mit Botulinumtoxin bei Blepharospasmus berichtet.

Eine Patientin entwickelte zwei Tage nach der Injektion von 120 Einheiten BOTOX zur Behandlung der zervikalen Dystonie eine Erkrankung des Plexus brachialis, die etwa fünf Monate andauerte.

Bei der Behandlung der primären axillaren Hyperhidrosis wurde für 4,5 % der Patienten über einen Anstieg der Schweißbildung außerhalb der Achselhöhlen innerhalb eines Monats nach Injektion berichtet. Hierbei ergab sich kein Muster der betroffenen anatomischen Stellen. Bei etwa 30 % der Patienten konnte ein Rückgang innerhalb von 4 Monaten festgestellt werden. Gelegentlich (0,7 %) wurde über eine leichte, vorübergehende, nicht behandlungsbedürftige Schwäche in den Armen berichtet, die sich ohne Folgeerscheinungen besserte. Diese Nebenwirkung könnte mit der Behandlung, der Injektionstechnik oder beidem zusammenhängen. Bei der gelegentlich berichteten Muskelschwäche kann eine neurologische Untersuchung in Betracht gezogen werden. Zusätzlich ist eine Überprüfung der Injektionstechnik vor erneuten Injektionen ratsam, um die intracutane Platzierung der Injektionen sicherzustellen.

4.9 Überdosierung

Fälle systemischer Intoxikation aufgrund versehentlicher Injektion von BOTOX-Lösung wurden nicht berichtet. Ingestion von BOTOX ist nicht bekannt. Symptome einer Überdosierung treten nicht unmittelbar nach einer Injektion auf. Nach versehentlicher Injektion oder Ingestion muss der Patient mehrere Tage medizinisch überwacht werden. Symptome systemischer Intoxikation können generalisierte Schwäche oder Paralyse sein.

Bei Auftreten von Anzeichen einer Intoxikation mit Clostridium botulinum Toxin Typ A (generalisierte Schwäche, Ptosis, Diplopie, Schluck- und Sprechstörungen oder Parese der Atemmuskulatur) ist eine stationäre Behandlung einzuleiten.

Erhöhte Dosen führen zu generalisierter und profunder Myoparalyse. Sofern die Muskulatur von Oropharynx und Ösophagus betroffen sind, manifestiert sich evtl. eine Aspirationspneumonie. Wenn es zur Paralyse der Atemmuskulatur kommt, wird Intubation und assistierte Beatmung erforderlich, bis Besserung eintritt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Peripher wirksames Muskelrelaxans
ATC-Klasse M03A X01

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere dermatologische Zubereitungen
ATC-Klasse D11 AX

Das Clostridium botulinum Toxin Typ A blockiert durch Spaltung von SNAP-25 die periphere Acetylcholin-Freisetzung an den präsynaptischen Nervenendigungen. SNAP-25 ist ein Protein, das wesentlich ist für die erfolgreiche Bindung und Freisetzung von Acetylcholin aus den Vesikeln, die sich in den Nervenendigungen befinden.

Nach der Injektion erfolgt initial eine hoch-affine Bindung des Toxins an spezifische zelluläre Oberflächenrezeptoren. Durch einen Rezeptor-vermittelten Endozytose-Prozeß wird das Toxin durch die Plasmamembran transportiert und anschließend im Cytosol freigesetzt. Dieser Prozeß wird von einer progressiven Inhibition der Acetylcholin-Freisetzung begleitet. Klinische Befunde manifestieren sich innerhalb von 2-3 Tagen. Die maximale Wirkung ist 5-6 Wochen nach der Injektion zu beobachten.

Die Wiederherstellung der Impulsübertragung nach intramuskulärer Injektion erfolgt normalerweise innerhalb von 12 Wochen nach Injektion durch neugebildete Nervenendigungen und deren

Wiederverbindung mit den motorischen Endplatten. Nach intradermaler Injektion, deren Ziel die ekkrinen Schweißdrüsen sind, hielt die Wirkung nach der ersten Injektion von 50 Einheiten pro Achsel durchschnittlich 7,5 Monate an. Bei 27,5 % der Patienten hielt die Wirkung sogar 1 Jahr und länger an. Für die intradermale Injektion mit BOTOX wurde die Wiederherstellung der sympathischen Nervenendigungen, welche die Schweißdrüsen innervieren, nicht untersucht.

Der Neurotoxinkomplex in BOTOX wurde aus einer neuen Stammzellbank gewonnen. In klinischen Studien an Erwachsenen konnte für das neue BOTOX-Präparat im Vergleich zum bislang erhältlichen BOTOX-Präparat eine annähernd gleiche Wirksamkeit über den gesamten Dosisbereich gezeigt werden. Klinische Studien an Kindern wurden mit dem neuen Arzneimittel nicht durchgeführt.

Primäre Hyperhidrosis axillaris

Es wurde eine doppel-blinde, multizentrische klinische Studie an Patienten mit persistierender bilateraler primärer Hyperhidrosis axillaris durchgeführt. Eine Hyperhidrosis axillaris lag vor, wenn bei einer Ausgangsmessung in Ruhe und bei Raumtemperatur pro Achsel über 5 Minuten mindestens 50mg Schweiß spontan produziert wurden. 320 Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder 50 Einheiten BOTOX (N=242) oder Placebo (N=78). Patienten wurden als auf die Therapie ansprechend definiert, wenn sie zumindest eine Reduzierung der Achselschweißproduktion um 50% von der Ausgangsmessung zeigten. Am primären Endpunkt 4 Wochen nach den Injektionen sprachen in der BOTOX-Gruppe 93,8% der Patienten im Vergleich zu 35,9% der Patienten in der Placebo-Gruppe ($p<0,001$) auf die Behandlung an. Die Rate der auf die Therapie ansprechenden Patienten war in der BOTOX-Gruppe kontinuierlich an allen nachfolgenden Messpunkten bis zu 16 Wochen nach den Injektionen signifikant größer ($p<0,001$) als in der Placebo-Gruppe.

In einer offenen Folgestudie wurden 207 geeignete Patienten eingeschlossen, die bis zu 3 BOTOX-Behandlungen erhielten. Insgesamt schlossen 174 Patienten die volle Dauer von 16 Monaten der zwei kombinierten Studien ab (4 Monate doppel-blind und 12 Monate offene Nachfolgestudie). Die Ansprechrate 16 Wochen nach der ersten ($n = 287$), der zweiten ($n = 123$) und der dritten ($n = 30$) Behandlung war jeweils 85,0%, 86,2% und 80%. Die mittlere Dauer der Wirkung basierend auf der Einzelbehandlung kombiniert mit der offenen Nachfolgestudie war 7,5 Monate nach der ersten Behandlung, jedoch hielt der Effekt bei 27,5% der Patienten über ein Jahr oder länger an.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

a) Allgemeine Eigenschaften des arzneilich wirksamen Bestandteils:

In Untersuchungen an Ratten zur Verteilung des Toxins konnte nach Injektion für ^{125}I -markiertes Botulinumtoxin Typ A eine langsame Diffusion in den M. gastrocnemius gezeigt werden, gefolgt von einer schnellen systemischen Metabolisierung und Ausscheidung im Harn. Die Halbwertszeit des markierten Materials betrug etwa 10 Stunden. An der Injektionsstelle wurde Radioaktivität an große Protein-Moleküle gebunden. Im Plasma erfolgte die Bindung an kleine Moleküle, was auf einen schnellen systemischen Metabolismus schließen läßt. Innerhalb von 24 Stunden nach Applikation wurden 60% der Radioaktivität über den Urin ausgeschieden. Das Toxin wird vermutlich von Proteasen metabolisiert und die Molekülkomponenten werden auf dem normalen Stoffwechselweg wiederverwertet.

Aufgrund der Beschaffenheit von Clostridium botulinum Toxin Typ A wurden keine klassischen Resorptions-, Verteilungs-, Biotransformations- und Eliminationsuntersuchungen mit dem Wirkstoff durchgeführt.

b) Verteilung des arzneilich wirksamen Bestandteils im Patienten:

Es wird angenommen, daß therapeutische BOTOX-Dosen wenig systemisch verteilt werden. In klinischen Studien konnte mit Hilfe der Einzelfaser-EMG-Technik für Muskeln, die entfernt von der Injektionsstelle lagen, eine erhöhte elektrophysiologische neuromuskuläre Aktivität gezeigt werden. Gleichzeitige klinische Befunde oder Symptome wurden nicht beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionstoxikologie

Trächtige Mäuse, Ratten und Kaninchen erhielten während der Organogenese intramuskuläre Injektionen von BOTOX. Der NOAEL-Wert (No Observed Adverse Effect Level) in der Entwicklungsphase lag bei 4, 1 bzw. 0,125 Einheiten/kg Körpergewicht. Höhere Dosen führten zu verminderten fetalen Körpergewichten und/oder verzögerter Skelett-Ossifikation. Bei Kaninchen wurden Aborte beobachtet.

Andere Untersuchungen

Zusätzlich zur Reproduktionstoxikologie wurden die folgenden präklinischen Studien zur Sicherheit von BOTOX durchgeführt: akute Toxizität, chronische Toxizität, lokale Verträglichkeit, Mutagenität, Antigenität, sowie Verträglichkeit mit menschlichem Blut. Für klinisch relevante Dosen konnte in diesen Studien kein spezielles Risiko für den Menschen nachgewiesen werden. Es wird empfohlen, eine maximale Dosis von 300 Einheiten (dies entspricht 6 Einheiten/kg für eine Person von 50 kg Körpergewicht) pro Behandlung nicht zu überschreiten. Aus der Literatur ist für juvenile Affen bei intramuskulärer Applikation eine LD₅₀ von 39 Einheiten/kg Körpergewicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

Albumin vom Menschen
Natriumchlorid

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Verträglichkeitsstudien zu möglichen Inkompatibilitäten durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche - 2 Jahre
Gebrauchsfertige Injektionslösung - 4 Stunden.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Ungeöffnete Durchstechflaschen: Bei 2°C - 8°C lagern (im Kühlschrank) oder Tiefgekühlt lagern (bei -5°C oder darunter).

Gebrauchsfertige Injektionslösung: Bei 2°C-8°C lagern (im Kühlschrank).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus ungefärbtem Glas Typ I, Sollkapazität 10 ml, mit Gummistopfen und Aluminium-Bördelkappe.

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Das Rekonstituieren des Flascheninhalts und das Aufziehen der Spritze ist über plastikbeschichteten Papiertüchern durchzuführen, um evtl. Spritzer aufzufangen. Zur Herstellung einer gebrauchsfertigen Lösung von BOTOX ist unkonservierte, sterile, physiologische Natriumchloridlösung (0,9%ige Natriumchloridlösung zur Injektion) zu verwenden. Eine vorgeschriebene Menge Lösungsmittel (siehe Verdünnungstabelle unten) wird mit einer Spritze aufgezogen.

<u>Zugegebene Menge Lösungsmittel (0,9%ige Natriumchloridlösung zur Injektion)</u>	<u>Erhaltene Dosis (in Einheiten pro 0,1 ml)</u>
0,5 ml	20,0 Einheiten
1,0 ml	10,0 Einheiten
2,0 ml	5,0 Einheiten
4,0 ml	2,5 Einheiten
8,0 ml	1,25 Einheiten

Da BOTOX durch Blasenbildung oder ähnlich heftige Bewegungen denaturiert wird, muss die Natriumchloridlösung vorsichtig in die Durchstechflasche hineingegeben werden. Die Durchstechflasche ist zu verwerfen, wenn in der Flasche kein Unterdruck vorhanden ist, der das Lösungsmittel aus der Spritze ansaugt. Die BOTOX-Lösung ist klar, farblos bis schwach gelblich und frei von Partikeln. Sie muss vor Anwendung visuell auf Klarheit und Partikelfreiheit geprüft werden. Die gebrauchsfertige BOTOX-Lösung kann vor Anwendung bis zu 4 Stunden bei 2 °C bis 8 °C (im Kühlschrank) gelagert werden. Dieses Arzneimittel ist nur für den Einmal-Gebrauch bestimmt und nicht verwendete Reste der Injektionslösung müssen verworfen werden.

Zur sicheren Entsorgung sind nicht verwendete Durchstechflaschen mit einer kleinen Menge Wasser zu rekonstituieren und anschließend zu autoklavieren. Verwendete Durchstechflaschen und Spritzen sowie verschüttetes Material sind für die Dauer von 5 Minuten zu autoklavieren bzw. das restliche BOTOX ist mit verdünnter Hypochloritlösung (0,5%) zu inaktivieren.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
County Mayo
Ireland

8. ZULASSUNGSNUMMER

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

ANHANG IV
BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen

CPMP-Anforderungen in Bezug auf ein Follow-up der Sicherheitsstudie zur prospektiven Beurteilung der Langzeitwirkungen von Botox

Weitere Sicherheitsdaten sind zur prospektiven Beurteilung der Langzeitwirkung von Botox-Therapie bei Hyperhidrosis axillaris vorzulegen.

Eine Langzeitsicherheitsstudie ist gemäß dem Entwurf des vom CPMP überprüften klinischen Protokolls durchzuführen, das Daten (Sicherheit - Primäranalyse, sowie beschreibende Wirksamkeit) zu mindestens 100 Patienten liefern soll, an denen drei Behandlungen mit BTX-A durchgeführt wurden (alle Patienten sind während eines Zeitraums von mindestens 30 Monaten zu beobachten).

Der CPMP wird vom Beginn der Aufnahme von Patienten in Kenntnis gesetzt und ein Statusbericht ist bei Abschluss der Aufnahme vorzulegen. Ein Studienabschlussbericht ist 6 Monate nach Abschluss der Studie einzureichen.