

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA,
ANTOREITISTÄ, MYYNTILUVAN HALTIJOISTA, PAKKAUKSESTA JA
PAKKAUSKOISTA JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kaupan nimi</u> <u>/Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Pakkaus</u>	<u>Pakkausko</u>
Austria	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 yksikköä	Injektiokuiva-aine, liuosta varten	Ihon sisään	Injektiopullo (lasi)	1 injektiopullo
Belgium	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 yksikköä	Injektiokuiva-aine, liuosta varten	Ihon sisään	Injektiopullo (lasi)	1 injektiopullo
Denmark	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 yksikköä	Injektiokuiva-aine, liuosta varten	Ihon sisään	Injektiopullo (lasi)	1 injektiopullo
Finland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 yksikköä	Injektiokuiva-aine, liuosta varten	Ihon sisään	Injektiopullo (lasi)	1 injektiopullo
Greece	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 yksikköä	Injektiokuiva-aine, liuosta varten	Ihon sisään	Injektiopullo (lasi)	1 injektiopullo
Germany	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 yksikköä	Injektiokuiva-aine, liuosta varten	Ihon sisään	Injektiopullo (lasi)	1 injektiopullo
Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 yksikköä	Injektiokuiva-aine, liuosta varten	Ihon sisään	Injektiopullo (lasi)	1 injektiopullo
Italy	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 yksikköä	Injektiokuiva-aine, liuosta varten	Ihon sisään	Injektiopullo (lasi)	1 injektiopullo
Luxembourg	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 yksikköä	Injektiokuiva-aine, liuosta varten	Ihon sisään	Injektiopullo (lasi)	1 injektiopullo
Portugal	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 yksikköä	Injektiokuiva-aine, liuosta varten	Ihon sisään	Injektiopullo (lasi)	1 injektiopullo
Spain	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 yksikköä	Injektiokuiva-aine, liuosta varten	Ihon sisään	Injektiopullo (lasi)	1 injektiopullo
Sweden	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 yksikköä	Injektiokuiva-aine, liuosta varten	Ihon sisään	Injektiopullo (lasi)	1 injektiopullo

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>/Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Pakkaus</u>	<u>Pakkauskoko</u>
Islanti	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 yksikköä	Injektiokuiva-aine, liuosta varten	Ihon sisään	Injektiopullo (lasi)	1 injektiopullo
Norja	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 yksikköä	Injektiokuiva-aine, liuosta varten	Ihon sisään	Injektiopullo (lasi)	1 injektiopullo

LIITE II

EMEA:N ESITTÄMÄT TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA VALMISTEYHTEENVEDON MUUTTAMISEN PERUSTEET

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

YHTEENVETO BOTOX-VALMISTEEN TIETEELISESTÄ ARVIOINNISTA

- Turvallisuutta ja tehokkuutta koskevat asiat

Avaintutkimus (pivotal trial) ja sen avoin jatkotutkimus osoittavat, että 50 yksikköä Botoxia kainaloa kohden on tehokas annos primaarin aksillaarisen hyperhidroosin oireenmukaiseen hoitoon. Tiedossa on, että suositeltua annosta ei ole määritetty annoshakututkimuksessa (dose-finding study), vaan annos perustuu konfirmatoriseen avaintutkimukseen, jossa käytetty annostus oli yleisen off-label-hoitokäytännön mukainen. Edellä mainittu annos osoittautui tehokkaaksi, ja sen turvallisuusprofiili oli hyväksyttävä.

Botox-valmisteen turvallisuutta ja tehokkuutta primaarin aksillaarisen hyperhidroosin toistuvassa hoidossa ei ole pitävästi osoitettu juuri tätä käyttöaihetta koskevan tutkimustiedon perusteella. Koska valmisteen muista käyttöaiheista on kuitenkin kertynyt laaja tietokanta ja koska näyttöä vakavista haitoista ei ole, sen hyöty-haittasuhdetta pidetään suotuisana pitkäaikaikäkäytössäkin. On myös tärkeää huomata, että Botox-valmisteella saatu vaste kestää primaarissa hyperhidroosissa pitempään kuin fokaalisessa dystoniassa. Tämä viittaa siihen, että toistuvien injektioiden tehon osoittamiseksi tarvittaisiin hyvin pitkään (useita vuosia) jatkuva kliininen tutkimus.

Hyöty-haittasuhde

Ihonsisäisellä Botox-injektiolla (50 yksikköä/kainalo), jota tutkittiin plasebo-kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, keskimääräinen hieneritys väheni fysiologiselle tasolle viikon kuluessa lääkkeen annosta. Vaste kesti keskimäärin 30,6 viikkoa. Lumelääkkeeseen verrattuna Botox-hoidon kliiniset tulokset olivat parempia ja potilaat tyytyväisempiä, ja ero oli tilastollisesti merkitsevä kautta linjan. Lisäksi Botox-hoidon turvallisuusprofiili oli huomattavan suotuisa eikä sen käyttöön havaittu liittyvän vakavia haittatapahtumia, kun altistuksia oli yli 440. Plaseboon verrattuna ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa haittatapahtumien kokonaisesiintyvyydessä eikä haittatapahtumaprofiili muuttunut toistuvissa altistuksissa. Näin ollen Botox-valmisteen hyöty-haittasuhdetta voidaan pitää suotuisana ehdotetussa käyttöaiheessa.

VALMISTEYHTEENVEDON MUUTTAMISEN PERUSTEET

Sen johdosta, että

- vaikka on tiedossa, ettei annoshakututkimusta ole tehty, käytettävissä olevia tietoja pidetään riittävinä osoittamaan, että hakijan ehdottama annos 50 yksikköä kainaloa kohden on hyväksyttävä,
- vaikka toistuvasta käytöstä ei ole tietoja ja kyseessä olevassa käyttöaiheessa tutkittuja potilaita on vähän, käytettävissä olevia tietoja pidetään riittävinä osoittamaan, että Botox-valmiste on tehokas lääke primaarin aksillaarisen hyperhidroosin hoitoon. Tuhannet potilaat ovat nyt käyttäneet Botox-valmistetta useammassa käyttöaiheessa ja kaikista käyttöaiheista kertyneet turvallisuutta koskevat tiedot viittaavat siihen, ettei turvallisuusriskejä ole, kun otetaan huomioon erityisesti kyseessä olevasta käyttöaiheesta kertyneet tiedot,
- vaikka nyt käsillä olevissa asiakirjoissa on mukana tutkimustuloksia 30 potilaasta, mikä on vähäinen määrä käyttöaiheen tueksi, kun otetaan huomioon kaikki toistuvien Botox-hoitojen tehokkuuden ylläpidosta saatavilla oleva tieto, seuranta-aikaa pidetään riittävänä osoittamaan toistuvien annosten teho,
- vaikka Botox-valmisteen toistuvan, jaksoittaisen käytön tueksi on vain vähän tietoa sen turvallisuutta koskevassa tietokannassa ja vaikka avaintutkimuksessa käytetyt turvallisuusparametrit ovat suhteutettuna käyttöä tukevaan näyttöön osin epäsoivia, tietoja pidetään riittävinä, koska käytetty annos on samaa suuruusluokkaa kuin hyväksytyissä käyttöaiheissa eikä avaintutkimuksessa esille tullut turvallisuusprofiili viittaa siihen, että primaarin hyperhidroosin yhteydessä ilmenisi erityisiä haittavaikutuksia,

CPMP on suositellut, että Botox-valmisteelle myönnetään myyntilupa, jonka valmisteyhteenvedo on liitteenä III (ks. liite I).

LIITE III
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

BOTOX

100 yksikköä

Injektiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yhden injektiopullon sisältö: Tyypin A *Clostridium botulinum* -neurotoksiinikompleksi (900 kD), 100 yksikköä/injektiopullo.

Yksi yksikkö vastaa keskimääräistä kuolettavaa annosta (LD₅₀), kun käyttövalmiiksi saatettua valmistetta injektoidaan eläinkokeissa hiiren vatsaonteloon .

Nämä yksiköt pätevät nimenomaan BOTOXiin, eikä niitä voi soveltaa muihin botulinumtoksiinivalmisteisiin.

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

BOTOX on tarkoitettu seuraavien tilojen hoitoon:

Blefarospasmi ja hemifasiaalinen spasmi sekä niihin liittyvät fokaaliset dystoniat.

Idiopaattinen servikaalinen rotaatiodystonia (spastinen kierokaula).

Fokaalinen spastisuus,

- joka liittyy dynaamisen spastisuuden aiheuttamaan nilkan ekvinus (yliojennus) virheasentoon pystyasennossa liikkuvalla vähintään 2-vuotiaalla CP-lapsella.
- joka ilmenee aikuisilla aivohalvauksen jälkeen ranteessa ja kädessä

Jatkuva, vakava ja paikalliseen hoitoon reagoimaton kainaloiden primaarinen hyperhidroosi, joka häiritsee potilaan päivittäisiä toimintoja.

4.2 Annostus ja antotapa

BOTOXin suositeltua annostusta ei voi soveltaa muihin botulinumtoksiinivalmisteisiin.

Annostus on vanhuksilla sama kuin muilla aikuisilla.

BOTOXin turvallisuutta ja tehokkuutta blefarospasmin tai hemifasiaalisen spasmin tai idiopaattisen servikaalisen dystonian hoidossa lapsilla (alle 12-vuotiailla) ei ole osoitettu. BOTOXin turvallisuutta ja tehokkuutta kainaloiden primaarisen hyperhidroosin hoidossa alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla ei ole tutkittu.

BOTOX-hoitoa saavat antaa vain asianmukaisen koulutuksen saaneet lääkärit, joilla on dokumentoitua kokemusta tällaisesta hoidosta ja vaadittavien laitteiden käytöstä.

Yleispäteviä optimaalisia annostuksia tai lihaskohtaisten injektiokohtien määrää ei ole vahvistettu. Siksi lääkärin tulee laatia potilaalle yksilöllinen hoito-ohjelma. Optimaalinen annostus on määritettävä muuttamalla annosta vähän kerrallaan.

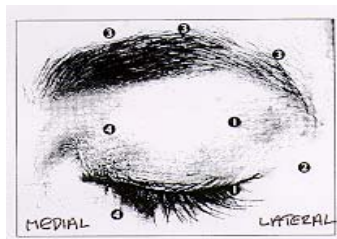
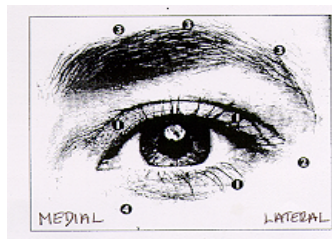
Suosittelut injektiomäärät yhtä lihaskohtaa kohti ovat 0,05 - 0,1 ml (blefarospasmi, hemifasiaalinen spasmi) ja 0,1 - 0,5 ml (servikaalinen dystonia, CP-oireyhtymä). Suositellut injektiomäärät kainaloiden primaarisessa hyperhidroosissa yhtä ihonsisäistä injektioa kohti on 0,1 - 0,2 ml.

Tutustu myös kohdassa 6.6 olevaan laimennustaulukkoon.

Ohjeita injektiopullojen käytöstä, käsittelystä ja hävittämisestä on kohdassa 6.6.

Blefarospasmi ja hemifasiaalinen spasmi

Käyttövalmis BOTOX injektoidaan käyttämällä steriiliä 27 - 30 gaugen (0,40 - 0,30 mm:n) neulaa. Elektromyografiaohjaus ei ole välttämätöntä. Suositeltu aloitusannos on 1,25 - 2,5 yksikköä yläluomen mediaaliseen ja lateraaliseen orbicularis oculiin sekä alaluomen lateraaliseen orbicularis oculiin. Injektioita voidaan antaa myös muihin kohtiin silmäkulman alueelle, lateraaliseen orbicularikseen ja kasvojen yläosaan, jos näiden alueiden lihaskouristukset häiritsevät näkemistä. Hoidon komplikaationa mahdollisesti ilmenevän ptoosin riskiä voidaan pienentää välttämällä injektioita levator palpebrae superioriksen läheisyydessä, ja diplopan riskiä voidaan pienentää välttämällä mediaalisia alaluomi-injektioita ja vähentämällä näin diffuusiota alavinoon silmälihakseen. Seuraavissa kuvissa esitetään käytettävät injektiokohdat.



Vaikutus alkaa yleensä kolmen päivän kuluessa ja on huipussaan 1 - 2 viikon kuluttua hoidosta. Hoidon vaikutus kestää yleensä noin kolme kuukautta, minkä jälkeen hoito voidaan toistaa tarvittaessa. Uusilla hoitokertoilla annos voidaan jopa kaksinkertaistaa ensimmäisestä hoitokerrasta, jos ensimmäisen hoitokerran tuloksia pidetään riittämättöminä. Yli 5,0 yksikön injektioiminen yhteen injektiokohtaan ei kuitenkaan näytä parantavan hoitotulosta merkittävästi. Ensimmäisellä hoitokerralla silmäkohtainen annos ei saa ylittää 25:tä yksikköä. Yleensä hoidon toistaminen useammin kuin 3 kuukauden välein ei tuota lisähyötyä.

Blefarospasmin hoidossa kokonaisannostus ei saa ylittää 100 yksikköä 12:ssa viikossa.

Hemifasiaalisesta spasmista tai kasvohermon (VII aivohermo) häiriöistä kärsiviä potilaita hoidetaan kuten yksipuolisesta blefarospasmissa kärsiviä potilaita. Muihin kasvolihaksiin annetaan injektioita tarpeen mukaan.

Servikaalinen dystonia

Käyttövalmis BOTOX injektoidaan sopivan kokoisella neulalla (yleensä 25 - 30 gaugea / 0,50 - 0,30 mm).

Servikaalisessa dystoniassa BOTOXia voidaan tyypillisesti injektoida seuraaviin lihaksiin: sternocleidomastoideus, levator scapulae, scalenus, splenius capitis ja/tai trapezius. Sopivaa annosta valittaessa on huomioitava potilaan lihassmassa sekä hypertrofian tai atrofian aste.

Jos yksittäisiä lihaksia on vaikea paikantaa, injektiot on annettava elektromyografian avulla. Alustavissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa pyrittiin selvittämään valmisteen turvallisuutta ja sen tehokkuutta servikaalisen dystonian hoidossa, käyttövalmiin BOTOXin annokset olivat 140 - 280 yksikköä. Uudemmissa tutkimuksissa annokset ovat olleet 95 - 360 yksikköä (keskiarvo noin 240 yksikköä). Kuten aina lääkkeitä käytettäessä, uusien potilaiden hoito tulee aloittaa pienintä tehokasta annosta käyttäen. Yhteen kohtaan ei saa injektoida yli 50:tä yksikköä. Sternocleidomastoideukseen ei saa injektoida yli 100:aa yksikköä. Dysfagian riskin vähentämiseksi sternocleidomastoideukseen ei saa antaa bilateraalista injektiota. Ensimmäisellä hoitokerralla kokonaisannos ei saa ylittää 200:aa yksikköä. Myöhemmillä hoitokerroilla annosta muutetaan ensimmäisen hoitokerran vasteen perusteella. Yhden hoitokäynnin kokonaisannos ei saa ylittää 300:aa yksikköä. Injektiokohtien optimaalinen lukumäärä riippuu lihaksen koosta.

Kliininen vaste ilmenee yleensä ensimmäisten kahden viikon kuluessa injektioista. Suurin kliininen hyöty saavutetaan yleensä kuusi viikkoa injektion jälkeen. Alle 10 viikon hoitoväliä ei suositella. Hyötyvaikutuksen kesto vaihteli kliinisissä tutkimuksissa huomattavasti (2 - 33 viikkoa). Tyypillisessä tapauksessa vaikutus kesti noin 12 viikkoa.

CP-lapset

Käyttövalmis BOTOX injektoidaan steriilillä 23 - 26 gaugen (0,60 - 0,45 mm:n) neulalla. Injektio annetaan spastisen kaksoiskantalihaksen (m. gastrocnemius) mediaaliseen ja lateraaliseen päähän. Hemiplegiassa suositeltava aloitusannos on potilaan painon mukaan 4 yksikköä/kg spastiseen raajaan. Diplegiassa suositeltava aloitusannos on potilaan painon mukaan 6 yks/kg jaettuna spastisten raajojen kesken. Kokonaisannos ei saa ylittää 200:aa yksikköä.

Kliininen vaste ilmenee yleensä ensimmäisten kahden viikon kuluessa injektioista. Uusi injektio tulee antaa, kun edellisen injektion kliininen vaikutus heikkenee, mutta ei useammin kuin kolmen kuukauden välein. Annostusohjelmaa voidaan tarvittaessa muuttaa siten, että hoitokertojen väliksi tulee vähintään kuusi kuukautta.

Fokaalinen yläraajan spastisuus, joka liittyy halvaukseen

Käyttövalmis BOTOX injektoidaan käyttäen steriiliä 25, 27 tai 30 gaugen neulaa injektoitaessa pinnallisiin lihaksiin. Injektoitaessa syvemmillä oleviin lihaksiin käytetään pidempää neulaa. Lihasten paikallistaminen elektromyografialla tai hermostimuloinnilla voi olla hyödyllistä. Monen injektointikohtien käyttäminen mahdollistaa sen, että BOTOX pääsee tasaisemmin kosketuksiin hermolihaskohtien kanssa. Monen injektointikohtien käyttämisestä on hyötyä etenkin suurempien lihasten yhteydessä.

Tarkka annostus ja injektointikohtien määrä on sopeutettava lihasten kokoon, määrään ja sijaintiin sekä spastisuuden vakavuusasteeseen, mahdolliseen paikalliseen lihasheikkouteen ja potilaan aikaisempaan hoitovasteeseen.

Kontrolloiduissa kliinisissä kokeissa annettiin seuraavat annokset:

Lihás	Kokonaisannos; Injektointikohtien määrä
Flexor digitorum profundus	15 - 50 yks.; 1-2 kohtaa
Flexor digitorum sublimis	15 - 50 yks.; 1-2 kohtaa
Flexor carpi radialis	15 - 60 yks.; 1-2 kohtaa
Flexor carpi ulnaris	10 - 50 yks.; 1-2 kohtaa
Adductor pollicis	20 yks.; 1-2 kohtaa
Flexor pollicis longus	20 yks.; 1-2 kohtaa

Kontrolloiduissa ja avoimissa, kontrolloimattomissa kliinisissä tutkimuksissa annettiin 200 - 240 yksikön annoksia valittuihin lihaksiin jaettuna. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa potilaita seurattiin 12 viikon ajan yhden hoitokerran jälkeen. Lihastonus parani yleensä kahden viikon sisällä. Parhaimmillaan vaikutus oli yleensä 4 - 6 viikon sisällä. Avoimessa, kontrolloimattomassa jatkotutkimuksessa useimmille potilaille annettiin uusi injektio 12 - 16 viikon kuluttua, kun vaikutus lihastonukseen oli vähentynyt. Nämä potilaat saivat enintään neljä injektiota. Suurin kumulatiivinen annos oli 960 yksikköä 54 viikon kuluessa. Kun injektion teho on alkanut vähentyä, voidaan antaa lisäannoksia, jos hoitava lääkäri näkee tämän aiheelliseksi. Uutta injektiota ei saa antaa ennen 12 viikkoa. Lihasspastisuuden aste ja jakauma uusintainjektion yhteydessä voi antaa aihetta muuttaa BOTOX-annosta ja injektoitavia lihaksia. On pyrittävä käyttämään pienintä tehokasta annosta.

Kainaloiden primaarinen hyperhidroosi

Käyttövalmis BOTOX (100 yksikköä /4,0 ml) injektoidaan steriilillä 30 gaugen neulalla. Viisikymmentä (50) yksikköä BOTOXia injektoidaan ihonsisäisesti, tasaisesti jaettuna useampaan kohtaan, noin 1–2 cm välein, kummankin kainalon hyperhidroottiselle alueelle. Hyperhidroottinen alue voidaan määrittää normaaleja värjäystekniikoita, esim. Minorin jodi-tärkkelys-testiä, käyttäen. Muita annossuosituksia ei voida antaa, sillä 50 yksikköä kainaloa kohden on ainoa tutkittu annos.

Kliininen vaste ilmenee yleensä ensimmäisen viikon kuluessa injektioista. Kun BOTOX-injektion teho on alkanut vähentyä, voidaan antaa uusia injektioita, jos hoitava lääkäri näkee tämän aiheelliseksi. Injektioiden välisen ajan tulisi olla vähintään 16 viikkoa. (Ks. kohta 5.1).

Kaikki käyttöaiheet

Jos ensimmäinen hoitokerta ei tuota tulosta, eli jos merkittävää kliinistä vaikutusta ei lähtötasoon verrattuna ole havaittavissa yhden kuukauden kuluttua injektion annosta, on toimittava seuraavasti:

- Toksiinin vaikutus siihen lihakseen tai niihin lihaksiin, joihin injektio(t) on annettu, varmistetaan kliinisesti, esimerkiksi erikoislääkärin suorittamalla elektromyografialla.
- Syyt epäonnistumiseen selvitetään. Tällaisia syitä voivat olla esimerkiksi injektioiden antaminen väärin valittuihin lihaksiin, riittämätön annos, huono injektiotekniikka, pysyvä kontraktuuran ilmeneminen, liian heikot vastavaikuttajalihakset tai toksiinia neutraloivien vasta-aineiden muodostuminen.
- Tyypin A botulinumtoksiinin käytön sopivuus arvioidaan uudelleen.
- Jos ensimmäisen hoitokerran jälkeen ei ole ilmennyt haittavaikutuksia, seuraavalla hoitokerralla toimitaan seuraavasti: a) muutetaan annosta huomioiden aiemman hoidon epäonnistumista koskevan analyysin tulokset, b) käytetään elektromyografiaa ja c) pidetään näiden kahden hoitokerran välillä kolmen kuukauden tauko.

Jos hoito ei tuota tulosta tai jos vaikutus heikkenee uusintainjektioiden jälkeen, on käytettävä muita hoitomenetelmiä.

4.3 Vasta-aiheet

BOTOXia ei tule käyttää:

- jos potilaan tiedetään olevan yliherkkä tyypin A *Clostridium botulinum* -neurotoksiinikompleksille (900 kD) tai jollekin valmisteen aineosalle
- jos potilaalla on todettu myasthenia gravis tai Eaton-Lambertin oireyhtymä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Anatomian tuntemus sekä tarkat tiedot mahdollisista kirurgisten toimenpiteiden aiheuttamista muutoksista on välttämätöntä BOTOX-injektioita annettaessa. Annos- ja annostussuosituksia ei saa ylittää.

Anafylaktinen reaktio botulinumtoksiini-injektion jälkeen on hyvin harvinainen mutta mahdollinen. Tämän vuoksi hoitotilanteessa on oltava saatavilla epinefriiniä (adrenaliinia) ja muita anafylaktisen reaktion hoitokeinoja. Lisätietoja on kohdassa 4.8 c).

Harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu tyyppin A botulinumtoksiinin käytön jälkeen ilmenneistä kuolemantapauksista, joihin on toisinaan liittynyt dysfagiaa, keuhkokuumetta ja/tai muuta merkittävää heikkoutta.

Potilaan kliinisen tilan vaihtelu toistuvan BOTOX-hoidon (tai muun botulinumtoksiinihoidon) aikana saattaa johtua eroista valmisteen laimennuksessa tai injektioiden välisessä ajassa, eri lihasten tai injektiokohtien valinnasta sekä vasteen toteamiseen käytettyjen biologisten testimenetelmien virherajoista.

Jos valmistetta annetaan liian usein tai liian paljon, voi ilmetä hoidon tehokkuutta vähentävää vasta-aineiden muodostusta.

Vähän liikkuvia potilaita on kehoitettava lisäämään aktiivisuuttaan vähitellen kuten aina käytettäessä sellaisia hoitoja, joiden ansiosta aiemmin vähän liikkuneet potilaat voivat päästä liikkeelle.

Varovaisuus on tarpeen käytettäessä BOTOXia silloin, kun valittu injektoitava kohta on tulehtunut tai jos injisoitava lihas on hyvin heikko tai surkastunut. Varovaisuus on tarpeen myös silloin, kun BOTOXia annetaan potilaille, joilla on amyotrofinen lateraaliskleroosi tai jokin perifeerisiä hermo-lihastoimintahäiriöitä aiheuttava tila.

BOTOX sisältää ihmisen seerumialbumiinia. Tuotettaessa lääkkeitä ihmisen verestä tai plasmasta ei voida täysin sulkea pois mahdollisten tarttuvien tautien välittymistä lääketeeseen. Jotta tämä riski olisi mahdollisimman vähäinen, lääkkeen valmistukseen käytetyn veren luovuttajat on valittu erittäin huolellisesti ja verenluovutustilannetta on valvottu tarkoin. Lisäksi tuotannossa on käytetty viruksia inaktivoivia prosesseja.

Blefarospasmi

Vähentynyt silmien räpytys orbicularis-lihakseen annetun botulinumtoksiini-injektion jälkeen saattaa johtaa sarveiskalvon sairaustilaan. Leikattujen silmien korneatunto on aina testattava huolellisesti. Alaluomen alueelle ei saa injektoida, jotta vältetään luomen reunan uloskäntymä. Mahdolliset epiteelivauriot on hoidettava tehokkaasti. Hoitomuotoja voivat olla suojaavat tipat, voiteet, terapeuttiset pehmeät piilolinssit tai silmän sulkeminen lapulla tai muulla keinolla.

Silmäluomen pehmytkudoksiin tulee helposti mustelmia. Ne voidaan minimoida painamalla injektiokohtaa varovasti heti injektion jälkeen.

Botulinumtoksiinin antikolinergisen vaikutuksen vuoksi varovaisuus on tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on ahdaskulmaglaukoomariski.

Servikaalinen dystonia

Servikaalista dystoniaa sairastaville potilaille on kerrottava nielemishäiriöiden mahdollisuudesta. Nielemishäiriöt voivat olla hyvin lieviä, mutta myös vaikeita häiriöitä saattaa ilmetä. Nielemishäiriöiden seurauksena voi ilmetä aspiraatiota, hengenahdistusta ja joskus letkuruokinnan tarvetta. Harvinaisissa tapauksissa nielemishäiriöiden on ilmoitettu johtaneen aspiraatiokeuhkokuumeeseen ja kuolemaan. Nielemishäiriöt saattavat kestää kahdesta kolmeen viikkoa injektion annon jälkeen, mutta niiden on myös joissakin tapauksissa ilmoitettu kestäneen jopa viisi kuukautta injektion annon jälkeen.

Sternocleidomastoideukseen annettavan injektioannoksen rajoittaminen alle 100:aan yksikköön saattaa vähentää nielemishäiriöiden esiintyvyyttä. Nielemishäiriöiden riskin on ilmoitettu olevan suurempi potilailla, joiden kaulan lihasmassa on pieni tai jotka ovat saaneet molemminpuolisia injektioita

sternocleidomastoideukseen. Nielemishäiriöt johtuvat yleensä toksiinin leviämisestä ruokatorven lihaksiin.

Fokaalinen spastisuus CP-lapsipotilailla sekä käden ja ranteen spastisuus aivohalvauspotilailla

BOTOX on fokaalisen spastisuuden hoitomuoto, jota on tutkittu ainoastaan tavallisten standardihoitojen yhteydessä, eikä sitä ole tarkoitettu näiden hoitotapojen korvaamiseen. On epätodennäköistä, että BOTOX parantaisi liikkuvuutta tehokkaasti nivelissä, joissa on pysyvä kontraktuura.

Kainaloiden primaarinen hyperhidroosi

Sairaushistoria, lääkärintarkastus sekä tarvittaessa erityistutkimukset ovat tarpeen, jotta mahdolliset sekundaarista hyperhidroosia aiheuttavat syyt (esim. hypertyreososi, feokromosytooma) voitaisiin sulkea pois. Näin vältetään hyperhidroosin pelkkä oireenmukainen hoito, ilman perussairauden diagnosointia ja/tai hoitoa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Teoriassa on mahdollista, että aminoglykosidiantibiootit, spektinomysiini tai muut hermolihaskuitukseen vaikuttavat lääkkeet (esimerkiksi tubokurariinityypiset lihasrelaksantit) tehostavat botulinumtoksiinin vaikutusta.

Erityisiä tutkimuksia mahdollisten kliinisten lääkeaineinteraktioiden selvittämiseksi ei ole tehty. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole raportoitu.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Tyyppin A botulinumtoksiinin käytöstä raskauden aikana ei ole riittäviä tietoja. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (katso kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. BOTOXia ei saa käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Ei ole tiedossa, erittykö BOTOX äidinmaitoon. BOTOXin käyttö imetyksen aikana ei ole suositeltavaa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

BOTOXin vaikutukset ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn voidaan arvioida vasta hoidon jälkeen.

4.8 Haittavaikutukset

a) Yleiset haittavaikutukset

Kontrolloitujen kliinisten tutkimusten perusteella BOTOX-hoidon jälkeen ilmenevien haittavaikutuksien todennäköisyys on eri potilasryhmissä seuraavanlainen: blefarospasmin hoidossa 35 %, servikaalisen dystonian hoidossa 28 %, CP-lapsilla 17 % ja kainaloiden primaarin hyperhidroosin hoidossa 11 % . Kuusitoista prosenttia (16 %) yläraajan spastisuuden vuoksi kliinisissä kokeissa olleista potilaista ilmoitti haittavaikutuksia BOTOX-hoidon jälkeen.

Yleensä haittavaikutukset ilmenevät ensimmäisten parin päivän kuluessa injektion antamisesta ja ovat ohimeneviä.

Paikallinen lihaskivertäminen on botulinumtoksiinin lihaskudokseen kohdistuvan farmakologisen vaikutuksen odotettavissa oleva ilmentymä.

Tämän kuten muidenkin valmisteiden injektoimiseen voi liittyä paikallista kipua, aristusta ja/tai mustelmia. Kuumetta ja flunssaoireita on myös raportoitu botulinumtoksiini-injektoiden jälkeen.

b) Haittavaikutukset - esiintymistiheys käyttöaiheittain

Seuraavassa on esitetty kuhunkin käyttöaiheeseen liittyvien haittavaikutusten esiintymistiheys kliinisen kokemuksen perusteella. Esiintymistiheys määritellään seuraavasti: Erittäin yleiset (>1/10), Yleiset (>1/100, <1/10), Melko harvinaiset (>1/1 000, <1/100), Harvinaiset (>1/10 000, <1/1 000), Erittäin harvinaiset (<1/10 000).

Blefarospasmi tai hemifasiaalinen spasmi

Erittäin yleiset:	Ptoosi
Yleiset:	Pinnallinen pisteinen sarveiskalvotulehdus, avoluomi, silmien kuivuus, ärsytys, valonarkuus, kyynelvuoto
Melko harvinaiset:	Sarveiskalvotulehdus, ektropium, diplopia, huimaus, hajanainen ihottuma/dermatiitti, entropium, kasvolihasten heikkous, kasvojen roikkuminen, väsymys, näköhäiriöt, näön sumeneminen
Harvinaiset:	Silmäluomen turpoaminen
Erittäin harvinaiset:	Ahdaskulmaglaukooma, sarveiskalvohaavauma

Servikaalinen dystonia

Erittäin yleiset:	Nielemishäiriöt (katso kohta c), paikallinen lihasheikkous, kipu
Yleiset:	Huimaus, hypertonia, puutumisen, yleinen heikkous, uneliaisuus, flunssaoireyhtymä, huonovointisuus, suun kuivuminen, pahoinvointi, päänsärky, jäykkyys, aristus, nuha, ylähengitystieinfektio
Melko harvinaiset:	Hengenahdistus, diplopia, kuume, ptoosi, äänen muutokset

CP-lapset

Erittäin yleiset:	Virusinfektio, korvainfektio
Yleiset:	Lihaskipu ja -heikkous, virtsanpidätyskyvyttömyys, uneliaisuus, normaalista poikkeava kävelytapa, huonovointisuus, ihottuma, pistely.

Halvaukseen liittyvä fokaalinen yläraajan spastisuus

Yleiset:	Ekkymoosi/ purppura/injektiokohdan verenvuoto, käsivarren kivut, lihasheikkous, hypertonia, injektiokohdan polttelu
Melko harvinaiset:	Hypestesia, nivelkipu, astenia, kipu, bursiitti, ihottuma, päänsärky, injektiokohdan tuntoherkkyys, huonovointisuus, pahoinvointi, parestesia, posturaalinen hypotensio, kutina, ihottuma, koordinaatiovaikeudet, amnesia, suun ympäröivän parestesia, depressio, unettomuus, perifeerinen ödeema, huimaus (jotkut Melko harvinaisista tapahtumista voivat liittyä perussairauteen)

Kainaloiden primaarinen hyperhidroosi

Yleiset:	Hikoileminen muualla kuin kainaloissa, injektiokohdan reaktiot, kipu, vasodilataatio (kuumat aallot)
Melko harvinaiset:	Käsivarsien heikkous, kutina, myalgia, nivelsairaus, käsivarsien kipu

c) Lisätietoja

Nielemishäiriöt vaihtelevat lievistä vaikeisiin, ja niihin voi liittyä aspiraatiota, joka saattaa joskus vaatia lääkärin hoitoa. Lisätietoja on kohdassa 4.4, Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset.

Harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu tyyppin A botulinumtoksiinin käytön jälkeen ilmenneistä kuolemantapauksista, joihin on toisinaan liittynyt dysfagiaa, keuhkokuumetta ja/tai muuta merkittävää heikkoutta.

Seuraavia haittavaikutuksia on esiintynyt harvoin lääkkeen markkinoille tulon jälkeen: ihottuma (mm. erythema multiforme, urtikaria ja psoriasiforminen ihottuma), kutina ja allerginen reaktio.

Harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu esiintyneen myös sydän- ja verenkiertojärjestelmään liittyviä haittoja (esimerkiksi rytmihäiriöitä ja sydäninfarkteja), joista osa on johtanut kuolemaan. Osalla näistä potilaista on ollut jokin sydän- tai verisuonisairauden riskitekijä.

Anafylaktisia reaktioita on ilmoitettu harvoin BOTOX-injektion yhteydessä, kun sitä on käytetty sellaisten aineiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan samankaltaisia reaktioita.

Yksi perifeerinen neuropatiatapaus on ilmoitettu suurikokoisella aikuisella miehellä, joka sai neljä BOTOX-injektiosarjaa eli yhteensä 1800 yksikköä (niska- ja selkäspasmiin ja kovaan kipuun) 11 viikon aikana.

Ahdaskulmaglaukoomaa on ilmoitettu esiintyneen hyvin harvoin hoidettaessa blefarospasmiä botulinumtoksiinilla.

Eräälle servikaalisen dystonian vuoksi hoidetulle naispotilaalle kehittyi hartiapunoksen neuropatia kahden päivän kuluttua 120 BOTOX-yksikön injektioista. Toipuminen kesti viisi kuukautta.

Kainaloiden primaarisen hyperhidroosin hoidossa on ilmoitettu hikoilemista muualla kuin kainaloissa 4,5 %:lla potilaista yhden kuukauden kuluessa injektioista. Hikoilukohtien anatominen jakauma on ollut sattumanvaraista. Tila on parantunut noin 30 %:lla potilaista neljän kuukauden kuluessa. Melko harvoin (0,7 %) on myös raportoitu käsivarsien heikkoutta, joka on ollut lievää ja ohimenevää eikä ole tarvinnut hoitoa. Parantuminen on tapahtunut ilman minkäänlaista jälkitilaa. Tämä haittatapahtuma saattaa liittyä hoitoon tai injektiotekniikkaan tai kumpaankin. Neurologinen tutkimus saattaa olla tarpeellinen niille harvoille potilaille, joille ilmaantuu lihasheikkoutta. Ennen seuraavia injektio kertoja suositellaan myös injektiotekniikan kertausta, injektion ihonsisäisen annostuksen varmistamiseksi.

4.9 Yliannostus

Vahingossa pistetyn BOTOX-injektion ei ole ilmoitettu aiheuttavan systeemistä toksisuutta. Tapauksia, joissa BOTOXia olisi otettu suun kautta, ei tunneta. Yliannoksen merkit eivät ilmene heti injektioinnin jälkeen. Jos lääkettä pistetään tai niellään vahingossa, potilasta on seurattava muutaman päivän ajan yleisen heikkouden tai lihashalvauksen merkkien ja oireiden varalta.

Sairaalahoitoa on harkittava potilailla, joilla on tyyppin A botulinumtoksiinin viittaavia myrkytysoireita (lisääntynyt heikkous, ptoosi, diplopia, nielemis- ja puhehäiriöt tai hengityslihasten pareesi).

Annoksen kasvaessa esiintyy yleistynyttä ja syvää lihshalvausta. Jos vaikutus kohdistuu suunielun ja ruokatorven lihaksiin, seurauksena voi olla aspiraatiokeuhkokuume. Jos hengityslihakset halvaantuvat, potilas on intuboitava ja hengitystä autettava, kunnes potilas toipuu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Perifeerisesti vaikuttavat lihasrelaksantit
ATC- koodi M03A X01

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ihotautilääkkeet
ATC- koodi D11AX

Tyyppin A *Clostridium botulinum* -neurotoksiinikompleksi estää asetyylikoliinin perifeerisen vapautumisen presynaptisissa kolinergisissa hermopäätteissä pilkkomalla SNAP-25-proteiinia, joka vaikuttaa olennaisesti asetyylikoliinin varastoitumiseen hermopäätteissä oleviin rakkuloihin ja vapautumiseen niistä.

Injektion jälkeen toksiini sitoutuu aluksi nopeasti suurella affiniteetilla tiettyihin solujen pintareseptoreihin. Tämän jälkeen toksiini siirtyy solukalvon läpi reseptorivälitteisen endosytoosin avulla. Lopuksi toksiini vapautuu sytosoliin. Jälkimmäiseen prosessiin liittyy asetyylikoliinin vapautumisen progressiivinen esto. Kliiniset merkit ilmenevät 2 - 3 päivän kuluessa ja vaikutus on huipussaan 5 - 6 viikon kuluessa injektioinnista.

Lihaksensisäisen injektion jälkeen palautuminen tapahtuu yleensä 12 viikon kuluessa injektion annosta, kun hermopäätteet kasvavat uudestaan ja yhdistyvät pätelevyihin. Ihonsisäisen injektion jälkeen, kun kohteena ovat ekkriiniset rauhaset, teho kestää ensimmäisen injektion jälkeen keskimäärin 7,5 kuukautta potilailla, joille on annettu 50 yksikköä kainaloa kohden. Mutta 27,5 %:lla potilaista vaikutus kesti yhden vuoden tai sitä kauemmin. Hikirauhasia hermottavien sympaattisten hermopäätteiden paranemista ihonsisäisen BOTOX-injektion jälkeen ei ole tutkittu.

BOTOX in neurotoksiinikompleksi saadaan uudesta solupankista. Aikuisilla tehtyjen kliinisten tutkimusten mukaan uuden BOTOX-valmisteen teho on sama eri annostuksilla kuin aiemmilla BOTOX- valmisteilla. Uutta valmistetta ei ole tutkittu kliinisesti lapsilla.

Kainaloiden primaarinen hyperhidroosi

Kaksoissokko- ja monikeskusperiaatteella tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa tutkittiin potilaita, jotka kärsivät jatkuvasta molemminpuolisesta kainaloiden primaarista hyperhidroosista, joka määriteltiin seuraavasti: kummankin kainalon lähtötason spontaani gravimetrisesti mitattu hieneritys vähintään 50 mg, 5 minuutin aikana levossa huoneenlämmössä. Yhteensä satunnaistettiin 320 potilasta saamaan joko 50 yksikköä BOTOXia (N=242) tai lumelääkettä (N=78). Hoitoon reagoineina pidettiin niitä, joiden kainaloiden hieneritys oli vähentynyt lähtötasosta vähintään 50 %. Päävastemuuttujaksi valittiin 4. viikko injektion jälkeen, jolloin hoidon vaste BOTOX-ryhmässä oli 93.8 % ja lumelääkeryhmässä 35.9 % (p < 0.001). Hoitoon reagoivien määrä jatkui korkeampana BOTOXia saaneiden ryhmässä kuin plaseboryhmässä (p < 0.001) kaikissa hoidon jälkeisissä, tietyin aikavälein tehdyissä mittauksissa, joita tehtiin 16 viikon ajan.

Avoimeen seurantatutkimukseen valittiin 207 tutkimukseen soveltuvaa potilasta, joille annettiin enintään 3 BOTOX-hoitokertaa. Yhteensä 174 potilasta pysyi mukana kummankin tutkimuksen kokonaisajan, eli 16 kuukautta (4 kuukauden kaksoissokkoutettu aika ja 12 kuukauden avoin jatko-osa). Kliininen vaste 16. viikolla ensimmäisen (n=287), toisen (n=123) ja kolmannen (n=30) hoitokerran jälkeen oli vastaavasti 85,0 %, 86,2 % ja 80 % . Kerta-annostutkimuksen ja avoimen jatkotutkimuksen tulosten mukaan, vaikutuksen keskimääräinen kesto ensimmäisen hoitokerran jälkeen oli 7.5 kuukautta, mutta 27.5 %:lla potilasta vaikutus kesti yhden vuoden tai sitä kauemmin.

5.2 Farmakokinetiikka

a) Vaikuttavan aineen yleiset ominaisuudet

Rotilla tehdyt jakautumistutkimukset ovat osoittaneet ¹²⁵I-botulinum neurotoksiini A -kompleksin leviävän hitaasti kaksoiskantalihakseen, mitä seuraa nopea systeeminen metabolia ja erittyminen virtsaan. Lihaksessa olevan radioaktiivisella aineella merkityn materiaalin määrä väheni siten, että puoliintumisaika oli noin 10 tuntia. Injektiokohdassa radioaktiivisuus sitoutui suuriin proteiinimolekyyleihin ja plasmassa pieniin molekyyleihin, mikä viittaa siihen, että substraatin systeeminen metabolia on nopeaa. Kun injektion annosta oli kulunut 24 tuntia, 60 % radioaktiivisuudesta oli erittynyt virtsaan. Toksiini hajoaa todennäköisesti proteaasien vaikutuksesta, ja molekyylikomponentit käsitellään normaalien metaboliareittien kautta.

Valmisteen luonteen vuoksi tavanomaisia imeytymis-, jakautumis-, biotransformaatio- ja eliminaatiotutkimuksia vaikuttavalla aineella ei ole tehty.

b) Ominaisuudet potilaassa

Terapeuttisten BOTOX-annosten uskotaan jakautuvan elimistöön vain vähäisessä määrin. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa on käytetty yksittäiskuituelektromyografiamenetelmiä, on havaittu elektrofysiologisen hermo-lihastoiminnan lisääntymistä injektiokohdasta etäällä olevissa lihaksissa. Toiminnan lisääntymiseen ei ole liittynyt kliinisiä merkkejä eikä oireita.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lisääntymistutkimukset

Kun tiineille hiirille, rotille ja kaneille annettiin BOTOX-injektioita lihakseen organogeneesin aikana, NOAEL-arvot (taso, jolla ei havaittu haittavaikutuksia eli ”No Observed Adverse Effect Level”) olivat 4, 1 ja 0,125 yksikköä/kg. Suuremmat annokset aiheuttivat sikiön painon pienenemistä ja/tai viivästynyttä luutumista. Kaneilla havaittiin lisäksi keskenmenoja.

Muut tutkimukset

Lisääntymistoksikologisten tutkimusten lisäksi BOTOXilla on tehty seuraaviin seikkoihin liittyviä prekliinisiä turvallisuustutkimuksia: akuutti toksisuus, toistuvien injektioiden aiheuttama toksisuus, paikallinen siedettävyyden, mutageenisuus, antigeenisuus ja yhteensopivuus ihmisen veren kanssa. Näissä tutkimuksissa ei ole todettu vaaraa ihmiselle käytettäessä kliinisesti asianmukaista annostusta. Suurin ihmisille suositeltava annostus yhden hoitokerran aikana on 300 yksikköä (50 kg painavalla potilaalla tämä vastaa kuutta yksikköä/kg). Tutkimusten mukaan lihaksensisäinen kuolettava annos (LD₅₀) nuorilla apinoilla on 39 yksikköä/kg.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ihmisen albumiini
Natriumkloridi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska lääkevalmisteen yhteensopivuutta muiden lääkkeiden kanssa ei ole tutkittu, BOTOXia ei tule käyttää muiden lääkevalmisteiden yhteydessä.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo: 2 vuotta.
Käyttövalmis injektio liuos: 4 tuntia.

6.4 Säilytys

Avaamaton injektio pullo: säilytettävä 2°C-8°C:ssa (jääkaapissa) tai pakastettuna (vähintään -5°C:ssa).
Käyttövalmis injektio liuos: säilytettävä 2°C-8°C:ssa (jääkaapissa).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Väritön lasinen injektio pullo (tyyppi I), jossa on kumitulppa ja alumiininen turvasuljin. Injektio pullon nimellistilavuus on 10 ml.

6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Kuiva-aineen liuottaminen ja ruiskun valmistelu on hyvä tehdä muovitettujen paperipyyhkeiden päällä mahdollisten roiskeiden varalta. BOTOX valmistetaan käyttöön steriilillä, säilöntäaineettomalla suolaliuksella (0,9 % natriumkloridi-injektioneste). Ruiskuun vedetään sopiva määrä liuotinta (katso alla oleva taulukko).

Lisätty liuotinmäärä (0,9 % natriumkloridi-injektioneste)	Saatu annos (yksikköä / 0,1 ml)
0,5 ml	20,0 yksikköä
1,0 ml	10,0 yksikköä
2,0 ml	5,0 yksikköä
4,0 ml	2,5 yksikköä
8,0 ml	1,25 yksikköä

Koska BOTOX denaturoituu poreilun tai voimakkaan ravistamisen vuoksi, liuotin on ruiskutettava injektiopulloon varovasti. Injektiopullo on hävitettävä, jos pullossa oleva alipaine ei vedä liuotinta pulloon. Käyttövalmis BOTOX on kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos, joka ei sisällä hiukkasia. Ennen käyttöä on varmistettava, että valmis liuos on kirkasta ja että siinä ei ole hiukkasia. Käyttövalmista BOTOXia voidaan säilyttää jääkaapissa (2 - 8°C) korkeintaan 4 tuntia. Valmis liuos tulee käyttää yhteen hoitoon, ja mahdollisesti yli jäävä liuos on hävitettävä.

Käyttämättömät injektiopullot on hävitettävä lisäämällä niihin hieman vettä, minkä jälkeen injektiopullot autoklavoidaan. Kaikki tyhjät injektiopullot, ruiskut sekä esineet, joihin liuosta on roiskunut, autoklavoidaan tai niissä oleva BOTOX-injektioneste inaktivoidaan lisäämällä niihin laimennettua hypokloriittiliuosta (0,5 %) ja antamalla sen vaikuttaa 5 minuutin ajan.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Allergan Pharmaceuticals Ireland.
Castlebar Road
Westport
County Mayo
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Helmikuu 2003

LIITE IV
MYYNTILUVAN EHDOT

Myyntiluvan ehdot

CPMP:n vaatimukset, jotka koskevat Botoxin pitkäaikaisvaikutuksia koskevan turvallisuusseurannan prospektiivista arviointia

Kainaloiden hyperhidroosissa käytettävän Botox-hoidon pitkäaikaisvaikutusten prospektiivista arviointia varten tulisi toimittaa turvallisuutta koskevia lisätietoja.

Pitkäaikaisvaikutusten turvallisuustutkimus tehdään CPMP:n tarkastaman kliinisen pöytäkirjan mukaisesti, ja sen tulee sisältää tietoa (turvallisuutta koskeva ensisijaisanalyysi ja tehokkuutta koskeva kuvailu) vähintään 100 potilaasta, joille on annettu 3 BTX-A -hoitoa (jokaista potilasta seurataan vähintään 30 kuukautta).

CPMP:lle ilmoitetaan potilaiden haun aloittamisesta, ja hakuprosessin loputtua sille toimitetaan asiaa koskeva tilanneraportti. Lopullinen tutkimusraportti toimitetaan 6 kuukautta tutkimuksen loppumisesta.