

**BIJLAGE I**

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTEN VAN DE  
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEG, HOUDERS VAN DE VERGUNNINGEN VOOR  
HET IN DE HANDEL BRENGEN, VERPAKKINGEN EN VERPAKKINGSGROOTTEN IN  
DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasiennaam /naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Verpakking</u>	<u>Verpakkingsgrootte</u>
Austria	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Eenheden	Poeder voor oplossing voor injectie	Intradermaal gebruik	Injectieflacon (glas)	1 Injectieflacon
Belgium	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Eenheden	Poeder voor oplossing voor injectie	Intradermaal gebruik	Injectieflacon (glas)	1 Injectieflacon
Denmark	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Eenheden	Poeder voor oplossing voor injectie	Intradermaal gebruik	Injectieflacon (glas)	1 Injectieflacon
Finland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Eenheden	Poeder voor oplossing voor injectie	Intradermaal gebruik	Injectieflacon (glas)	1 Injectieflacon
Greece	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Eenheden	Poeder voor oplossing voor injectie	Intradermaal gebruik	Injectieflacon (glas)	1 Injectieflacon
Germany	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Eenheden	Poeder voor oplossing voor injectie	Intradermaal gebruik	Injectieflacon (glas)	1 Injectieflacon
Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Eenheden	Poeder voor oplossing voor injectie	Intradermaal gebruik	Injectieflacon (glas)	1 Injectieflacon
Italy	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Eenheden	Poeder voor oplossing voor injectie	Intradermaal gebruik	Injectieflacon (glas)	1 Injectieflacon
Luxembourg	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Eenheden	Poeder voor oplossing voor injectie	Intradermaal gebruik	Injectieflacon (glas)	1 Injectieflacon
Portugal	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Eenheden	Poeder voor oplossing voor injectie	Intradermaal gebruik	Injectieflacon (glas)	1 Injectieflacon
Spain	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Eenheden	Poeder voor oplossing voor injectie	Intradermaal gebruik	Injectieflacon (glas)	1 Injectieflacon
Sweden	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Eenheden	Poeder voor oplossing voor injectie	Intradermaal gebruik	Vial (glass)	1 Injectieflacon

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasiennaam /naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Verpakking</u>	<u>Verpakkingsgrootte</u>
IJsland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Eenheden	Poeder voor oplossing voor injectie	Intradermaal gebruik	Injectieflacon (glas)	1 Injectieflacon
Noorwegen	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Eenheden	Poeder voor oplossing voor injectie	Intradermaal gebruik	Vial (glass)	1 Injectieflacon

## **BIJLAGE II**

### **CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO APRESENTADOS PELA EMEA**

## **WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES**

### **ALGEGELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN BOTOX**

- Aspecten met betrekking tot de veiligheid en de werkzaamheid

In de centrale studie en de open verlengstudie wordt aangetoond dat een axillaire dosis van 50E Botox doeltreffend is bij de symptomatische behandeling van primaire axillaire hyperhidrose. Er wordt erkend dat de aanbevolen dosis niet voortvloeide uit een studie ter vaststelling van de dosis maar veeleer uit een bevestigende studie (de centrale studie). De keuze van de in de centrale studie gebruikte dosis was gebaseerd op de gangbare praktijk van gebruik voor niet-geregistreerde doeleinden (off-label use). De dosis bleek doeltreffend te zijn en een aanvaardbaar veiligheidsprofiel te hebben.

De werkzaamheid en veiligheid van Botox bij herhaald gebruik voor primaire axillaire hyperhidrose wordt niet duidelijk gestaafd door rechtstreekse gegevens. Gelet op de omvangrijke gegevensbank als gevolg van het gebruik in andere indicaties en bij gebrek aan bewijzen van het tegendeel, wordt echter geaccepteerd dat de baten-risicoverhouding van Botox voor langdurig gebruik gunstig is. Ook belangrijk is dat, om aan te tonen dat de werkingsduur van Botox bij primaire hyperhidrose langer is dan bij focale dystonie, een klinische studie van zeer lange duur (meerdere jaren) vereist is om de werkzaamheid van herhaalde injecties aan de hand van een dergelijke klinische studie aan te tonen.

#### **Baten-risicoverhouding**

Intradermale injecties van 50E Botox via de oksel in het kader van een placebogecontroleerde studie brachten binnen één week na toediening de gemiddelde zweetproductie terug naar fysiologische niveaus, een verbetering die gemiddeld 30,6 weken lang aanhield. Deze klinische bevindingen, samen met de grote tevredenheid van de patiënten over de behandeling, waren systematisch statistisch significant beter dan het bij placebo vastgestelde effect. Bovendien was het veiligheidsprofiel van deze behandeling opmerkelijk goedaardig, zonder ernstige behandelingsgebonden ongunstige gebeurtenissen bij de meer dan 440 blootstellingen aan de behandeling, geen statistisch significant verschil inzake ongunstige gebeurtenissen over het algemeen in vergelijking met placebo en geen wijziging van het ongunstige-gebeurtenissenprofiel bij herhaalde blootstelling. Derhalve kan de baten-risicoverhouding van Botox in de voorgestelde indicatie als gunstig worden beschouwd.

### **REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

Overwegende dat

- erkend wordt dat er geen specifieke studie ter vaststelling van de dosis is uitgevoerd, maar dat de beschikbare gegevens geacht worden toereikend te zijn om de door de aanvrager voorgestelde dosis van 50E/axilla te staven;
- gegevens met betrekking tot herhaald gebruik ontbreken en het aantal in deze indicatie bestudeerde patiënten klein is, maar dat de beschikbare gegevens geacht worden toereikend te zijn om de werkzaamheid van Botox bij primaire axillaire hyperhidrose te staven. Botox is tot dusver bij duizenden patiënten voor verschillende indicaties gebruikt en de veiligheidsgegevens voortvloeiend uit het algemeen gebruik in al de indicaties zijn geruststellend, gelet op de gegevens over deze specifieke toepassing;
- de gegevens van de 30 patiënten van het onderhavig dossier als van geringe omvang kunnen worden beschouwd om de indicatie te staven, maar dat alle beschikbare gegevens over het behoud van de werkzaamheid bij herhaalde behandelingen met Botox en de duur van de follow-up geacht worden toereikend te zijn om de werkzaamheid van herhaalde doses te staven;

- de gegevensbank met betrekking tot de veiligheid ter staving van herhaald periodiek gebruik van Botox en de relevantie van de in de centrale studie vastgelegde veiligheidsparameters beperkt is, maar in combinatie met de ondersteunende gegevens geacht wordt toereikend te zijn aangezien de gebruikte dosis binnen de in de goedgekeurde indicaties gebruikte dosissen ligt en het in de centrale studie vastgestelde veiligheidsprofiel niet op specifieke bijwerkingen bij primaire hyperhidrose wijst,

adviseert het CPMP de vergunning voor het in de handel brengen van Botox te verlenen overeenkomstig de samenvatting van de productkenmerken, uiteengezet in bijlage III (zie bijlage I).

**BIJLAGE III**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BOTOX

100 Eenheden

Poeder voor injectievloeistof

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een injectieflacon bevat: *Clostridium botulinum* type A neurotoxinecomplex (900 kD), 100 eenheden/injectieflacon.

Eén eenheid komt overeen met de LD50 bij intraperitoneale injectie van het gereconstitueerde product bij muizen, onder gecontroleerde omstandigheden.

**Deze eenheden zijn specifiek voor BOTOX en zijn niet toepasbaar op andere preparaten met botulinumtoxine.**

Excipients: zie onder 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor injectievloeistof.

Wit poeder

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

BOTOX is aangewezen bij de behandeling van :  
Blepharospasmus, hemifaciale spasmen en geassocieerde focale dystonieën.

Idiopathische rotatoire cervicale dystonie (spastische torticollis).

Focale spasticiteit

- geassocieerd met een dynamische equinusvoet (spitsvoet), misvorming ten gevolge van spasticiteit bij ambulante pediatrie patiënten met spastische verlamming van 2 jaar en ouder.
- van pols en hand bij volwassenen na een CVA

Blijvende, ernstige, primaire axillaire hyperhidrosis, die interfereert met de dagelijkse activiteit en resistent is aan een lokale behandeling .

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen dosering voor BOTOX is niet uitwisselbaar met andere producten die botulinetoxine bevatten.

De doses voor bejaarden zijn dezelfde als die voor volwassenen.

De veiligheid en de efficiëntie van BOTOX in de behandeling van blepharospasme, hemifacialis spasme of idiopathische cervicale dystonie werden niet aangetoond bij kinderen (onder de 12 jaar). De veiligheid en de efficiëntie van BOTOX in de behandeling van primaire axillaire hyperhidrosis werden niet onderzocht bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.



BOTOX mag alleen toegediend worden door artsen met de nodige kwalificaties, en met een gedocumenteerde ervaring van de behandeling en het gebruik van de vereiste uitrusting.

Over het algemeen werden geen optimale doseringen of aantal injectieplaatsen per spier bepaald. De arts moet daarom een individueel behandelingsschema opstellen. De optimale dosis dient door titratie bepaald te worden.

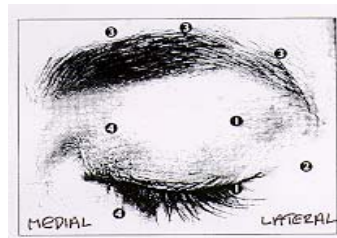
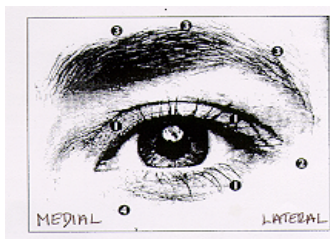
Het aanbevolen injectievolume per injectieplaats in de spier varieert van 0,05 à 0,1 ml (blepharospasme, hemifacialis spasme) tot 0,1 à 0,5 ml (cervicale dystonie, spastische verlamming). Het aanbevolen injectievolume per intradermale injectie in primaire axillaire hyperhidrosis, is 0.1-0.2 ml.

Zie ook de verdunningstabel onder 6.6.

Voor instructies betreffende gebruik, behandelen en vernietiging van de injectieflacons: zie onder 6.6.

### **Blepharospasmus/hemifaciale spasmen**

Gereconstitueerde BOTOX wordt ingespoten met een steriele naald van 27-30 gauge / 0,40-0,30 mm. Electromyografische begeleiding is niet nodig. De aanbevolen begindosis bedraagt 1,25-2,5 E en wordt ingespoten in de mediale en laterale m. orbicularis oculi van het bovenste ooglid en in de laterale m. orbicularis oculi van het onderste ooglid. Bijkomende injectieplaatsen in de regio van de wenkbrauwen, de laterale m. orbicularis of in het bovenste gebied van het gelaat kunnen eveneens behandeld worden wanneer spasmen op deze plaatsen interfereren met het zicht. Vermijden te injecteren in de buurt van de m. levator palpebrae superior kan de complicatie van ptosis verminderen. Vermijden in te spuiten in de mediale zijde van het onderste ooglid en daardoor het verminderen van diffusie in de m. obliquus inferior kan de complicatie van diplopie verminderen. Op de hierna volgende tekeningen worden de mogelijke injectieplaatsen aangeduid:



Over het algemeen kan men het effect van de inspuitingen beginnen waar te nemen binnen de drie dagen en het maximum wordt bereikt 1 of 2 weken na de behandeling. Elke behandeling duurt ongeveer drie maanden waarna de procedure kan worden herhaald indien nodig. Bij herhaalde behandelingen kan de dosis verdubbeld worden indien de resultaten van de eerste behandeling onvoldoende zijn. Er blijkt echter weinig voordeel gehaald te worden bij injecties die meer dan 5,0 E per injectieplaats bedragen. De aanvangsdosis mag niet hoger zijn dan 25 E per oog. Normaal mag geen bijkomend gunstig effect worden verwacht door frequenter dan om de drie maanden te behandelen.

Bij de behandeling van blepharospasmen mag de totale dosering de 100 E per 12 weken niet overschrijden.

Patiënten die lijden aan hemifacialis spasmen of aandoeningen van de VII de craniale zenuw worden behandeld zoals bij unilaterale blepharospasme waarbij andere aangetaste gelaatsspieren worden geïnjecteerd indien nodig.

### **Cervicale dystonie**

Men spuit gereconstitueerde BOTOX in en gebruikt hiervoor een naald van gepaste grootte (meestal 25-30 gauge / 0,50-0,30 mm).

De behandeling van cervicale dystonie kan, kenmerkend, BOTOX ingesputtingen omvatten in de m. sternocleidomastoïdeus, de m. levator scapulae; de m. scalenus, de m. splenius capitis en/of de mm. trapezii. De massa van de spier en de graad van hypertrofie of atrofie zijn factoren waarmee men rekening moet houden bij het bepalen van de geschikte dosis.

Bij problemen met het isoleren van individuele spieren, moeten de insputtingen worden gegeven onder geleide van electromyografie. In de eerste, gecontroleerde klinische studies om de veiligheid en de efficiëntie voor de cervicale dystoniebehandeling vast te leggen, varieerden de doses van gereconstitueerde BOTOX van 140 tot 280 E. In meer recentere studies varieerden de doses van 95 tot 360 E (met een gemiddelde van ongeveer 240 E). Net zoals bij elke behandeling met geneesmiddelen, moet bij een nieuwe patiënt gestart worden met de laagst mogelijke, efficiënte dosis. Niet meer dan 50 E mogen op één injectieplaats worden toegediend. In de m. sternocleidomastoïdeus mag niet meer dan 100 E ingespoten worden. Om de incidentie van dysphagia te minimaliseren, mag de m. sternocleidomastoïdeus niet bilateraal worden ingespoten. Tijdens de eerste behandelingssessie mogen niet meer dan 200 E worden ingespoten, dosisaanpassingen kunnen aangebracht worden bij volgende behandelingen, afhankelijk van de initiële respons. Een totale dosis van 300 E per behandelingssessie mag niet worden overschreden. Het optimale aantal injectieplaatsen is afhankelijk van de grootte van de spier.

In het algemeen treedt klinische verbetering binnen twee weken na injectie op. Het maximale klinische effect treedt in het algemeen ongeveer 6 weken na de injectie op. Intervallentussen de behandelingen van minder dan 10 weken zijn niet aanbevolen. De duur van het heilzame effect, gemeld in klinische studies, vertoonde een uitgesproken variatie (van 2 tot 33 weken) met een typische duur van ongeveer 12 weken.

#### **Paediatrische spastische verlamming**

Gereconstitueerde BOTOX wordt ingespoten door middel van een steriele naald van 23-26 gauge / 0,60-0,45 mm. Het wordt toegediend in elk van de twee injectieplaatsen in de mediale en laterale kop van de aangetaste gastrocnemiusspier. Bij hemiplegie bedraagt de, initiëel aanbevolen, totale dosis 4 E/kg lichaamsgewicht in het aangetaste lidmaat. Bij diplegie bedraagt de, initiëel aanbevolen totale dosis 6 E/kg lichaamsgewicht verdeeld over de aangetaste ledematen. De totale dosis mag niet meer dan 200 E bedragen.

In het algemeen treedt klinische verbetering binnen twee weken na injectie op. Herhalingsinsputtingen kunnen toegediend worden wanneer het klinisch effect van een vorige insputting vermindert maar niet frequenter dan alle drie maanden. Het kan mogelijk zijn het doseringsschema dusdanig aan te passen dat men een interval tussen de behandelingen bekomt van minstens 6 maanden.

#### **Focale spasticiteit van de bovenste ledematen ten gevolge van een CVA**

BOTOX wordt bereid en ingespoten met een steriele naald van 25, 27 of 30 gauge voor oppervlakkige spieren en met een langere naald voor dieper gelegen spieren. Het kan nuttig zijn om de betrokken spieren op te sporen door middel van electromyografie of zenuwstimulatie. Door BOTOX te injecteren op meerdere plaatsen komen de bezenuwde gebieden van de spier op een meer uniforme wijze in contact met het toxine; dit is vooral nuttig in grotere spieren.

De exacte dosis en het aantal injectieplaatsen dienen individueel bepaald te worden, gebaseerd op de afmetingen, het aantal en de lokalisatie van de aangetaste spieren. Verder moet ook rekening worden gehouden met de ernst van de spasticiteit, de aanwezigheid van lokale spierzwakte en de respons van de patiënt op vorige behandelingen.

In gecontroleerde klinische studies werd volgende dosering toegepast:

<b>Spier</b>	<b>Totale dosis; Aantal injectieplaatsen</b>
Flexor digitorum profundus	15 - 50 E; 1-2 injectieplaatsen
Flexor digitorum sublimis	15 - 50 E; 1-2 injectieplaatsen
Flexor carpi radialis	15 - 60 E; 1-2 injectieplaatsen
Flexor carpi ulnaris	10 - 50 E; 1-2 injectieplaatsen
Adductor Pollicis	20 E; 1-2 injectieplaatsen
Flexor Pollicis Longus	20 E; 1-2 injectieplaatsen

In gecontroleerde en open, niet-gecontroleerde klinische studies werden, tijdens bepaalde behandelingssessies, doses tussen 200 en 240 E, verdeeld over de geselecteerde spieren, toegediend. In de gecontroleerde klinische studies werden de patiënten gevolgd gedurende 12 weken na een éénmalige toediening. Verbetering, wat betreft, spiertonus trad op binnen de 2 weken met een maximum effect dat meestal werd opgemerkt binnen 4 tot 6 weken. Nadat het effect op de spiertonus verminderde werden de meeste patiënten, na een interval van 12 tot 16 weken, terug ingespoten tijdens een open, niet-gecontroleerde follow-up studie. Bij deze patiënten werden tot 4 injecties toegediend met een maximale cumulatieve dosis van 960 eenheden, verspreid over 54 weken. Als de behandelende geneesheer het nodig acht, kunnen herhalingsdoses worden toegediend wanneer het effect van een vorige injectie is afgenomen. Herhalingsinjecties mogen niet worden toegediend binnen de 12 weken na de eerste toediening. Volgens de graad en het patroon van de spiertonus op het moment van de herhalingsinjecties kunnen veranderingen wat betreft doses en te behandelen spieren zich opdringen. Men moet de laagst effectieve dosis toedienen.

### **Primaire axillaire hyperhidrosis**

Gereconstitueerde BOTOX (100 U/4.0 mL) wordt ingespoten door middel van een steriele naald van 30 gauge.

50 BOTOX-eenheden worden intradermaal inspoten, evenredig verdeeld over verschillende plaatsten in het hyperhidrotisch gebied, telkens ongeveer 1 tot 2 cm van elkaar verwijderd. Het hyperhidrotisch gebied kan worden bepaald via standaardtechnieken zoals bv. de Minor's jood-zetmeel-test. Andere doses dan 50 eenheden per oksel werden niet bestudeerd en kunnen dus niet worden aangeraden.

In het algemeen treedt klinische verbetering binnen de eerste week na injectie op. Herhalingsinspuitingen met BOTOX kunnen toegediend worden wanneer het klinisch effect van een vorige inspuiting vermindert en de behandelende arts het nodig acht. Herhalingsinspuitingen kunnen niet frequenter dan om de 16 weken worden toegediend (zie rubriek 5.1).

### **Alle indicaties**

In geval van falen van de behandeling na de eerste behandelingssessie d.w.z. de afwezigheid 1 maand na injectie, van een significante klinische verbetering ten opzichte van het uitgangspunt, moeten de volgende acties worden ondernomen:

- Klinisch onderzoek met eventueel electromyografisch onderzoek door een specialist naar de werking van het toxine op de ingespoten spieren;
- Analyse van de oorzaken van het falen zoals bijvoorbeeld een slechte selectie van de in te spuiten spieren, te lage dosis, slechte injectietechniek, het optreden van een gefixeerde contractuur, antagonistische spieren te zwak, vorming van toxine-neutraliserende antilichamen;
- Re-evaluatie de geschiktheid van de behandeling met botulinumtoxine type A.
- Wanneer geen ongewenste effecten opgetreden na de eerste behandelingssessie, stel dan een tweede behandelingssessie in op de volgende manier: i) pas de dosis aan rekeninghoudend met de analyse van de vorige behandelingsmislukking; ii) maak gebruik van een EMG; en iii) behoud een interval van drie maanden tussen de twee behandelingssessies.

In geval van het falen van de behandeling of een verminderd effect na herhaalde injecties, dient men andere behandelingsmethoden aan te wenden.

### 4.3 Contra-indicaties

BOTOX is tegenaangewezen

- Bij personen met een gekende overgevoeligheid voor Clostridium botulinum type A neurotoxine complex (900 kD) of een van de niet-actieve bestanddelen;
- in geval van myasthenia gravis of het syndroom van Eaton-Lambert.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

De relevante anatomie en eventuele wijzigingen aan de anatomie door voorafgaande chirurgische ingrepen moeten gekend zijn vooraleer vooraleer BOTOX toe te dienen. De aanbevolen dosering en de frequentie van de toedieningen van BOTOX mogen niet worden overschreden.

Zeer zelden treedt een anafylactische reactie op na injectie met BOTOX. Epinephrine (adrenaline ) en andere anti-anafylactische maatregelen dienen daarom beschikbaar te zijn. Voor meer informatie zie rubriek 4.8c.

Er zijn zeldzame spontane meldingen van overlijden, soms geassocieerd met dysphagia, pneumonie en/of andere belangrijke aandoeningen, na een behandeling met botulinumtoxine type A.

Patiënten of zorgverleners dienen aangeraden te worden om onmiddellijk medische hulp te vragen indien stoornissen in het slikken, het spreken of het ademen optreden.

Klinische fluctuaties bij het herhaardelijk gebruik van BOTOX (zoals bij alle botulinetoxines) kan het gevolg zijn van een verschil in de procedure van het reconstitueren, injectie-intervallen, geïnjecteerde spieren en licht verschillende sterkte-waarden die worden bekomen met de gebruikte biologische test methode.

Een te frequente toediening of overdreven dosering kan leiden tot het vormen van antistoffen. Dit kan aanleiding geven tot weerstand tegen de behandeling.

Net zoals bij alle behandelingen die de mogelijkheid hebben dat voordien sedentaire patiënten hun activiteiten zouden kunnen hervatten, dient men de patiënt ervoor te waarschuwen slechts geleidelijk aan zijn activiteiten te hernemen.

Men dient de nodige voorzichtigheid aan de dag te leggen wanneer BOTOX gebruikt wordt in aanwezigheid van een ontsteking op de voorgestelde injectieplaats (en) of wanneer er sprake is van uitgesproken spierzwakte of atrofie van de te behandelen spier. Men dient voorzichtig te zijn wanneer BOTOX gebruikt wordt bij de behandeling van patiënten met amyotrofe lateraalsclerose of bij aandoeningen die aanleiding geven tot perifere neuromusculaire dysfunctie.

BOTOX bevat humaan serum albumine. Bij toediening van geneesmiddelen, die afgeleid zijn van humaan bloed of plasma, kan de mogelijkheid tot het overdragen van infectieuze stoffen niet totaal worden uitgesloten. Om het risico op overdracht van infectieuze stoffen te verminderen, worden strenge controles toegepast bij de selectie van bloedgevers en bloedgiften. Bijkomend worden virus-desactiveringsprocedures in het productieproces opgenomen.

#### Blepharospasmus

Een vermindering in het knippen van de ogen volgend op het injecteren van BOTOX in de musculus orbicularis kan leiden tot aandoeningen van de cornea. Een zorgvuldige controle van de gevoeligheid van de cornea bij geopereerde ogen, vermijden om het onderste ooglid te injecteren om de vorming van ectropion te vermijden en een degelijke behandeling van enig epitheliaal defect zijn aangewezen. Hierbij kan het nodig zijn gebruik te maken van beschermende oogdruppels, oogzalf, therapeutische zachte contactlenzen of afdekken van het oog met oogpatches of door andere methoden.

Een ecchymose treedt gemakkelijk op in het zachte weefsel van het ooglid. Dit kan geminimaliseerd worden door het uitoefenen van een zachte druk op de injectieplaats onmiddellijk na de injectie.

Omwille van de anticholinerge activiteit van het botulinumtoxine, is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van patiënten met risico op gesloten hoek glaucoom.

### **Cervicale dystonie**

Patiënten met cervicale dystonie moeten worden geïnformeerd over de mogelijkheid op dysphagia, die zeer licht, maar ook ernstig kan zijn. Volgend op dysphagia bestaat de mogelijkheid van aspiratie, dyspnoe en soms kan sondevoeding nodig zijn. In zeldzame gevallen werd gemeld dat de dysphagia gevolgd werd door een aspiratiepneumonie en de dood. De dysphagia kan tot twee à drie weken na de inspuiting duren maar meldingen van aanhouden tot vijf maanden post-injectie werden genoteerd.

Het beperken van de geïnjecteerde dosis in de m. sternocleidomastoïdeus tot minder dan 100 E kan het optreden van dysphagia verminderen. Patiënten met een kleinere spiermassa in de nek of patiënten die bilaterale injecties toegediend krijgen in de m. sternocleidomastoïdeus blijken uit studies een hoger risico op dysphagia te lopen. Het optreden van dysphagia valt toe te wijzen aan het verspreiden van het toxine naar de musculatuur van de slokdarm.

Focale spasticiteit bij paediatrische spastische verlamming en spasticiteit van pols en hand bij volwassenen na een CVA

BOTOX is een behandeling voor focale spasticiteit die alleen maar bestudeerd werd in associatie met standaard behandelingschema's en is niet bedoeld als een vervangmiddel voor deze behandelingschema's. BOTOX is waarschijnlijk niet efficiënt in het verbeteren van de bewegingsmogelijkheden van een gewricht aangetast door een gefixeerde contractuur.

### **Primaire axillaire hyperhidrosis**

Het nagaan van de medische voorgeschiedenis, samen met een fysisch onderzoek en de nodige, specifieke bijkomende onderzoeken zijn noodzakelijk om mogelijke oorzaken van secundaire hyperhidrosis (bv. hyperthyroidisme, phaeochromocytoma) uit te sluiten. Dit zal voorkomen dat de hyperhidrosis symptomatisch wordt behandeld zonder diagnose en/of behandeling van de onderliggende aandoening.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Theoretisch kan het effect van botulinumtoxine versterkt worden door antibiotica van de groep van de aminoglycosiden of door spectinomycine of andere geneesmiddelen die interfereren met de neuromusculaire transmissie (bijvoorbeeld de turbocurarine-type spierrelaxantia).

Er werden geen specifieke testen uitgevoerd om de mogelijkheid van klinische interacties met andere geneesmiddelen na te gaan. Er werden geen klinisch significante interacties gerapporteerd.

## **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

### **Zwangerschap**

Er zijn geen adequate klinische gegevens beschikbaar betreffende het gebruik van BOTOX tijdens de zwangerschap. Studies bij dieren hebben toxiciteit op het voortplantingssysteem kunnen aantonen (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is niet gekend. BOTOX mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij absoluut noodzakelijk.

### **Borstvoeding**

Er is geen informatie beschikbaar over het feit of BOTOX wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het gebruik van BOTOX tijdens borstvoeding kan niet aanbevolen worden.

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

De effecten van BOTOX op de rijvaardigheid en of het vermogen om machines te bedienen kan slechts geëvalueerd worden na behandeling.

## 4.8 Bijwerkingen

### a) Algemeen

Gebaseerd op gegevens van gecontroleerde klinische studies kunnen patiënten ongewenste effecten ondervinden na behandeling met BOTOX in 35 % van de gevallen voor behandeling van blepharospasme, in 28 % van de gevallen voor behandeling van cervicale dystonie, in 17 % van de gevallen voor behandeling van spastische verlamming in de pediatrie en in 11% van de gevallen voor behandeling van primaire axillaire hyperhidrosis.

Bij 16 % van de patiënten die in het kader van klinische studies met BOTOX werden behandeld voor focale spasticiteit van de bovenste ledematen na CVA traden ongewenste effect op

Over het algemeen treden ongewenste effecten op binnen de eerste dagen na de injectie en zijn ze voorbijgaand van aard.

Een plaatselijke spierzwakte is een normaal te verwachten farmacologische werking van het botulinumtoxine op spierweefsel.

Zoals te verwachten valt bij elke injectie kan er ter hoogte van de injectieplaats pijn, gevoeligheid of bloeditstorting gerelateerd aan de inspuiting optreden. Koorts en griepsyndroom werden ook gemeld na injectie met botulinetoxine.

### b) Bijwerkingen- frequentie per indicatie

Voor elke indicatie wordt de frequentie van ongewenste effecten gegeven zoals gebleken uit klinische ervaring. De frequentie wordt als volgt gedefiniëerd: zeer frequent ( $> 1/10$ ), frequent ( $>1/100$ ,  $< 1/10$ ), niet frequent ( $> 1/1.000$ ,  $<1/100$ ), zeldzaam ( $> 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ) en zeer zeldzaam ( $<1/10.000$ )

#### Blepharospasmus/hemifaciale spasmen

Zeer vaak:	Ptosis
Vaak :	Oppervlakkige puntvormige keratitis, lagofthalmie, droge ogen, irritatie, fotofobie, tranenvloed.
Soms :	Keratitis, ectropion, diplopie, duizeligheid, diffuse huiduitslag/dermatitis, entropion, spierzwakte ter hoogte van het gelaat, afhangen van het gelaat, vermoeidheid, gezichtsstoornissen, troebel zicht.
Zelden :	Zwelling van het ooglid.
Zeer zelden:	Gesloten hoek glaucoom, ulceratie van de cornea.

#### Cervicale dystonie

Zeer vaak :	Dysphagia (zie rubriek c ) beneden), lokale spierzwakte, pijn.
Vaak :	Duizeligheid, hypertonie, gevoelloosheid, veralgemeende spierzwakte, slaperigheid, griepachtige symptomen, malaise, droge mond, nausea, hoofdpijn stijfheid, pijnlijk gevoel, rhinitis, bovenste luchtweginfectie.
Soms :	Dyspnoe, diplopie, koorts, ptosis, stemveranderingen.

#### Paediatrie spastische verlamming

Zeer vaak :	Virale infectie, oorontsteking.
Vaak:	Myalgie, spierzwakte, urine-incontinentie, somnolentie gangafwijkingen, malaise, rash, tintelingen.

## Focale spasticiteit van de bovenste ledematen na CVA

Vaak:	ecchymosis / purpura/ bloeding ter hoogte van de injectieplaats, pijn in de arm, spierzwakte, hypertonie, brandend gevoel op de injectieplaats
Soms:	hypesthesie, arthralgie, asthenie, pijn, bursitis, dermatitis, hoofdpijn, overgevoeligheid ter hoogte van de injectieplaats, malaise, nausea, paresthesie, posturale hypotensie, pruritus, rash, coordinatie-stoornissen, amnesie, peribuccale paresthesie, depressie, slapeloosheid, peripheer oedema, duizeligheid (sommige van deze ongewenste effecten kunnen samengaan met de oorzakelijke pathologie)

## Primaire axillaire hyperhidrosis

Vaak:	Niet-axillair zweten, reacties ter hoogte van de injectieplaats, pijn, vasodilatie (opvliegers)
Soms:	zwakte van de armen, pruritus, myalgie, aandoeningen van de gewrichten, pijn in de arm

### c) Bijkomende informatie

Dysphagia varieert in ernst van mild tot ernstig met mogelijkheid van aspiratie die soms medische interventie noodzakelijk maakt. Zie Rubriek 4.4, Bijzondere voorzorgen en bijzondere waarschuwingen voor gebruik.

Er zijn zeldzame spontane rapporteringen van overlijden, soms geassocieerd aan dysphagia, pneumonie en/of andere significante aandoeningen na behandeling met botulinumtoxine type A.

Volgende ongewenste effecten werden zelden gerapporteerd sinds het geneesmiddel op de markt werd gebracht : huidrash (met inbegrip van erythema multiforme, urticaria en psoriatiforme erupties), pruritus en allergische reacties.

Er werden ook zeldzame gevallen van ongewenste effecten ter hoogte van het cardiovasculair systeem gemeld met inbegrip van aritmie en myocardinfarct, soms met fatale afloop. Sommige van deze patiënten hadden risicofactoren met inbegrip van cardiovasculaire aandoeningen.

Zeldzame rapporten van een anafylactische reactie na een BOTOX behandeling, in associatie met andere stoffen, waarvan geweten is dat ze dergelijke reacties kunnen uitlokken, werden ontvangen.

Eén geval van perifere neuropathie werd gerapporteerd bij een grote, volwassen man na behandeling met 4 sets BOTOX injecties, in het totaal 1800 E (voor nek – en rugspasmen en ernstige pijn) over een periode van 11 weken.

Gesloten hoek glaucoom werd zeer zelden gerapporteerd na behandeling met botulinumtoxine voor blepharospasme.

Een vrouwelijke patiënte ontwikkelde een plexus brachialis-aandoening twee dagen na injectie van 120 eenheden BOTOX voor de behandeling van cervicale dystonie met herstel na vijf maanden.

Bij de behandeling van primair axillaire hyperhidrosis, werd verhoging van niet-axillair zweten gemeld bij 4.5% van de patiënten binnen 1 maand na de injectie, een relatie wat betreft de aangetaste anatomische plaatsen werd niet aangetoond. Dit effect verdween bij ongeveer 30% van de patiënten binnen de 4 maanden.

Zwakte van de arm werd ook soms (0.7%) gemeld, het effect was goedaardig en voorbijgaande aard, behandeling was niet nodig en er bleef geen blijvend letsel. Dit ongewenst effect kan het gevolg zijn

van de behandeling, van de injectie-techniek of van beide. Wanneer soms spierzwakte wordt gemeld kan een neurologisch onderzoek aangewezen zijn. Bijkomend is het raadzaam de injectie-techniek te re-evalueren vóór de volgende injectie wordt toegediend om een intradermale toediening te garanderen.

#### **4.9 Overdosering**

Er werden geen gevallen gemeld van systemische toxiciteit na een per ongeluk toegediende injectie BOTOX. Er zijn geen gevallen bekend van oraal innemen van BOTOX. Tekens van overdosering zijn niet onmiddellijk na de inspuiting duidelijk. Moest een accidentele injectie of inname voorkomen, dient de patiënt verscheidene dagen medisch opgevolgd te worden voor wat betreft tekens en symptomen van systemische zwakte of spierverslaving.

Men moet overwegen patiënten met symptomen van vergiftiging met botulinumtoxine type A (veralgemeende spierzwakte, ptosis, diplopie, slik-en spraakproblemen en parese van de ademhalingspijnen) in het ziekenhuis op te nemen.

Met het toenemen van de dosis, treedt een veralgemeende en diepe spierparalyse op. Wanneer de spieren van de orofarynx en de oesofagus aangetast zijn, kan hieruit een aspiratiepneumonie volgen. Als de ademhalingspijnen verlamd worden, is intubatie en kunstmatige ademhalingsondersteuning nodig tot herstel optreedt.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: spierrelaxantia, perifeer werkende stoffen

ATC-code : M03A X01

Farmacotherapeutische groep: andere dermatologische preparaten

ATC-code: D11AX

*Clostridium botulinum* type A neurotoxinecomplex blokkeert de vrijzetting van acetylcholine aan de presynaptische cholinerge zenuwuiteinden door het splitsen van SNAP-25, een eiwit noodzakelijk bij de opslag en vrijzetting van acetylcholine uit vesikels ter hoogte van de zenuwuiteinden.

Na injectie is er een initiële, snelle, hoge affiniteit-binding van het toxine aan specifieke receptoren van het cel-oppervlak. Dit wordt gevolgd door een transfer van toxine doorheen het plasmamembraan via een receptorgemedieerde endocytose. Tenslotte wordt het toxine vrijgezet in het cytosol. Dit laatste procédé gaat gepaard met een progressieve inhibitie van de acetylcholine-vrijzetting, klinisch wordt dit duidelijk binnen 2 – 3 dagen met een piekeffect binnen de 5 – 6 weken na inspuiting.

Herstel na intramusculaire injectie vindt normaal gezien plaats binnen de 12 weken na intramusculaire injectie wanneer de zenuwuiteinden uitlopen en opnieuw aansluiten met de eindplaten.

Na intradermale injectie, waar het doelorgaan de exocriene zweetklier is, duurde het effect gemiddeld 7,5 maanden na de eerste injectie bij patiënten die behandeld werden met 50 E per oksel. Terwijl bij 27,5 % van de patiënten het effect 1 jaar of langer aanhield. Herstel, na intradermale injectie met BOTOX, van de zenuwuiteinden die de zweetklieren bezenuwen werd niet bestudeerd.

Het neurotoxine complex in BOTOX komt van een nieuwe “Master Cell”-bank. Klinische studies bij volwassenen met dit nieuw BOTOX-preparaat toonden, over het dosisbereik, gelijkaardige effecten aan met het vroeger beschikbare BOTOX-preparaat. Met dit nieuwe preparaat werden geen klinische studies uitgevoerd bij kinderen.



### **Primaire axillaire hyperhidrosis**

Een dubbelblind, multicenter klinische studie werd uitgevoerd bij patiënten met blijvende, bilaterale, primaire axillaire hyperhidrosis – gedefiniëerd als een gravimetrische beginmeting van minstens 50 mg spontane zweetproductie, in rust, onder elke oksel over 5 minuten bij kamertemperatuur. Drie honderd twintig patiënten werden gerandomiseerd en kregen hetzij 50 eenheden BOTOX (n = 242) of placebo (n = 78) toegediend.

Personen met minstens een reductie van 50 % zweetproductie t.o.v. de beginmeting werden gedefiniëerd als “responders”.

Bij het primaire eindpunt nl. 4 weken post-injectie, was de “response”-graad in de BOTOX-groep (93,8 % tegenover 35,9 % in de placebo-groep (p < 0,001). Het voorkomen van “responders” in de BOTOX-groep bleef significant hoger t.o.v. de placebo-groep voor alle post-behandeling eindpunten tot aan 16 weken post-behandeling.

In een open, follow-up studie werden 207 patiënten, die tot 3 BOTOX-behandelingen kregen, in aanmerking genomen voor inclusie. In het geheel werden 174 patiënten gedurende de volledige duur van 16 maanden voor de 2 studies, gevolgd (4 maanden dubbelblind en 12 maanden open).

Het klinisch antwoord 16 weken na behandeling was, respectievelijk voor de eerste (n = 287), de tweede (n = 123) en de derde (n = 30) behandeling 85,0 %, 86,2 % en 80 %. Op grond van de gecombineerde éénmalige dosis en open-label follow-up studie was de gemiddelde duur van het effect na een eerste behandeling 7,5 maanden, maar bij 27,5 % van de patiënten bleef het effect behouden gedurende 1 jaar of langer.

## **5.2. Farmacokinetische gegevens**

### **a) Algemene eigenschappen van het actieve bestanddeel :**

Distributiestudies bij ratten tonen een trage diffusie van het <sup>125</sup>I botulinumneurotoxine A complex in de gastrocnemiuspier na inspuiting, gevolgd door een snelle systemische metabolisatie en urinaire excretie. De hoeveelheid radio-actief gemerkt materiaal in de spier verminderde aan een halfleven van ongeveer 10 uur. Op de plaats van injectie was de radio-activiteit gebonden aan grote eiwitmoleculen terwijl het in het plasma gebonden was aan kleine moleculen; dit suggereert een snelle systemische metabolisatie van het substraat. Binnen de 24 uur na toediening, werd 60 % van de radio-activiteit uitgescheiden in de urine. Wwarschijnlijk wordt het toxine w gemetaboliseerd door proteasen en de moleculaire bestanddelen gerecycleerd via de normale metabole weg.

Klassieke absorptie-, distributie-, biotransformatie- en eliminatiestudies werden niet uitgevoerd op het actieve bestanddeel omwille van de aard van dit product.

### **b) Eigenschappen bij patiënten**

Men vermoedt dat een kleine systemische distributie van BOTOX plaatsvindt. Klinische studies gebruik makend van electromyografische technieken in afzonderlijke vezels toonden een verhoogde electrofysiologische, neuromusculaire activiteit aan in spieren op een afstand van de injectieplaats, zonder vergezeld te zijn van enig klinisch teken of symptoom.

## **5.2 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

### **Voortplantingsstudies**

Bij het intramusculair toedienen van BOTOX aan zwangere muizen, ratten of konijnen tijdens de organogenese periode bedroeg de ontwikkelings NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) respectievelijk 4, 1 en 0,125 E/kg. Hogere doses waren geassocieerd met verlaging van het foetaal lichaamsgewicht en/of vertraagde ossificatie; bij konijnen werden miskramen genoteerd.

### **Andere studies**

Buiten de reproductieve toxicologie werden de volgende preklinische veiligheidsonderzoeken op BOTOX uitgevoerd : acute toxiciteit, toxiciteit na herhaalde injectie, lokale tolerantie, mutageniciteit,

antigeniciteit, compatibiliteit met menselijk bloed. Deze studies toonden geen speciale gevaren aan voor mensen, bij klinisch relevante doseringen. De aanbevolen maximale dosis voor de mens tijdens één behandelingssessie is 300 E (overeenkomend met 6 E/kg voor een persoon van 50 kg). De gepubliceerde intramusculaire LD50 bij juveniele apen is 39 E/kg

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Humaan albumine  
Natriumchloride

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Door het ontbreken van studies naar onverenigbaarheden mag dit geneesmiddel niet gemengd worden met andere geneesmiddelen. .

### 6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon : 2 jaar.  
gereconstitueerde injectieflacon : 4 uur.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopende injectieflacon : Bewaar bij 2°C-8°C (in een koelkast) of bewaar in een diepvriezer (bij -5°C of lager).

Gereconstitueerde injectieflacon : Bewaar bij 2-8°C ( in de koelkast).

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Niet gekleurde type I glazen injectieflacon, met een nominale capaciteit van 10 ml, afgesloten met een rubberen stop en een, beveiligend aluminium afsluitkapje.

### 6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Het is aan te raden om bij de reconstitutie van de injectieflacon en het optrekken van de oplossing in de spuit boven een papieren doek met plastic onderkant te werken om eventueel gemorst product op te vangen. BOTOX wordt gereconstitueerd met een steriele, fysiologische zoutoplossing (0,9% natriumchloride voor injectie) zonder conserveringsmiddel. Trek een gepaste hoeveelheid verdunningsmiddel (zie de verdunningstabel hieronder) op in een spuit.

Toegevoegd verdunningsmiddel (0,9 % natriumchloride injectievloeistof)	resulterende dosering (Eenheden per 0,1 ml)
0,5 ml	20,0 E
1,0 ml	10,0 E
2,0 ml	5,0 E
4,0 ml	2,5 E
8,0 ml	1,25 E

Aangezien BOTOX denatureert door borrelenof gelijkaardig sterk schudden, moet het verdunningsmiddel voorzichtig in de injectieflacon worden gespoten. Vernietig de injectieflacon als door het vacuüm de verdunningsvloeistof niet de injectieflacon wordt ingezogen. Gereconstitueerde BOTOX is een heldere, kleurloze tot licht gele oplossing, vrij van deeltjes. De gereconstitueerde oplossing moet, voor gebruik, visueel gecontroleerd worden op de helderheid en afwezigheid van deeltjes. Na reconstitutie kan BOTOX tot 4 uur voor gebruik in de koelkast (2-8°C) voor gebruik

worden bewaard. Het product is enkel bestemd voor een éénmalig gebruik, alle niet gebruikte oplossing moet worden vernietigd.

Voor een veilige vernietiging, moeten de ongebruikte injectieflacons aangevuld worden met een kleine hoeveelheid water en dan worden geautoclaveerd . Alle gebruikte injectieflacons, spuit en gemorst product enz. moeten worden geautoclaveerd of het overgebleven BOTOX moet worden geïnactiveerd door middel van een verdunde oplossing van hypochloriet (0,5 %) gedurende 5 minuten.

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

Allergan Pharmaceuticals Ireland  
Castlebar Road  
Westport  
County Mayo  
Ierland

**VERDELER**

Allergan NV  
Meir 44 a  
B-2000 Antwerpen  
België

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

4509 IE 1 F 12

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

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Februari 2003

**BIJLAGE IV**

**VOORWAARDEN VOOR DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

## **Voorwaarden voor de vergunning voor het in de handel brengen**

### **Door het CPMP gestelde vereisten in verband met de vervolgstudie inzake veiligheid ter beoordeling van de effecten van Botox op lange termijn**

Om de effecten van een behandeling met Botox voor axillaire hyperhidrose op de lange termijn te kunnen beoordelen moeten aanvullende veiligheidsgegevens worden overgelegd.

Langs de lijnen van het door het CPMP herziene klinisch protocol moet een langetermijnstudie inzake veiligheid worden uitgevoerd, die gegevens moet opleveren (veiligheid – primaire analyse en descriptieve werkzaamheid) over ten minste 100 aan 3 behandelingen met BTX-A blootgestelde patiënten (alle patiënten moeten over een periode van minimaal 30 maanden worden gevolgd).

Het CPMP wordt in kennis gesteld van het tijdstip waarop begonnen wordt met de werving van patiënten en aan het eind van dit proces wordt een statusrapport ingediend. Zes maanden na afronding van het onderzoek wordt het eindverslag hiervan overgelegd.