

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLENS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKOR,
ADMINISTRERINGSSÄTT, INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING,
FÖRPACKNING OCH FÖRPACKNINGSTORLEKAR I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Fantasinamn/ Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>	<u>Förpackning</u>	<u>Förpackningsstorlek</u>
Austria	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX 100 enheter	Powder for Solution for Injection	Intradermal användning	Injektionsflaska (glas)	1 Injektionsflaska
Belgium	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX 100 enheter	Powder for Solution for Injection	Intradermal användning	Injektionsflaska (glas)	1 Injektionsflaska
Denmark	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX 100 enheter	Powder for Solution for Injection	Intradermal användning	Injektionsflaska (glas)	1 Injektionsflaska
Finland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX 100 enheter	Powder for Solution for Injection	Intradermal användning	Injektionsflaska (glas)	1 Injektionsflaska
Greece	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX 100 enheter	Powder for Solution for Injection	Intradermal användning	Injektionsflaska (glas)	1 Injektionsflaska
Germany	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX 100 enheter	Powder for Solution for Injection	Intradermal användning	Injektionsflaska (glas)	1 Injektionsflaska
Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX 100 enheter	Powder for Solution for Injection	Intradermal användning	Injektionsflaska (glas)	1 Injektionsflaska
Italy	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX 100 enheter	Powder for Solution for Injection	Intradermal användning	Injektionsflaska (glas)	1 Injektionsflaska
Luxembourg	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX 100 enheter	Powder for Solution for Injection	Intradermal användning	Injektionsflaska (glas)	1 Injektionsflaska
Portugal	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX 100 enheter	Powder for Solution for Injection	Intradermal användning	Injektionsflaska (glas)	1 Injektionsflaska
Spain	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX 100 enheter	Powder for Solution for Injection	Intradermal användning	Injektionsflaska (glas)	1 Injektionsflaska
Sweden	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX 100 enheter	Powder for Solution for Injection	Intradermal use	Injektionsflaska (glas)	1 Injektionsflaska

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Fantasinamn/ Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>	<u>Förpackning</u>	<u>Förpackningsstorlek</u>
Island	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	Powder for Solution for Injection	Intradermal användning	Injektionsflaska (glas)	1 Injektionsflaska
Norge	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	Powder for Solution for Injection	Intradermal use	Injektionsflaska (glas)	1 Injektionsflaska

BILAGA II

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN, FRAMLAGDA AV EMEA

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV BOTOX

- Säkerhets- och effektfrågor

Den huvudsakliga prövningen och den öppna förlängningen av denna visar att Botox i dosen 50 enheter per axill har effekt vid symptombehandling av primär axillär hyperhidros. CPMP konstaterar att den rekommenderade dosen inte kommer från en studie med syftet att avgöra lämplig dosering, utan i stället från en studie i bekräftande syfte (den huvudsakliga prövningen). Valet av dos i den huvudsakliga prövningen baserades på allmän praxis vid användning av läkemedlet i ej indicerade fall (*off label*). Dosen visade sig ha god effekt och en godtagbar säkerhetsprofil.

Huruvida Botox har god effekt och säkerhet vid upprepad användning i samband med primär axillär hyperhidros fastställs inte säkert genom direkta uppgifter. Mot bakgrund av den stora databas som skapats genom användningen vid andra indikationer och det faktum att det saknas bevis som tyder på bristande effekt eller säkerhet, godtar emellertid CPMP att nytta–risk-förhållandet för långtidsanvändning av Botox är gynnsamt. Det är också viktigt att vara medveten om att effekten av Botox varar längre vid primär hyperhidros än vid fokal dystoni, vilket innebär att det skulle behövas en mycket lång (flerårig) klinisk prövning för att genom en sådan klinisk studie slå fast effekten av upprepade injektioner.

Nytta–risk-förhållande

I en placebokontrollerad klinisk prövning medförde intradermal injicering av Botox i en dos av 50 enheter per axill att den genomsnittliga svettproduktionen minskade till fysiologiska nivåer inom en vecka efter tillförseln, och nyttan kvarstod under i genomsnitt 30,6 veckor. Dessa kliniska resultat, liksom patienternas höga grad av tillfredsställelse med behandlingen, var genomgående statistiskt signifikant bättre än vad som observerades för placebo. Dessutom var säkerhetsprofilen för denna behandling anmärkningsvärt god: inga allvarliga behandlingsrelaterade biverkningar i något av de över 440 fallen av exponering för behandlingen, ingen statistiskt signifikant skillnad i fråga om de sammantagna biverkningarna jämfört med placebo, och ingen förändring av biverkningsprofilen vid upprepad exponering. Därför kan nytta–risk-förhållandet för Botox vid den föreslagna indikationen anses vara gynnsamt.

SKÅL TILL ÄNDRINGEN AV PRODUKTRESUMÉN

CPMP förordar beviljande av det godkännande för försäljning avseende Botox (se bilaga I) för vilket produktresumén redovisas i bilaga III, med beaktande av följande:

- CPMP konstaterar att ingen specifik studie med syftet att avgöra lämplig dos har genomförts, men anser att de tillgängliga uppgifterna ger tillräckligt stöd för den dos på 50 enheter per axill som den sökande föreslagit.

- Det saknas uppgifter om upprepad användning och antalet studerade patienter för den berörda indikationen är litet, men CPMP anser trots detta att de tillgängliga uppgifterna ger tillräckligt stöd för att Botox har effekt vid primär axillär hyperhidros. Botox har nu använts på tusentals patienter vid olika indikationer, och de säkerhetsuppgifter som genererats av den sammantagna användningen vid alla indikationerna är förtroendeingivande om man tar hänsyn till de uppgifter som tagits fram särskilt för den berörda ansökan.

- De uppgifter från 30 patienter som ingår i den aktuella ansökningsdokumentationen kan anses vara i minsta laget som stöd för indikationen, men med hänsyn tagen till alla de tillgängliga uppgifterna om bibehållen effekt vid upprepad behandling med Botox anser CPMP trots detta att längden på uppföljningen i syfte att bekräfta effekten vid upprepade doser är tillräcklig.

- Den säkerhetsdatabas som ger stöd för upprepad intermittent användning av Botox är liten, och lämpligheten hos de säkerhetsparametrar som registrerats i den huvudsakliga studien kan ifrågasättas, men CPMP anser trots detta att säkerhetsdatabasen tillsammans med de uppgifter som ingivits till stöd för ansökan utgör ett tillräckligt underlag med tanke på att den använda dosen ligger klart inom intervallet för de etablerade indikationerna och med tanke på att den säkerhetsprofil som konstaterades i den huvudsakliga studien inte tyder på att det skulle finnas några specifika biverkningar vid primär hyperhidros.

BILAGA III
PRODUKTRESUMÈ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

BOTOX

100 enheter

Pulver till injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En flaska innehåller: *Clostridium botulinum* typ A neurotoxinkomplex (900 kD), 100 enheter.

En enhet motsvarar den genomsnittliga letaldosen (LD₅₀) när det färdigblandade preparatet, under bestämda förutsättningar, injiceras intraperitonealt på mus.

Dessa enheter är specifika för BOTOX och är inte utbytbara med andra beredningar av botulinum toxin.

Beträffande hjälpämnen, se 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning.

Vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

BOTOX är indikerat för behandling av:

Blefarospasm, hemifacial spasm och associerade fokala dystonier.

Idiopatisk rotatorisk cervikal dystoni (spastisk torticollis).

Fokal spasticitet

- i samband med dynamisk spetsfot orsakad av spasticitet, hos ambulanta patienter (över 2 års ålder) med juvenil cerebral pares.
- i handled och hand hos vuxna patienter efter stroke.

Ständiga besvär av svår primär hyperhidros i axillerna, som försvårar dagliga aktiviteter, och som är resistent mot lokalbehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

De doser som rekommenderas för BOTOX är inte utbytbara med andra beredningar av botulinum toxin.

Det är ingen skillnad i dosering mellan vuxna och äldre.

BOTOX säkerhet och effekt vid behandling av blefarospasm, hemifacial spasm eller idiopatisk cervikal dystoni hos barn (under 12 år) har inte visats.

Säkerhet och effekt vid BOTOX-behandling av primär hyperhidros i axillerna har inte studerats hos barn och ungdomar som är under 18 år.

BOTOX skall endast ges av läkare med speciell kompetens och med dokumenterad kunskap om behandlingen samt om användningen av den nödvändiga utrustningen.

Allmänt giltiga, optimala dosnivåer och antal injektionsställen per muskel har inte fastställts. Individuella behandlingsrutiner skall därför läggas upp av läkaren. Optimala dosnivåer skall bestämmas med hjälp av titrering.

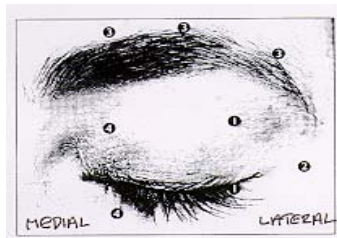
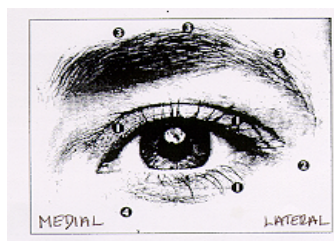
Den rekommenderade injektionsvolymen per muskel varierar från 0,05-0,1 ml (blefarospasm, hemifacial spasm) till 0,1-0,5 ml (cervikal dystoni, cerebral pares). Den rekommenderade injektionsvolymen per intradermal injektion vid primär axillär hyperhidros är 0,1-0,2 ml.

Se också spädningstabellen i sektion 6.6.

För anvisningar om användning, hantering och destruktion av flaskor hänvisas till sektion 6.6.

Blefarospasm/hemifacial spasm

Utspädd BOTOX injiceras med en steril 27-30 gauge (0,40-0,30 mm) nål. Elektromyografisk vägledning är inte nödvändig. Den initialt rekommenderade dosen är 1,25-2,5 E injicerat i mediala och laterala orbikularis okuli i det övre ögonlocket och i laterala orbikularis okuli i det nedre ögonlocket. Ytterligare områden runt ögonbrynen, i laterala orbikularis samt i övre ansiktshalvan kan också injiceras om muskelspasmer här påverkar synen. Genom att undvika injektioner nära levator palpebrae superior minskas risken för ptos. Genom att undvika mediala injektioner i nedre ögonlocket, och därmed reducera diffusion in i musculus obliquus inferior, minskas risken för dubbelseende. Följande diagram indikerar lämpliga injektionspunkter:



I allmänhet uppträder den initiala effekten av injektionerna inom tre dagar, och är maximal en till två veckor efter behandling. Effekten av varje behandling varar cirka tre månader, varefter proceduren kan upprepas efter behov. Vid upprepade behandlingstillfällen kan dosen ökas upp till det dubbla, om svaret på den första behandlingen anses otillräckligt. Injektion av mer än 5,0 E per injektionsställe tycks dock endast ge marginellt förbättrad effekt. Initialdosen bör inte överstiga 25 E per öga. Normalt erhålls ingen ytterligare förbättring om man behandlar oftare än var tredje månad.

Vid behandling av blefarospasm skall den totala dosen inte överstiga 100 E var 12:e vecka.

Patienter med hemifacial spasm eller rubbningar i facialisnervens funktion skall behandlas som vid unilateral blefarospasm. Andra samtidigt påverkade ansiktsmuskler injiceras efter behov.

Cervikal dystoni

Utspädd BOTOX injiceras med en nål av lämplig storlek (vanligtvis 25-30 gauge / 0,50-0,30 mm).

Behandling av cervikal dystoni inkluderar ofta injektioner av BOTOX i sternocleidomastoideus, levator scapulae, scalener, splenius capitis och/eller trapezius. Mängden muskelmassa och graden av hypertrofi eller atrofi är faktorer som måste tas med i beräkningen när man väljer lämplig dos.

Om det är svårt att identifiera de individuella musklerna, skall injektionerna ges med vägledning av elektromyografi. I initiala kontrollerade kliniska studier gjorda för att fastställa säkerhet och effekt vid behandling av cervikal dystoni, varierade doserna för BOTOX-injektionslösning från 140 till 280 E. I senare studier har doserna varierat från 95 till 360 E (med i medeltal ungefär 240 E). Som vid all läkemedelsbehandling skall den behandlingen till en obehandlad patient inledas med lägsta effektiva dos. Högst 50 E skall ges på varje injektionsställe. Högst 100 E skall ges i sternocleidomastoideus. För att minska risken för dysfagi, skall sternocleidomastoideus inte injiceras bilateralt. Inte mer än 200 E totalt bör injiceras vid första behandlingstillfället. Justeringar kan sedan göras vid senare behandlingstillfällen beroende på det initiala svaret. En total dos på 300 E per behandlingstillfälle skall inte överskridas. Det optimala antalet injektionsställen är beroende av muskelns storlek.

Klinisk förbättring uppträder i allmänhet inom de första två veckorna efter injektion. Maximal klinisk förbättring ses i allmänhet cirka sex veckor efter injektion. Kortare behandlingsintervall än 10 veckor rekommenderas inte. Durationen av den gynnsamma effekt som rapporterats i kliniska prövningar visade avsevärd variation (från 2 till 33 veckor) med en typisk duration på ungefär 12 veckor.

Juvenil cerebral pares

Utspädd BOTOX injiceras med en steril nål, 23-26 gauge / 0,60-0,45 mm. Lösningen injiceras på två ställen i mediala respektive laterala delen av den drabbade gastrocnemiusmuskeln. Vid hemiplegi är den rekommenderade initiala totaldosen 4 E/kg kroppsvikt i den drabbade extremiteten. Vid diplegi är den rekommenderade initiala totaldosen 6 E/kg kroppsvikt uppdelat mellan de drabbade extremiteterna. Den totala dosen bör inte överstiga 200 E.

Klinisk förbättring uppträder i allmänhet inom de första två veckorna efter injektion. Ytterligare doser skall ges när den kliniska effekten av en föregående injektion avklingar, men inte oftare än var tredje månad. Det kan vara möjligt att anpassa doseringsregimen så att behandlingarna kan ges med åtminstone sex månaders mellanrum.

Fokal spasticitet i övre extremiteten i samband med stroke

Utspädd BOTOX injiceras med en steril 25, 27 eller 30 gauge nål vid ytliga muskler och med en längre nål vid djupare liggande muskulatur. Elektromyografisk vägledning eller nervstimuleringstekniker kan användas för att lokalisera de berörda musklerna. Injektion på flera ställen kan göra att BOTOX får en bättre kontakt med muskelns innervationsområden och är särskilt användbart för större muskler.

Exakt dosering och antal injektionsställen anpassas till individen med hänsyn till de berörda musklernas storlek, antal och lokalisering, spasticitetens svårighetsgrad, förekomst av lokal muskelsvaghet och patientens svar på tidigare behandling.

I kontrollerade kliniska studier tillfördes följande doser:

Muskel	Total dosering; antal injektionsställen
Flexor digitorum profundus	15 - 50 E; 1-2 ställen
Flexor digitorum sublimis	15 - 50 E; 1-2 ställen
Flexor carpi radialis	15 - 60 E; 1-2 ställen
Flexor carpi ulnaris	10 - 50 E; 1-2 ställen
Adductor pollicis	20 E; 1-2 ställen
Flexor pollicis longus	20 E; 1-2 ställen

I kontrollerade och öppna icke-kontrollerade kliniska studier har doser mellan 200 och 240 E uppdelade på utvalda muskler använts vid en given behandlingskur.

I kontrollerade kliniska prövningar följdes patienterna i 12 veckor efter en enstaka behandling. Förbättring av muskeltonus inträffade inom två veckor och maximal effekt sågs i allmänhet inom fyra till sex veckor. I en öppen, icke-kontrollerad fortsättningsstudie injicerades de flesta patienter igen efter ett intervall på 12 till 16 veckor, när effekten på muskeltonus hade avtagit. Dessa patienter erhöll upp till fyra injektioner med en maximal kumulativ dos på 960 enheter under 54 veckor. Om det bedöms lämpligt av den behandlande läkaren, kan ytterligare doser tillföras när effekten av en tidigare injektion har minskat. Förnyad injektion bör inte göras före 12 veckor. Muskelspasticitetens svårighetsgrad och mönster vid tiden för förnyad injektion kan göra att BOTOX-dosen och de muskler som skall injiceras behöver ändras. Lägsta effektiva dos skall användas.

Primär hyperhidros i axillerna

Utspädd BOTOX (100 E/4,0 ml) injiceras med en 30 gauge nål.

50 E BOTOX injiceras intradermalt på flera jämnt fördelade ställen ca 1-2 cm från varandra inom det hyperhidrotiska området i varje axill. Det hyperhidrotiska området kan fastställas med hjälp av vanlig färgningsteknik, t.ex. Minor's jod-stärkelseprov. Andra doser än 50 E per axill har inte studerats och kan därför inte rekommenderas.

Klinisk förbättring uppträder i allmänhet inom den första veckan efter injektion. Ytterligare doser av BOTOX kan ges när den kliniska effekten av en tidigare injektion har avtagit och den behandlande läkaren bedömer det som nödvändigt. Injektioner skall inte upprepas med kortare intervall än 16 veckor. (Se 5.1)

Samtliga indikationer

Om behandlingen misslyckas vid det första behandlingstillfället, det vill säga om signifikant klinisk förbättring uteblir en månad efter injektion jämfört med utgångsläget, skall följande åtgärder vidtagas:

- Klinisk verifiering, som kan inkludera EMG-undersökning vid specialklinik, av toxinets aktivitet på den injicerade muskeln(lerna);
- Analys av orsaken till misslyckandet, till exempel felaktigt val av muskler för injektionen, otillräcklig dos, dålig injektionsteknik, kontrakturer, alltför svaga antagonistmuskler, utveckling av toxinneutraliserande antikroppar;
- Förnyad bedömning av lämpligheten att behandla med botulinum toxin typ A;
- Om inga oönskade effekter uppträder efter det första behandlingstillfället, genomför en andra behandlingsomgång enligt följande: a) justera dosen, med hänsyn tagen till analysresultatet från den tidigare misslyckade behandlingen; b) använd EMG; och c) behåll ett intervall på tre månader mellan de två behandlingstillfällena.

Vid utebliven eller avtagande effekt efter upprepade injektioner skall alternativa behandlingsmetoder tillämpas.

4.3 Kontraindikationer

BOTOX är kontraindicerat:

- hos individer med känd överkänslighet mot *Clostridium botulinum* typ A neurotoxinkomplex (900 kD) eller något hjälpämne,
- vid myasthenia gravis eller Eaton Lambert syndrom.

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Den aktuella anatomin och varje ändring av anatomin genom tidigare kirurgiska ingrepp måste vara kända före administrering av BOTOX. Rekommenderade doser och administreringsfrekvenser för BOTOX skall inte överskridas.

I sällsynta fall kan en anafylaktisk reaktion förekomma efter injektion av botulinum toxin. Adrenalin och andra åtgärder mot anafylaktiska reaktioner skall därför finnas tillgängliga. Se sektion 4.8c) för närmare information.

I sällsynta fall har dödsfall, ibland i kombination med dysfagi, pneumoni och/eller annan signifikant sjukdom, rapporterats efter behandling med botulinum toxin typ A.

Patienter eller vårdgivare skall rådas att omedelbart söka läkarvård om sväljningssvårigheter-, tal- eller andningssvårigheter uppträder.

Kliniska fluktuationer vid upprepad användning av BOTOX kan (som med alla botulinum toxiner) bero på olika tillredningssätt, injektionsintervall, vilka muskler som injicerats eller något varierande potensvärden till följd av den biologiska testmetod som använts.

Alltför frekvent eller för hög dosering kan resultera i antikroppsutveckling, som kan leda till resistens mot behandlingen.

Liksom för varje behandling som medför att tidigare stillasittande patienter åter blir aktiva, skall patienten rådas att återuppta aktiviteter successivt.

Försiktighet bör iakttas om BOTOX används på ett injektionsställe med pågående inflammation eller när uttalad svaghet eller atrofi föreligger i den utvalda muskeln. Försiktighet skall även iakttas när BOTOX används vid behandling av patienter med amyotrofisk lateral skleros eller med rubbningar som resulterar i perifer neuromuskulär dysfunktion.

BOTOX innehåller humant serumalbumin. När läkemedelsberedningar utvunna ur humant blod eller plasma används kan inte risken för överföring av infektionssjukdomar helt uteslutas. För att reducera risken för överföring av smittämnen genomförs strikta kontroller vid val av blodgivare och donerat blod. Dessutom är virusinaktiverande procedurer inkluderade i tillverkningsprocessen.

Blefarospasm

Reducerad blinkning efter injektion av BOTOX i orbikularismuskeln kan leda till att hornhinnan skadas. Noggrant test av känslan i hornhinnan på tidigare opererade ögon bör utföras, injektion i området vid nedre ögonlocket bör undvikas för att undvika ektropion och varje epiteldefekt skall behandlas omsorgsfullt. Detta kan kräva skyddande droppar, salva, förbandslinser eller tillslutning av ögat med lapp eller andra anordningar.

Ekkymos uppträder lätt i den mjuka ögonlocksvävningen. Detta kan minimeras genom ett lätt tryck på injektionsstället omedelbart efter injektion.

På grund av den antikolinerga effekten av botulinum toxin skall försiktighet iakttas vid behandling av patienter som riskerar att utveckla glaukom med trång kammarvinkel.

Cervikal dystoni

Patienter med cervikal dystoni skall informeras om risken att drabbas av dysfagi som oftast är lindrig även om svåra fall förekommer. Som en följd av dysfagin finns risk för aspiration, dyspné och emellanåt behov av sondmatning. Sällsynta fall av dysfagi åtföljt av aspirations-pneumoni och död har rapporterats. Dysfagin kan kvarstå i två till tre veckor efter injektion, men har rapporterats kunna hålla i sig ända upp till fem månader.

Begränsning av dosen som injiceras i sternocleidomastoideus till under 100 E kan minska uppkomsten av dysfagi. Patienter med liten halsmuskelmassa, eller patienter som erhåller bilaterala injektioner i sternocleidomastoideus, har större risk att utveckla dysfagi. Dysfagi anses bero på spridning av toxinet till esofagusmuskulaturen.

Fokal spasticitet i samband med juvenil cerebral pares och spasticitet i hand och handled hos vuxna patienter efter stroke

BOTOX är en behandling av fokal spasticitet som bara har studerats i kombination med vanliga standardbehandlingar och är inte avsett som ersättning för dessa behandlingssätt. BOTOX är troligen inte effektivt när det gäller att förbättra rörelseförmågan i en led som är fixerad på grund av kontrakturer.

Primär hyperhidros i axillerna

Patientens sjukdomshistoria skall fastställas och patienten skall genomgå en allmän undersökning och vid behov särskilda undersökningar för att man skall kunna utesluta potentiella orsaker till sekundär hyperhidros (t.ex. hypertyreos, feokromocytom). På så sätt kan man undvika symptomatisk behandling av hyperhidros utan diagnos och/eller behandling av underliggande sjukdom.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Teoretiskt kan effekten av botulinum toxin förstärkas av aminoglykosida antibiotika, spektinomycin eller andra läkemedelsberedningar som interfererar med neuromuskulär överföring (t.ex. muskelrelaxerande medel av tubokuraintyp).

Inga specifika tester har genomförts för att bestämma risken för klinisk interaktion med andra läkemedelsberedningar. Inga interaktioner av klinisk betydelse har rapporterats.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Data över användning av botulinum toxin typ A till gravida kvinnor saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se sektion 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. BOTOX skall inte användas under graviditet om inte särskilda skäl föreligger.

Amning

Det finns ingen information om huruvida BOTOX passerar över i bröstmjolk. Användning av BOTOX under amningsperioden kan inte rekommenderas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Effekterna av BOTOX på förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan endast värderas efter behandling.

4.8 Biverkningar

a) Allmänna

Baserat på data från kontrollerade kliniska prövningar kan man förvänta sig att patienterna upplever biverkningar efter BOTOX-behandling i 35% av fallen vid blefarospasm, 28% vid cervikal dystoni, 17% vid juvenil cerebral pares och 11% vid primär hyperhidros i axillerna.

I kliniska prövningar, där behandling med BOTOX gavs på grund av fokal spasticitet i armen efter stroke, fick 16 % av deltagarna biverkningar.

Biverkningar uppträder vanligen inom de första dagarna efter injektion och är övergående.

Lokal muskelsvaghet utgör den förväntade farmakologiska effekten av botulinum toxin i muskulatur.

Som vid all injektionsbehandling kan lokal smärta, ömhet och/eller blåmärken uppstå efter injektionen. Feber och influensaliknande symptom har även rapporterats efter injektioner av botulinum toxin.

b) Biverkningar – frekvens per indikation

För varje indikation har angivits den frekvens biverkningar som erhållits genom klinisk erfarenhet. Frekvensen definieras på följande sätt: mycket vanliga (> 1/10), vanliga (>1/100, <1/10), mindre vanliga (>1/1000, <1/100), sällsynta (>1/10 000, <1/1000), mycket sällsynta (<1/10 000).

Blefarospasm/hemifacial spasm

Mycket vanliga:	Ptos.
Vanliga:	Ytlig punktuell keratit, lagoftalmi, torra ögon, irritation, fotofobi, tårflöde.
Mindre vanliga:	Keratit, ektropion, dubbelseende, yrsel, diffusa hudutslag/dermatit, entropion, försvagad ansiktsmuskulatur, ansiktsförlamning, trötthet, synrubbning, dimsyn.
Sällsynta:	Svullna ögonlock.
Mycket sällsynta:	Glaukom med trång kammarvinkel, sår på hornhinnan.

Cervikal dystoni

Mycket vanliga:	Dysfagi (se sektion c) nedan), lokal svaghet, smärta.
Vanliga:	Yrsel, hypertoni, domning, generell svaghet, dåsighet, influensaliknande symptom, sjukdomskänsla, muntorrhet, illamående, huvudvärk, stelhet, ömhet, rinit, infektion i övre luftvägarna.
Mindre vanliga:	Dyspné, dubbelseende, feber, ptos, röstförändring.

Juvenil cerebral pares

Mycket vanliga:	Virusinfektion, öroninfektion.
Vanliga:	Myalgi, muskelsvaghet, urininkontinens, sömnhet, onormal gång, sjukdomskänsla, hudutslag, stickningar.

Fokal spasticitet i övre extremiteten i samband med stroke

Vanliga:	ekchymos/purpura/blödning på injektionsstället, armsmärta, muskelsvaghet, hypertoni, sveda på injektionsstället
Mindre vanliga:	hypestesi, artralgi, asteni, smärta, bursit, dermatit, huvudvärk, allergisk reaktion på injektionsstället, sjukdomskänsla, illamående, parestesi, postural hypotension, klåda, hudutslag, koordinationssvårigheter, amnesi, cirkumoral parestesi, depression, sömnlöshet, perifert ödem, yrsel (vissa av de mindre vanliga biverkningarna kan vara sjukdomsrelaterade).

Primär hyperhidros i axillerna

Vanliga:	Icke-axillär svettning, reaktioner på injektionsställena, smärta, vasodilatation (blodvallningar).
Mindre vanliga:	Svaghet i armarna, klåda, myalgi, ledbesvär, armsmärta.

c) Ytterligare information

Dysfagi varierar i svårighetsgrad från mild till allvarlig, med risk för aspiration, som i vissa fall kan kräva läkarinsats. Se sektion 4.4, Varningar och försiktighetsmått.

Det har förekommit sällsynta spontana rapporter om dödsfall efter behandling med botulinum toxin typ A, ibland i kombination med dysfagi, pneumoni och/eller annan signifikant svaghet.

Följande har rapporterats i sällsynta fall efter marknadsföring; hudutslag (inkluderande erythema multiforme, urtikaria och psoriasisliknande utslag), klåda och allergiska reaktioner.

Det har också förekommit sällsynta rapporter om kardiovaskulära biverkningar, som inkluderat arytmier och hjärtinfarkt, varav några fall med dödlig utgång. Hos en del av dessa patienter ingick kardiovaskulär sjukdom som riskfaktor.

Det har inkommit enstaka rapporter om anafylaktiska reaktioner vid användning av BOTOX tillsammans med andra medel som är kända för att orsaka sådana reaktioner.

Ett fall av perifer neuropati har rapporterats hos en kraftig byggd vuxen man som erhöll totalt 1800 E BOTOX (för spasm i nacke och rygg samt svår smärta) vid fyra behandlingstillfällen under en period på 11 veckor.

Glaukom med trång kammarvinkel har rapporterats i mycket sällsynta fall efter behandling med botulinum toxin mot blefarospasm.

En kvinnlig patient utvecklade brakial plexopati två dagar efter injektion av 120 E BOTOX, som behandling mot cervikal dystoni. Patienten var återställd efter fem månader.

Vid behandling av primär axillär hyperhidros rapporterades en ökning av icke-axillär svettning hos 4,5% av patienterna inom 1 månad efter injektion. Inget mönster sågs beträffande vilka anatomiska områden som drabbades. Besvären gick över inom fyra månader hos ca 30% av patienterna.

Lätt övergående svaghet i armarna har rapporterats som en ovanlig biverkan (0,7 %). Svagheten krävde inte någon behandling och patienterna blev helt återställda. Denna biverkan kan vara relaterad till behandlingen, injektionstekniken eller båda faktorerna. I det ovanliga fall där muskelsvaghet rapporteras skall neurologisk undersökning övervägas. Dessutom bör injektionstekniken omvärderas före nästa injektion för att säkerställa att injektionen ges intradermalt.

4.9 Överdoser

Det har inte rapporterats något fall av systemisk toxicitet till följd av oavsiktlig injektion av BOTOX. Oralt intag av BOTOX är okänt. Tecken på överdosering är inte tydliga direkt efter injektion. Skulle oavsiktlig injektion eller oralt intag inträffa skall patienten övervakas medicinskt under flera dagar med avseende på tecken eller symtom på generell muskelsvaghet eller muskelförlamning.

För patienter som visar symtom på förgiftning av botulinum toxin typ A (generell svaghet, ptos, dubbelseende, sväljnings- och talbesvär eller förlamning av andningsmuskulaturen) skall man överväga sjukhusvård.

Med ökande doser uppträder allmän och kraftig muskelförlamning. När muskulaturen i orofarynx och esofagus påverkas kan följden bli aspirationspneumoni. Om andningsmuskulaturen förlamas blir det nödvändigt med intubering och assisterad andning till dess tillfrisknande sker.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Muskelrelaxans, perifert verkande medel
ATC-kod M03AX01

Farmakoterapeutisk grupp: Annat dermatologiskt preparat
ATC-kod D11AX.

Clostridium botulinum toxin typ A neurotoxinkomplex blockerar perifer acetylkolinfrisättning vid presynaptiska kolinerga nervterminaler genom att klyva SNAP-25, ett protein nödvändigt för en lyckad dockning och frisättning av acetylkolin från vesikler belägna inom nervändsluten.

Efter injektion sker initialt en snabb bindning med hög affinitet av toxin till speciella receptorer på cellens yta. Detta följs av transport av toxinet genom plasmamembranet med hjälp av receptormedierad endocytos. Slutligen frigörs toxinet i cytosolen. Denna senare process åtföljs av progressiv inhibition av acetylkolinfrisättning och kliniska tecken visar sig inom 2-3 dagar, med ett maximum inom 5-6 veckor efter injektion.

Återgång till normal impulsöverföring efter intramuskulär injektion sker vanligen inom 12 veckor efter injektion när nervterminaler efter sprouting återfår kontakt med muskeländplattorna. Efter intradermal injektion, där målet är de ekkrina svettkörtlarna, varade effekten i genomsnitt 7,5 månader efter den första injektionen hos patienter som behandlades med 50 E per axill. Hos 27,5% av patienterna varade dock effekten 1 år eller mer. Nybildning av sympatiska nervterminaler, som innerverar svettkörtlar, efter intradermal injektion av BOTOX har inte studerats.

Neurotoxinkomplexet i BOTOX har erhållits ur en ny Master Cell Bank. Kliniska studier på vuxna med detta nya BOTOX-preparat har visat att det har liknande effekt som motsvarande doser med det tidigare tillgängliga BOTOX-preparatet. Kliniska studier på barn med det nya preparatet har ej utförts.

Primär hyperhidros i axillerna

En klinisk, dubbelblind multicenterstudie utfördes på patienter som hade ständiga besvär av bilateral primär axillär hyperhidros, definierad som en spontan svettproduktion i vila på minst 50 mg i varje axill under 5 minuter vid gravimetrisk mätning vid baseline. Trehundratjugo patienter randomiserades till att få antingen 50 enheter BOTOX (N=242) eller placebo (N=78). De som svarade på behandlingen definierades som patienter som uppvisade minst 50 % reduktion från baseline av axillär svettning. Vid den primära effektutvärderingen 4 veckor efter injektion, var responsfrekvensen i BOTOX-gruppen 93,8 % jämfört med 35,9 % i placebogruppen ($p < 0,001$). Incidensen av patienter som svarade på behandlingen bland de BOTOX-behandlade patienterna fortsatte att vara signifikant högre ($p < 0,001$) än bland placebobehandlade patienter vid alla undersökningstillfällen upp till 16 veckor efter behandlingsstart.

Till en öppen uppföljningsstudie rekryterades 207 lämpliga patienter som fick upp till 3 BOTOX-behandlingar. Sammantaget fullföljde 174 patienter de totalt 16 månaderna för de båda studierna kombinerade (4 månaders dubbelblind studie och 12 månaders öppen fortsättningsstudie). Incidensen för den kliniska responsen vid vecka 16 efter den första ($n=287$), andra ($n=123$) och tredje ($n=30$) behandlingen var 85,0 %, 86,2 % respektive 80 %. Den genomsnittliga effektdurationen, baserat på singeldosstudien och den öppna fortsättningsstudien, var 7,5 månader efter det första behandlingstillfället. För 27,5 % av patienterna kvarstod dock effekten 1 år eller mer.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

a) Allmänna egenskaper för den aktiva substansen:

Distributionsstudier på råttor indikerar långsam diffusion av ^{125}I -botulinum neurotoxin A komplex efter injektion i gastrocnemius, följt av snabb systemisk metabolism och utsöndring via urin. Mängden av radioaktivt märkt substans i muskeln minskade med en halveringstid på ungefär 10 timmar. Vid injektionsstället var radioaktiviteten bunden till stora proteinmolekyler, medan den i plasman var bunden till små molekyler, vilket tyder på snabb systemisk metabolism av substratet. Inom 24 timmar efter dosering hade 60% av radioaktiviteten utsöndrats via urinen. Toxin metaboliseras förmodligen av proteaser varefter de molekylära komponenterna återvinns via normala metaboliska transportvägar.

Klassiska absorptions-, distributions-, biotransformations- och eliminationsstudier med den aktiva substansen har inte utförts på grund av produktens egenskaper.

b) Egenskaper vid användning hos patienter:

Troligen förekommer en mindre systemisk distribution av terapeutiska BOTOX-doser. Kliniska studier, med enkel fiber elektromyografi, har visat ökad elektrofysiologisk neuromuskulär aktivitet i muskler belägna långt från injektionsstället, utan att detta åtföljts av några kliniska tecken eller symtom.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktionsstudier

När dräktiga möss, råttor och kaniner gavs intramuskulära BOTOX-injektioner under den organbildande perioden, var den högsta dos som ej gav några negativa effekter på fosterutvecklingen 4, 1 respektive 0,125 E/kg. Högre doser resulterade i reduktion av fostrets kroppsvikt och/eller försenad benbildning och för kanin kunde missfall noteras.

Övriga studier

Förutom reproduktionstoxikologin har följande prekliniska säkerhetsstudier genomförts med BOTOX: akut toxicitet, toxicitet efter upprepad injektion, lokal tolerans, mutagenicitet, antigenicitet, blandbarhet med humant blod. Dessa studier avslöjade ingen speciell risk för människa vid kliniskt relevanta doser. Den rekommenderade maximala dosen för människa vid ett injektionstillfälle är 300 E (motsvarande 6 E/kg för en person på 50 kg). Den publicerade intramuskulära LD₅₀-dosen för ungar från apa är 39 E/kg.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Humant serumalbumin

Natriumklorid

6.2 Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad flaska: 2 år.

Färdigberedd lösning: 4 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnad flaska: Förvaras i kylskåp (2°C-8°C) eller i frys (-5°C eller kallare).

Färdigberedd lösning: Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar glasflaska typ I med nominell kapacitet på 10 ml, försedd med gummikork och barnsäker aluminiumförsegling.

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Beredning av injektionslösningen och färdigställande av injektionssprutan bör ske över pappershanddukar med plastunderlägg för att fånga upp eventuellt spill. BOTOX löses med steril, okonservrad fysiologisk koksaltlösning (0,9 % natriumklorid för injektion). En lämplig mängd spädningvätska (se spädningstabell nedan) dras upp i en spruta.

Tillsatt spädningsvätska (0,9% NaCl för injicering)	Resulterande dos (enheter 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

Då BOTOX denatureras av skumbildning eller liknande häftig omrörning, bör spädningsvätskan sprutas in i flaskan försiktigt. Kassera flaskan om den inte innehåller ett vakuum som drar lösningen in i flaskan. Färdigberedd BOTOX är en klar, färglös till svagt gul lösning utan partiklar. Före användning skall man kontrollera visuellt att den färdigblandade lösningen är en klar vätska som inte innehåller partiklar. Efter beredning kan BOTOX förvaras i kylskåp (2-8°C) i upp till 4 timmar före användning. Detta är en engångsprodukt och all överbliven lösning bör kastas bort.

För säker destruktion skall oanvända flaskor spädas med en liten mängd vatten och därefter autoklaveras. Alla använda injektionsflaskor, sprutor och spill etc. skall autoklaveras eller också inaktiveras kvarvarande BOTOX under 5 minuter med hjälp av utspädd hypokloritlösning (0,5 %).

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Allergan Pharmaceuticals Ireland
 Castlebar Road
 Westport
 County Mayo
 Irland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Februari 2003

BILAGA IV
VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Villkor för godkännande för försäljning

CPMP:s villkor avseende uppföljande säkerhetsstudie för framåtblickande utvärdering av långtidsverkan av Botox

Ytterligare säkerhetsuppgifter skall lämnas för att framåtblickande kunna utvärdera långtidsverkan av Botox-terapi vid axillär hyperhidros.

En långtidssäkerhetsstudie skall genomföras i enlighet med det protokollutkast som CPMP reviderat. Den skall lämna uppgifter (säkerhet - primär analys och deskriptiv effekt) om minst 100 patienter om undergått minst tre behandlingar med BTX-A (alla patienter skall följas minst 30 månader).

CPMP skall underrättas om början av rekryteringen av patienter och en lägesrapport skall lämnas när rekryteringen slutförts. En slutlig studierapport skall lämnas sex månader efter studien slutförts.