

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

**ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΤΗ  
ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΤΙΣ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ,  
ΤΟΥΣ ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ, ΤΗΝ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΚΑΙ ΤΙΣ  
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

| <u>Κράτος μέλος</u> | <u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> | <u>Αιτών</u>                     | <u>Επινοηθείσα ονομασία/Ονομασία</u> | <u>Περιεκτικότητα</u> | <u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u> | <u>Οδός χορήγησης</u> | <u>Περιγραφή</u> | <u>Συσκευασία</u> |
|---------------------|---------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------|------------------|-------------------|
| Austria             | Allergan Pharmaceuticals Ireland      | Allergan Pharmaceuticals Ireland | BOTOX                                | 100 Μονάδες           | Σκόνη για ενέσιμο διάλυμα   | Ενδοδερμική Χρήση     | Φιάλη (υάλινη)   | 1 Φιάλη           |
| Belgium             | Allergan Pharmaceuticals Ireland      | Allergan Pharmaceuticals Ireland | BOTOX                                | 100 Μονάδες           | Σκόνη για ενέσιμο διάλυμα   | Ενδοδερμική Χρήση     | Φιάλη (υάλινη)   | 1 Φιάλη           |
| Denmark             | Allergan Pharmaceuticals Ireland      | Allergan Pharmaceuticals Ireland | BOTOX                                | 100 Μονάδες           | Σκόνη για ενέσιμο διάλυμα   | Ενδοδερμική Χρήση     | Φιάλη (υάλινη)   | 1 Φιάλη           |
| Finland             | Allergan Pharmaceuticals Ireland      | Allergan Pharmaceuticals Ireland | BOTOX                                | 100 Μονάδες           | Σκόνη για ενέσιμο διάλυμα   | Ενδοδερμική Χρήση     | Φιάλη (υάλινη)   | 1 Φιάλη           |
| Greece              | Allergan Pharmaceuticals Ireland      | Allergan Pharmaceuticals Ireland | BOTOX                                | 100 Μονάδες           | Σκόνη για ενέσιμο διάλυμα   | Ενδοδερμική Χρήση     | Φιάλη (υάλινη)   | 1 Φιάλη           |
| Germany             | Allergan Pharmaceuticals Ireland      | Allergan Pharmaceuticals Ireland | BOTOX                                | 100 Μονάδες           | Σκόνη για ενέσιμο διάλυμα   | Ενδοδερμική Χρήση     | Φιάλη (υάλινη)   | 1 Φιάλη           |
| Ireland             | Allergan Pharmaceuticals Ireland      | Allergan Pharmaceuticals Ireland | BOTOX                                | 100 Μονάδες           | Σκόνη για ενέσιμο διάλυμα   | Ενδοδερμική Χρήση     | Φιάλη (υάλινη)   | 1 Φιάλη           |
| Italy               | Allergan Pharmaceuticals Ireland      | Allergan Pharmaceuticals Ireland | BOTOX                                | 100 Μονάδες           | Σκόνη για ενέσιμο διάλυμα   | Ενδοδερμική Χρήση     | Φιάλη (υάλινη)   | 1 Φιάλη           |
| Luxembourg          | Allergan Pharmaceuticals Ireland      | Allergan Pharmaceuticals Ireland | BOTOX                                | 100 Μονάδες           | Σκόνη για ενέσιμο διάλυμα   | Ενδοδερμική Χρήση     | Φιάλη (υάλινη)   | 1 Φιάλη           |
| Portugal            | Allergan Pharmaceuticals Ireland      | Allergan Pharmaceuticals Ireland | BOTOX                                | 100 Μονάδες           | Σκόνη για ενέσιμο διάλυμα   | Ενδοδερμική Χρήση     | Φιάλη (υάλινη)   | 1 Φιάλη           |
| Spain               | Allergan Pharmaceuticals Ireland      | Allergan Pharmaceuticals Ireland | BOTOX                                | 100 Μονάδες           | Σκόνη για ενέσιμο διάλυμα   | Ενδοδερμική Χρήση     | Φιάλη (υάλινη)   | 1 Φιάλη           |
| Sweden              | Allergan Pharmaceuticals Ireland      | Allergan Pharmaceuticals Ireland | BOTOX                                | 100 Μονάδες           | Σκόνη για ενέσιμο διάλυμα   | Ενδοδερμική Χρήση     | Φιάλη (υάλινη)   | 1 Φιάλη           |

| <u>Κράτος μέλος</u> | <u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> | <u>Αιτών</u>                        | <u>Επινοηθείσα ονομασία/Ονομασία</u> | <u>Περιεκτικότητα</u> | <u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u> | <u>Οδός χορήγησης</u> | <u>Περιγραφή</u> | <u>Συσκευασία</u> |
|---------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------|------------------|-------------------|
| Ισλανδία            | Allergan Pharmaceuticals<br>Ireland   | Allergan Pharmaceuticals<br>Ireland | BOTOX                                | 100<br>Μονάδες        | Σκόνη για ενέσιμο διάλυμα   | Ενδοδερμική Χρήση     | Φιάλη (υάλινη)   | 1 Φιάλη           |
| Νορβηγία            | Allergan Pharmaceuticals<br>Ireland   | Allergan Pharmaceuticals<br>Ireland | BOTOX                                | 100<br>Μονάδες        | Σκόνη για ενέσιμο διάλυμα   | Ενδοδερμική Χρήση     | Φιάλη (υάλινη)   | 1 Φιάλη           |

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ**  
**ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ**

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

### ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ BOTOX

Θέματα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας

Η καθοριστική δοκιμή μαζί με την ανοιχτού σχεδιασμού επέκτασή της αποδεικνύουν ότι το Botox, στη δοσολογία των 50U/μασχάλη, είναι αποτελεσματικό για τη συμπτωματική θεραπευτική αγωγή της πρωτοπαθούς μασχαλιαίας υπεριδρωσίας. Αναγνωρίζεται ότι η συνιστώμενη δόση δεν προέρχεται από μελέτη προσδιορισμού της δόσης, αλλά μάλλον από μελέτη επιβεβαίωσης αυτής (καθοριστική δοκιμή). Η επιλογή της δόσης που χρησιμοποιήθηκε στην καθοριστική δοκιμή βασίστηκε στην κοινή πρακτική της μη εγκεκριμένης χρήσης. Η δόση αποδείχτηκε αποτελεσματική, με αποδεκτή εικόνα όσον αφορά την ασφάλεια.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Botox στην επαναλαμβανόμενη χρήση για την πρωτοπαθή μασχαλιαία υπεριδρωσία, δεν έχουν αποδειχθεί επαρκώς από άμεσα δεδομένα. Εντούτοις, εάν ληφθεί υπόψη ο μεγάλος αριθμός δεδομένων που προκύπτει από τη χρήση σε άλλες ενδείξεις και η έλλειψη αποδεικτικών στοιχείων για το αντίθετο, γίνεται αποδεκτό ότι η σχέση ωφέλειας/κινδύνου του Botox, για μακροχρόνια χρήση, είναι θετική. Είναι επίσης σημαντικό να αναγνωρίσουμε ότι η διάρκεια δράσης του Botox στην πρωτοπαθή υπεριδρωσία είναι μεγαλύτερη απ' ό,τι στις εστιακές δυστονίες, το οποίο θα συνεπαγόταν πολύ μεγάλης διάρκειας (αρκετών ετών) κλινική δοκιμή, εάν επρόκειτο να τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα των επαναλαμβανόμενων εγχύσεων με τέτοιου είδους μελέτη.

#### Σχέση ωφέλειας/κινδύνου

Η ενδοδερμική έγχυση Botox, 50 U ανά μασχάλη σε μία ελεγχόμενη έναντι εικονικού φαρμάκου κλινική δοκιμή, μείωσε τη μέση παραγωγή ιδρώτα στα φυσιολογικά επίπεδα, μέσα σε μία εβδομάδα από τη χορήγηση και το όφελος διατηρήθηκε για 30,6 εβδομάδες κατά μέσο όρο. Αυτά τα κλινικά ευρήματα, μαζί με την ιδιαίτερη ικανοποίηση του ασθενή από τη θεραπευτική αγωγή, ήταν, από στατιστική άποψη, σταθερώς σημαντικά ανώτερα από αυτά που παρατηρήθηκαν με το εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, η εικόνα ασφάλειας της αγωγής αυτής ήταν ιδιαίτερα θετική, χωρίς να παρατηρηθούν ανεπιθύμητες ενέργειες σε περισσότερες από 440 περιπτώσεις έκθεσης στην αγωγή, χωρίς να σημειωθεί στατιστικά σημαντική διαφορά στο σύνολο των ανεπιθύμητων ενεργειών συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και χωρίς να παρατηρηθεί καμία μεταβολή στην εικόνα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε επαναλαμβανόμενες εκθέσεις. Επομένως, η σχέση ωφέλειας-κινδύνου του Botox στην προτεινόμενη ένδειξη κρίνεται θετική.

### ΛΟΓΟΙ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Εκτιμώντας ότι

- αναγνωρίζεται ότι δεν έχει διεξαχθεί ειδική μελέτη προσδιορισμού της δόσης, τα διαθέσιμα δεδομένα κρίνονται επαρκή για να υποστηρίξουν την προτεινόμενη από τον αιτούντα δόση των 50U/μασχάλη.
- υπάρχει έλλειψη δεδομένων για την επαναλαμβανόμενη χρήση και ότι ο αριθμός των ασθενών που μελετήθηκαν για αυτήν την ένδειξη είναι μικρός, τα διαθέσιμα στοιχεία κρίνονται επαρκή για να υποστηρίξουν την αποτελεσματικότητα του Botox στην πρωτοπαθή μασχαλιαία υπεριδρωσία. Το Botox έχει μέχρι στιγμής χρησιμοποιηθεί σε χιλιάδες ασθενείς για διαφορετικές ενδείξεις και τα δεδομένα για την ασφάλεια που προκύπτουν από τη συνολική χρήση σε όλες τις ενδείξεις είναι καθησυχαστικά, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που προέκυψαν ειδικά για αυτή την αίτηση.
- τα δεδομένα που προέρχονται από τους 30 ασθενείς στον παρόντα φάκελο μπορούν να θεωρηθούν περιορισμένα για την υποστήριξη της ένδειξης εάν λάβουμε υπόψη όλα τα διαθέσιμα δεδομένα για τη διατήρηση της αποτελεσματικότητας στις επαναληπτικές θεραπείες με Botox. Η διάρκεια της παρακολούθησης για την υποστήριξη της αποτελεσματικότητας των επαναλαμβανόμενων δόσεων κρίνεται επαρκής.

- τα δεδομένα ασφάλειας για την υποστήριξη της επαναλαμβανόμενης διαλείπουσας χρήσης του Botox είναι λίγα και η καταλληλότητα των παραμέτρων ασφάλειας που καταγράφηκαν στην καθοριστική δοκιμή πολύ περιορισμένη, όταν ληφθούν υπόψη μαζί με τα αποδεικτικά δεδομένα κρίνονται κατάλληλα, δεδομένου ότι η χορηγηθείσα δόση κινήθηκε σαφώς στο εύρος των τεκμηριωμένων ενδείξεων και η εικόνα ασφάλειας που παρατηρήθηκε στην καθοριστική δοκιμή δεν υποδηλώνει ότι στην πρωτοπαθή υπεριδρωσία υπάρχουν συγκεκριμένες παρενέργειες.

Η CPMP εισηγήθηκε τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας της οποίας η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος παρατίθεται στο Παράρτημα III για το Botox (βλ. Παράρτημα I).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### **BOTOX**

100 Μονάδες

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

Ένα φιαλίδιο περιέχει: Σύμπλοκο νευροτοξίνης τύπου Α του βακτηριδίου *Clostridium botulinum* (900 kD), 100 Μονάδες/Φιάλη.

Μια μονάδα αντιστοιχεί στη μέση θανατηφόρο δόση ( $LD_{50}$ ) ανασυσταθέντος προϊόντος όταν χορηγηθεί ενδοπεριτοναϊκώς σε ποντικούς κάτω από καθορισμένες συνθήκες.

**Αυτές οι μονάδες είναι υπολογισμένες ειδικά για το BOTOX και δεν έχουν εφαρμογή σε άλλα ιδιοσκευάσματα βοτουλινικής τοξίνης.**

Για τα έκδοχα, βλέπε § 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα.

Λευκή κόνις.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το BOTOX ενδείκνυται για τη θεραπεία:

του βλεφαρόσπασμου, του ημίσπασμου προσώπου και των συσχετιζόμενων εστιακών δυστονιών.

της ιδιοπαθούς περιστροφικής αυχενικής δυστονίας (σπαστικό ραιβόκρανο).

της εστιακής σπαστικότητας:

- που σχετίζεται με δυσμορφία άκρου ποδός (ιπποποδία) στη σπαστικότητα από εγκεφαλική παράλυση παιδιών ηλικίας 2 ετών ή μεγαλύτερα.
- καρπού και χεριού σε ενήλικες μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

της επιμένουσας σοβαρής πρωτοπαθούς μασχαλιαίας υπεριδρωσίας, η οποία παρεμποδίζει τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής και που δεν ανταποκρίνεται σε τοπική θεραπεία.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Οι συνιστώμενες δόσεις του BOTOX δεν είναι ανταλλάξιμες με άλλα ιδιοσκευάσματα βοτουλινικής τοξίνης.

Η δόση για τους ηλικιωμένους είναι η ίδια με τη δόση των άλλων ενηλίκων.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του BOTOX στη θεραπεία του βλεφαρόσπασμου, του ημίσπασμου προσώπου, ή της ιδιοπαθούς αυχενικής δυστονίας σε παιδιά (κάτω των 12 ετών) δεν έχει αποδειχθεί.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του BOTOX στη θεραπεία της πρωτοπαθούς μασχαλιαίας



υπεριδρωσίας δεν έχει διερευνηθεί σε παιδιά και σε εφήβους κάτω των 18 ετών.

Θα πρέπει να παρέχεται μόνο από ιατρούς με κατάλληλη ειδικευση, και αποδεδειγμένη εμπειρία στη θεραπεία και τη χρήση του απαιτούμενου εξοπλισμού.

Γενικά, οι πλέον κατάλληλες δόσεις και ο αριθμός των σημείων έγχυσης ανά μυ δεν έχουν τεκμηριωθεί. Γι' αυτό εξατομικευμένα θεραπευτικά σχήματα θα πρέπει να καθορίζονται από τον θεράποντα ιατρό. Τα βέλτιστα επίπεδα δόσεων θα πρέπει να καθορίζονται μετά από τιτλοποίηση.

Ο συνιστώμενος ενιόμενος όγκος ανά σημείο μυός κυμαίνεται από 0.05 – 0,1 ml (σε βλεφαρόσπασμο, ημίσπασμο προσώπου) έως 0.1 – 0.5 ml (σε αυχενική δυστονία, εγκεφαλική παράλυση). Ο συνιστώμενος ενιόμενος όγκος για ενδοδερμική έγχυση στην πρωτοπαθή μασχαλαία υπεριδρωσία είναι 0.1 – 0.2 ml.

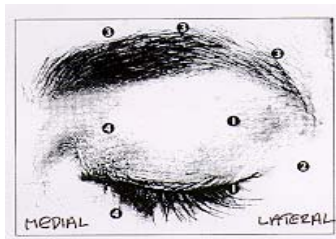
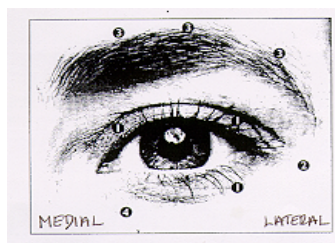
Βλέπε επίσης τον πίνακα ανασύστασης στην παράγραφο § 6.6.

Για οδηγίες στη χρήση, στο χειρισμό και στην απόρριψη των φιαλιδίων, παρακαλώ αναφερθείτε στην παράγραφο §6.6.

### **Βλεφαρόσπασμος / Ημίσπασμος προσώπου**

Το ανασυσταθέν BOTOX ενίεται με τη βοήθεια μιας στείρας βελόνης 27-30 gauge / 0.40 – 0.30 mm. Δεν είναι απαραίτητη η χρήση ηλεκτρομυογράφου. Η αρχική συνιστώμενη δόση είναι 1,25-2,5 U και πρέπει να ενίεται στο μέσο και λοξό σφιγκτήρα μυ του άνω βλεφάρου, καθώς και στο λοξό σφιγκτήρα μυ του κάτω βλεφάρου. Μπορεί, επίσης, να γίνει έγχυση και σε επιπρόσθετα σημεία στην περιοχή του φρυδιού, του λοξού σφιγκτήρα μυός των βλεφάρων και στην ανώτερη περιοχή του προσώπου, στην περίπτωση που οι σπασμοί στα σημεία αυτά παρεμβαίνουν στην όραση.

Αποφεύγοντας την έγχυση κοντά στον ανελκτήρα μυ του άνω βλεφάρου μπορεί να μειωθεί η επιπλοκή της πτώσης. Αποφεύγοντας εγχύσεις στο μέσο μυ του κάτω βλεφάρου, και ως εκ' τούτου μειώνοντας τη διάχυση στον κατώτερο λοξό μυ, μπορεί να μειωθεί η επιπλοκή της διπλωπίας. Τα διαγράμματα που ακολουθούν υποδεικνύουν πιθανά σημεία έγχυσης:



Γενικά, τα πρώτα αποτελέσματα των ενέσεων εμφανίζονται εντός τριών ημερών φτάνοντας στη μέγιστη τιμή της μία έως δύο εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Κάθε θεραπεία διαρκεί τρεις μήνες περίπου, μετά την παρέλευση των οποίων η θεραπεία μπορεί να επαναληφθεί για όσο διάστημα χρειάζεται. Κατά τις επαναληπτικές θεραπείες, η δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι το διπλάσιο της αρχικής, αν η ανταπόκριση στην αρχική θεραπεία θεωρείται ανεπαρκής. Ωστόσο, φαίνεται ότι υπάρχει μικρό όφελος από την ένεση περισσότερων από 5,0 U ανά σημείο. Η αρχική δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 25 U ανά οφθαλμό. Κανονικά, δεν διαπιστώνεται πρόσθετο όφελος με επανάληψη της θεραπείας πιο συχνά από μία φορά κάθε τρεις μήνες.

Για την αντιμετώπιση του βλεφαρόσπασμου, η συνολική δοσολογία δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 100 U κάθε 12 εβδομάδες.

Οι ασθενείς με ημίσπασμο προσώπου ή διαταραχές της VII εγκεφαλικής συζυγίας πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία όμοια με εκείνη για τον ετερόπλευρο βλεφαρόσπασμο, και να γίνεται έγχυση στους λοιπούς προσβεβλημένους προσωπικούς μύες ως απαιτείται.

### **Αυχενική δυστονία**

Το ανασυσταθέν BOTOX ενίεται με τη βοήθεια βελόνης κατάλληλου μεγέθους (συνήθως 25 - 30 gauge / 0.50 – 0.30 mm).

Η θεραπεία της αυχενικής δυστονίας μπορεί τυπικά να περιλαμβάνει εγχύσεις BOTOX στον στερνοκλειδομαστοειδή, ανελκτήρα της ωμοπλάτης, σκαληνό, σπληνιοειδή κεφαλικό, και / ή τραπεζοειδή μυ. Η μυϊκή μάζα και ο βαθμός της υπερτροφίας ή ατροφίας είναι παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν όταν επιλέγεται η κατάλληλη δόση.

Σε περίπτωση οποιασδήποτε δυσκολίας στην απομόνωση των μυών, οι ενέσεις πρέπει να γίνονται με χρήση ηλεκτρομυογράφου. Σε αρχικές ελεγχόμενες κλινικές μελέτες για την τεκμηρίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας για την αυχενική δυστονία οι δόσεις του ανασυσταθέντος BOTOX κυμαίνονται από 140 έως 280 U. Σε πιο πρόσφατες μελέτες, οι δόσεις κυμαίνονται από 95 έως 360 U (με ένα μέσο όρο προσέγγισης 240 U). Όπως με κάθε θεραπευτική αγωγή, η αρχική δοσολογία σε παρθένο οργανισμό πρέπει να ξεκινά από τη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση. Δεν πρέπει να χορηγούνται περισσότερες από 50 U σε κάθε σημείο. Δεν πρέπει να χορηγούνται περισσότερες από 100 U στο στερνοκλειδομαστοειδή μυ. Για την ελαχιστοποίηση της συχνότητας εμφάνισης δυσφαγίας, ο στερνοκλειδομαστοειδής μυς δεν πρέπει να ενίεται αμφίπλευρα. Δεν πρέπει να ενίονται περισσότερες από 200 U συνολικά κατά την πρώτη θεραπεία, ενώ οι ρυθμίσεις που θα γίνουν στις επόμενες θεραπείες εξαρτώνται από την αρχική ανταπόκριση. Δεν πρέπει να χορηγούνται περισσότερες από 300 U ανά συνεδρία. Ο ιδανικός αριθμός των εγχυμένων σημείων εξαρτάται από το μέγεθος του μυός.

Κλινική βελτίωση, γενικά, εμφανίζεται εντός των πρώτων δύο εβδομάδων από την έγχυση. Το μέγιστο κλινικό όφελος, γενικά, εμφανίζεται έξι περίπου εβδομάδες μετά από την έγχυση. Δεν συνιστώνται θεραπείες σε μεσοδιαστήματα μικρότερα των 10 εβδομάδων. Η διάρκεια του ωφέλιμου αποτελέσματος που αναφέρεται σε κλινικές δοκιμές παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις (από 2 μέχρι και 33 εβδομάδες) με τυπική διάρκεια 12 εβδομάδων περίπου.

### **Εγκεφαλική παράλυση σε παιδιά**

Το ανασυσταθέν BOTOX ενίεται με τη βοήθεια μιας στείρας βελόνης μεγέθους 23-26 gauge / 0.60 – 0.45 mm. Ενίεται σε δύο σημεία της μέσης και λοξής κεφαλής του προσβεβλημένου γαστροκνημίου μυός. Στην ημιπληγία, η αρχική συνιστώμενη συνολική δόση είναι 4 U/kg βάρους σώματος στο προσβεβλημένο μέλος. Στη διπληγία, η αρχική συνιστώμενη συνολική δόση είναι 6 U/kg βάρους σώματος, καταμεμημένη στα δύο προσβεβλημένα μέλη. Η συνολική δόση δεν πρέπει να ξεπερνά τα 200U.

Κλινική βελτίωση, γενικά, παρατηρείται εντός των δύο πρώτων εβδομάδων μετά από την έγχυση. Επαναλαμβανόμενες δόσεις μπορούν να χορηγηθούν όταν το κλινικό αποτέλεσμα της προηγούμενης έγχυσης έχει ελαττωθεί αλλά όχι πιο συχνά από τρεις μήνες. Είναι πιθανό να μπορεί να υιοθετηθεί τέτοια δοσολογία ώστε το μεσοδιάστημα μεταξύ επαναλαμβανόμενων θεραπειών να είναι τουλάχιστον έξι μήνες.

### **Εστιακή σπαστικότητα άνω άκρων, που σχετίζεται με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο**

Το ανασυσταθέν BOTOX ενίεται με τη βοήθεια μιας στείρας βελόνης μεγέθους 25, 27 ή 30 gauge σε επιφανειακούς μύες ή μακρύτερης βελόνης σε μυϊκό σύστημα με μεγαλύτερο βάθος. Ο εντοπισμός των ενεχόμενων μυών με τη βοήθεια τεχνικών ηλεκτρομυογραφικής καθοδήγησης ή νευροδιέγερσης ενδέχεται να φανεί χρήσιμος. Με τις πολλαπλές θέσεις έγχυσης, το BOTOX έρχεται σε πιο ομοιόμορφη επαφή με τις περιοχές εννεύρωσης του μυός. Η τεχνική αυτή είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στους μεγαλύτερους μύες.

Η ακριβής δοσολογία και ο αριθμός των θέσεων ένεσης πρέπει να εξατομικεύονται σύμφωνα με το μέγεθος, τον αριθμό και τη θέση των ενεχόμενων μυών, τη βαρύτητα της σπαστικότητας, την παρουσία τοπικής μυϊκής αδυναμίας και την ανταπόκριση του ασθενούς σε προηγούμενη θεραπεία.

Στα πλαίσια ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών, χορηγήθηκαν οι ακόλουθες δόσεις:

| <b>Μύς</b>                                           | <b>Συνολική δοσολογία<br/>Αριθμός σημείων</b> |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Εν τω βάθει κοινός καμπτήρας των δακτύλων του χεριού | 15 - 50 U, 1-2 θέσεις                         |
| Επιτολής κοινός καμπτήρας των δακτύλων του χεριού    | 15 - 50 U, 1-2 σημεία                         |
| Κερκιδικός καμπτήρας του καρπού                      | 15 - 60 U, 1-2 σημεία                         |
| Ωλένιος καμπτήρας του καρπού                         | 10 - 50 U, 1-2 σημεία                         |
| Προσαγωγός του αντίχειρα                             | 20 U, 1-2 σημεία                              |
| Μακρός καμπτήρας του αντίχειρα                       | 20 U, 1-2 σημεία                              |

Σε ελεγχόμενες και ανοικτές μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, σε κάθε θεραπευτική συνεδρία χρησιμοποιήθηκαν δόσεις μεταξύ 200 και 240U κατανεμημένες στους επιλεγμένους μύες. Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για διάστημα 12 εβδομάδων μετά από μια θεραπευτική συνεδρία. Η βελτίωση του μυϊκού τόνου εμφανίστηκε εντός δύο εβδομάδων, με το μέγιστο αποτέλεσμα να παρατηρείται γενικά εντός τεσσάρων έως έξι εβδομάδων. Σε μια ανοικτή, μη ελεγχόμενη επαναλαμβανόμενη μελέτη οι περισσότεροι από τους ασθενείς υποβάλλονταν εκ νέου σε εγχύσεις μετά από ένα διάστημα 12 έως 16 εβδομάδων όταν το αποτέλεσμα στον μυϊκό τόνο είχε ελαττωθεί. Στους ασθενείς αυτούς έγιναν μέχρι 4 εγχύσεις με μια μέγιστη αθροιστική δόση των 960 units για την περίοδο των 54 εβδομάδων. Εάν αυτό κρίνεται κατάλληλο από τον θεράποντα ιατρό, μπορούν να χορηγηθούν επαναλαμβανόμενες δόσεις, όταν το αποτέλεσμα της προηγούμενης έγχυσης έχει ελαττωθεί. Επανεγχύσεις δε θα πρέπει να πραγματοποιηθούν πριν από 12 εβδομάδες. Η έκταση και η κατανομή της μυϊκής σπαστικότητας κατά τη στιγμή της επανέγχυσης ενδέχεται να υποδείξουν την ανάγκη αλλαγής της δόσης του BOTOX και των ενέμενων μυών. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση.

### **Πρωτοπαθής μασχαλιαία υπεριδρωσία**

Το ανασυσταθέν BOTOX (100U/4.0ml) ενίεται με τη βοήθεια μιας στείρας βελόνης μεγέθους 30 gauge. 50 U BOTOX ενίονται ενδοδερμικά, κατανεμημένα εξίσου σε πολλαπλά σημεία, περίπου 1-2 cm από την υπεριδρωτική περιοχή της κάθε μασχάλης. Η υπεριδρωτική περιοχή μπορεί να καθοριστεί χρησιμοποιώντας διάφορες τεχνικές χρώσεως, π. χ. δοκιμή αμύλου – ιωδίου του Minor. Δόση άλλη από 50 U ανά μασχάλη δεν έχει μελετηθεί και συνεπώς δε συνιστάται.

Κλινική βελτίωση, γενικά, παρατηρείται εντός της πρώτης εβδομάδας μετά από την έγχυση. Επαναλαμβανόμενη έγχυση του BOTOX μπορεί να γίνει όταν το κλινικό αποτέλεσμα της προηγούμενης έγχυσης έχει ελαττωθεί και ο θεράπων ιατρός κρίνει ότι αυτό είναι απαραίτητο. Εγχύσεις δεν θα πρέπει να επαναληφθούν πιο συχνά από 16 εβδομάδες. (βλέπε παράγραφο 5.1)

### **Όλες οι ενδείξεις**

Σε περίπτωση αποτυχίας της θεραπείας μετά την πρώτη θεραπευτική συνεδρία, π.χ. απουσία σημαντικής κλινικής βελτίωσης από την αρχική κατάσταση μετά από ένα μήνα, πρέπει να γίνουν οι παρακάτω ενέργειες

- Κλινική επαλήθευση, που μπορεί να περιλαμβάνει ηλεκτρομυογραφική εξέταση σε εξειδικευμένο περιβάλλον, της δράσης της τοξίνης στον εγχυόμενο μύ(ες)
- Ανάλυση των αιτιών αποτυχίας, π.χ. κακή επιλογή των μυών που πρέπει να γίνει η έγχυση, ανεπαρκής δοσολογία, κακή τεχνική εγχύσεως, παρουσία μόνιμης συστολής, πολύ αδύναμοι ανταγωνιστές μύες, παραγωγή αντισωμάτων εξουδετέρωσης της τοξίνης
- Επανεκτίμηση της καταλληλότητας της θεραπείας με BOTOX
- Εάν δεν παρουσιαστούν ανεπιθύμητες ενέργειες σαν συνέπεια της πρώτης θεραπευτικής συνεδρίας δευτεροπαθώς, επαναλάβετε μια δεύτερη θεραπευτική συνεδρία ως ακολούθως: i ) προσαρμόστε τη δόση λαμβάνοντας υπ' όψιν την ανάλυση της προηγούμενης αποτυχίας της θεραπείας, ii ) χρησιμοποιείστε EMG (HMG) και iii ) διατηρείστε ένα μεσοδιάστημα τριών μηνών μεταξύ δύο θεραπευτικών συνεδριών.

Σε περίπτωση αποτυχίας της θεραπείας ή μειωμένου αποτελέσματος μετά από επαναλαμβανόμενες έγχυσεις θα πρέπει να ακολουθηθούν εναλλακτικές θεραπευτικές μέθοδοι.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

Το BOTOX αντενδείκνυται:

σε άτομα με γνωστή υπερευαισθησία στο σύμπλοκο νευροτοξίνης τύπου Α του βακτηριδίου *Clostridium botulinum* ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα  
εάν υπάρχει βαρεία μυασθένεια ή Σύνδρομου Eaton Lambert

#### **4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η σχετική ανατομία και οι τυχόν μεταβολές της ανατομίας που οφείλονται σε παλαιότερες χειρουργικές επεμβάσεις πρέπει να γίνονται γνωστές πριν από τη χορήγηση του BOTOX. Δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση των συνιστώμενων δόσεων και της συχνότητας χορηγήσεως του BOTOX.

Μετά την έγχυση βοτουλινικής τοξίνης μπορεί να παρουσιαστεί πολύ σπάνια αλλεργική αντίδραση. Πρέπει ωστόσο να υπάρχει διαθέσιμη επινεφρίνη (αδρεναλίνη) και άλλα μέτρα αντιμετώπισης της αναφυλακτικής αντίδρασης. Για περισσότερες πληροφορίες βλέπε επίσης την παράγραφο § 4.8γ).

Σπάνια έχουν αναφερθεί περιστατικά άμεσου θανάτου, μερικές φορές συσχετιζόμενα με δυσφαγία, πνευμονία και / ή άλλη σημαντική ατονία, μετά τη θεραπεία με βοτουλινική τοξίνη τύπου Α.

Ασθενείς ή οι άνθρωποι που τους φροντίζουν πρέπει να ενημερωθούν για την ανάγκη άμεσης ιατρικής φροντίδας εάν εμφανιστούν διαταραχές στην κατάποση, στην ομιλία καθώς και αναπνευστικές διαταραχές.

Κατά τη διάρκεια επαναλαμβανόμενης χρήσης του BOTOX (όπως με όλα τα σκευάσματα βοτουλινικής τοξίνης) μπορεί να παρουσιαστούν κλινικές διακυμάνσεις που οφείλονται σε: διαφορετική διαδικασία ανασύστασης του φιαλιδίου, στα μεσοδιαστήματα έγχυσης, στους μύες στους οποίους γίνεται έγχυση και στην ελαφρώς διαφορετικής ισχύ που δίνεται από το βιολογικό τεστ που χρησιμοποιήθηκε.

Η πολύ συχνή ή υπερβολική δοσολογία μπορεί να δημιουργήσει αντισώματα, που μπορεί να οδηγήσουν σε αντίσταση στη θεραπεία.

Όπως με κάθε θεραπεία με την οποία παρέχεται η δυνατότητα σε μη περιπατητικούς ασθενείς να επιστρέψουν στις προηγούμενες δραστηριότητές τους, πρέπει να προειδοποιούνται οι μη περιπατητικοί ασθενείς ότι πρέπει να επανέρχονται στις δραστηριότητές τους σταδιακά.

Προσοχή πρέπει να δίνεται όταν το BOTOX χρησιμοποιείται όταν συνυπάρχει φλεγμονή στα προτεινόμενα σημεία έγχυσης ή όταν υπάρχει υπερβολική αδυναμία ή ατροφία στον μυ στόχο. Προσοχή επίσης θα πρέπει να δίνεται όταν το BOTOX χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με μυατροφική ετερόπλευρη σκλήρυνση ή διαταραχές που προκαλούν περιφερικές νευρομυϊκές δυσλειτουργίες.

Το BOTOX περιέχει ορό ανθρώπινης λευκωματίνης. Όταν χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν παρασκευαστεί από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, δεν είναι δυνατό να αποκλειστεί τελείως η μετάδοση μολυσματικών παραγόντων. Για τη μείωση του κινδύνου μετάδοσης μολυσματικών παραγόντων, εφαρμόζονται αυστηροί έλεγχοι για την επιλογή των δοτών και των προϊόντων. Επιπρόσθετα στη διαδικασία παραγωγής περιλαμβάνεται και μέθοδος αδρανοποίησης των ιών.

## **Βλεφαρόσπασμος**

Ο μειωμένος βλεφαρισμός που ακολουθεί την έγχυση της βοτουλινικής τοξίνης στο σφιγκτήρα μυ των βλεφάρων μπορεί να οδηγήσει σε βλάβες του κερατοειδούς. Θα πρέπει να γίνεται προσεκτική δοκιμή της ευαισθησίας του κερατοειδούς σε οφθαλμούς που έχουν χειρουργηθεί, να αποφεύγεται ένεση στην περιοχή του κάτω βλεφάρου για να αποφευχθεί εμφάνιση εκτροπίου, καθώς και εντατική αντιμετώπιση της τυχόν απόπτωσης του επιθηλίου. Αυτό ενδέχεται να απαιτήσει τη χορήγηση προστατευτικών σταγόνων, αλοιφής, με χρήση θεραπευτικών μαλακών φακών επαφής ή με το κλείσιμο του οφθαλμού με επίθεμα ή άλλη μέθοδο.

Εκχύμωση μπορεί να προκληθεί εύκολα στους μαλακούς ιστούς των βλεφάρων. Αυτό μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με την εφαρμογή ελαφράς πίεσης στο σημείο έγχυσης αμέσως μετά την ένεση.

Λόγω της αντιχολινεργικής δράσης της βοτουλινικής τοξίνης, προσοχή πρέπει να δίδεται σε ασθενείς με αυξημένη πιθανότητα κινδύνου γλαυκώματος κλειστής γωνίας.

## **Αυχενική δυστονία**

Οι ασθενείς με αυχενική δυστονία πρέπει να ενημερωθούν για την πιθανότητα να παρουσιάσουν δυσφαγία η οποία μπορεί να είναι πολύ ήπια αλλά και σοβαρή. Ως συνέπεια της δυσφαγίας είναι η πιθανή αναρρόφηση, δύσπνοια και ενίοτε η ανάγκη για παρεντερική διατροφή. Σε σπάνιες περιπτώσεις δυσφαγίας αναφέρθηκαν πνευμονία από αναρρόφηση και θάνατος. Η δυσφαγία μπορεί να παραμείνει για δύο ή τρεις εβδομάδες μετά την έγχυση, αλλά έχει αναφερθεί να διαρκεί μέχρι και πέντε μήνες μετά την έγχυση.

Περιορίζοντας τη δόση στον στερνοκλειδομαστοειδή μυ σε λιγότερο από 100 μονάδες, μπορεί να μειωθούν τα περιστατικά της δυσφαγίας. Ασθενείς με μικρότερο όγκο μυών στον τράχηλο ή ασθενείς στους οποίους γίνονται εγχύσεις αμφοτερόπλευρα στον στερνοκλειδομαστοειδή μυ έχει αναφερθεί ότι έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να παρουσιάσουν δυσφαγία. Η δυσφαγία αποδίδεται στην διάχυση της τοξίνης στους οισοφαγικούς μύες.

**Εστιακή σπαστικότητα που σχετίζεται με εγκεφαλική παράλυση σε παιδιά και σπαστικότητα καρπού και χεριού σε ενήλικες μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.**

Το BOTOX είναι μια θεραπεία εντοπισμένης σπαστικότητας που έχει μελετηθεί μόνο σε σχέση με τα συνήθη θεραπευτικά σχήματα και δεν στοχεύει την αντικατάσταση αυτών των προτύπων θεραπείας. Το BOTOX δε φαίνεται να είναι αποτελεσματικό στη βελτίωση του εύρους των κινήσεων σε άρθρωση που παρουσιάζει μόνιμη σύσπαση.

## **Πρωτοπαθής μασχαλαία υπεριδρωσία**

Το ιατρικό ιστορικό και η φυσική εξέταση είναι απαραίτητα και ειδικές συμπληρωματικές εξετάσεις πρέπει να πραγματοποιηθούν, ώστε να αποκλειστούν πιθανές αιτίες δευτεροπαθούς υπεριδρωσίας (π.χ. υπερθυρεοειδισμός, φαιοχρωμοκύτωμα). Έτσι θα αποφευχθεί η συμπτωματική θεραπεία της υπεριδρωσίας χωρίς διάγνωση και / ή θεραπεία της λανθάνουσας ασθένειας.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Θεωρητικά η δράση της βοτουλινικής τοξίνης μπορεί να ενισχυθεί από αμινογλυκοσίδες ή σπεκτινομυκίνη ή από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τη νευρομυϊκή μεταβίβαση (π.χ. μυοχαλαρωτικά τύπου τουμποκουραρίνη).

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές δοκιμές που να αποδεικνύουν την πιθανότητα κλινικής αλληλεπίδρασης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Δεν έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις που να έχουν κλινική σημασία.

## 4.6 Κύηση και γαλουχία

### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τη χρήση της βοτουλινικής τοξίνης τύπου Α σε εγκύους γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έδειξαν τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή (βλέπε 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος στους ανθρώπους είναι άγνωστος. Το BOTOX δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο.

### Γαλουχία

Δεν υπάρχουν πληροφορίες για το εάν το BOTOX εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η χρήση του BOTOX κατά τη διάρκεια της γαλουχίας δεν συνιστάται.

## 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Τα αποτελέσματα του BOTOX στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων μπορεί να εκτιμηθούν μόνο μετά τη θεραπεία.

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### α) Γενικά

Σύμφωνα με στοιχεία από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες οι ασθενείς είναι πιθανό να παρουσιάσουν ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη θεραπεία με BOTOX σε ποσοστά 35% για τον βλεφαρόσπασμο, 28% για αυχενική δυστονία, 17% για εγκεφαλική παράλυση σε παιδιά και 11% για πρωτοπαθή μασχαλιαία υπεριδρωσία.

Το 16% των συμμετεχόντων σε κλινικές μελέτες θεραπείας με BOTOX για εστιακή σπαστικότητα των άνω άκρων που σχετίζεται με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο παρουσίασαν μια ανεπιθύμητη ενέργεια.

Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται μέσα στις πρώτες ημέρες από την έγχυση και είναι παροδικές.

Εντοπισμένη μυϊκή αδυναμία αντιπροσωπεύει την αναμενόμενη φαρμακολογική δράση της βοτουλινικής τοξίνης στο μυϊκό ιστό.

Όπως αναμένεται με κάθε ενέσιμη διαδικασία, εντοπισμένος πόνος, ευαισθησία ή / και μώλωπες μπορεί να συσχετιστούν με την έγχυση. Πυρετός και συμπτώματα προσομοιάζοντα με γρίπης έχουν επίσης αναφερθεί μετά από εγχύσεις βοτουλινικής τοξίνης.

### β) Ανεπιθύμητες ενέργειες – συχνότητα ανά ένδειξη

Για κάθε ένδειξη η συχνότητα των ανεπιθυμητών ενεργειών προκύπτει από κλινική εμπειρία. Η συχνότητα ορίζεται ως ακολούθως: Πολύ συχνά (>1/10), Συχνά (>1/100, <1/10), Περιστασιακά (>1/1000, <1/100), Σπάνια (>1/10000, <1/1000), Πολύ σπάνια (<1/10000).

### Βλεφαρόσπασμος / Ημίσπασμος προσώπου

|               |                                                                                                                                                                                         |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Πολύ συχνά:   | Πτώση                                                                                                                                                                                   |
| Συχνά:        | Επιφανειακή στικτή κερατίτιδα, λαγόφθαλμος, ξηροφθαλμία, ερεθισμός, φωτοφοβία, δακρύρροια                                                                                               |
| Περιστασιακά: | Κερατίτιδα, εκτρόπιο, διπλωπία, ζάλη, διάχυτο δερματικό Εξάνθημα/δερματίτιδα, εντρόπιο, αδυναμία μυών προσώπου, πτώση γωνίας στόματος, κόπωση, διαταραχές στην όραση, θόλωση της όρασης |

Σπάνια: Οίδημα των βλεφάρων  
Πολύ σπάνια: Γλαύκωμα κλειστής γωνίας, έλκος κερατοειδούς

### **Αυχενική δυστονία**

Πολύ συχνά: Δυσφαγία (βλέπε παράγραφο γ) πιο κάτω), εντοπισμένη αδυναμία, πόνος  
Συχνά: Ζάλη, υπέρταση, αιμωδία, γενική αδυναμία, υπνηλία, σύνδρομο γρίπης, κακουχία, ξηροστομία, ναυτία, πονοκέφαλο, ακαμψία, πόνος, ρινίτις, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού  
Περιστασιακά: Δύσπνοια, διπλωπία, πυρετός, πτώση, αλλοίωση της φωνής

### **Εγκεφαλική παράλυση σε παιδιά**

Πολύ συχνά: Ίογενής λοίμωξη, ωτίτιδα  
Συχνά: Μυαλγία, μυϊκή αδυναμία, ακράτεια ούρων, υπνηλία, ανωμαλίες βηματισμού, κακουχία, εξάνθημα, αίσθημα αιμωδίας

### **Εστιακή σπαστικότητα άνω άκρων, που σχετίζεται με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο**

Συχνά: Εκχύμωση/πορφύρα/αιμορραγία στο σημείο έγχυσης, άλγος στο βραχίονα, μυϊκή αδυναμία, υπέρταση, αίσθημα καύσου στο σημείο έγχυσης  
Περιστασιακά: Υπαισθησία, αρθραλγία, αδυναμία, άλγος, θυλακίτις, δερματίτις, κεφαλαλγία, ορθοστατική υπόταση, υπερευαισθησία στο σημείο έγχυσης, κακουχία, ναυτία, παραισθησία, κνησμός, εξάνθημα, ασυνέργεια, αμνησία, περιτοματική παραισθησία, κατάθλιψη, αϋπνία, περιφερικό οίδημα, ίλιγγος (μερικές από τις περιστασιακά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να σχετίζονται με την ασθένεια)

### **Πρωτοπαθής μασχαλιαία υπεριδρωσία**

Συχνά: Μη εφίδρωση της μασχαλιαίας κοιλότητας, αντιδράσεις στο σημείο έγχυσης, πόνος, αγγειοδιαστολή (ερύθημα με αίσθημα καύσου)  
Περιστασιακά: Αδυναμία στους βραχίονες, κνησμός, μυαλγία, αρθροπάθεια, πόνος στο βραχίονα

### **γ) Επιπρόσθετες πληροφορίες**

Η δυσφαγία ποικίλει σε σοβαρότητα από μέτρια έως σοβαρή, με πιθανότητα να προκληθεί αναρρόφηση, που σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να απαιτεί ιατρική παρέμβαση βλέπε παράγραφο 4.4 , Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση.

Σπάνια έχουν αναφερθεί περιστατικά θανάτων, μερικές φορές που σχετίζονται με δυσφαγία, πνευμονία και / ή άλλη σημαντική αδυναμία, μετά από τη θεραπεία με βοτουλινική τοξίνη τύπου Α.

Από τότε που κυκλοφόρησε το φαρμακευτικό προϊόν σπάνια έχουν αναφερθεί τα παρακάτω: δερματικά εξανθήματα (συμπεριλαμβανομένου του πολυμόρφου ερυθήματος, κνίδωσης και ψωριασικού εξανθήματος), κνησμός και αλλεργική αντίδραση.

Έχουν επίσης σπάνια αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν σχέση με το καρδιαγγειακό σύστημα, όπως αρρυθμία, και έμφραγμα του μυοκαρδίου ενίοτε με θανατηφόρο έκβαση. Σε ορισμένους από αυτούς τους ασθενείς προϋπήρχαν παράγοντες κινδύνου μεταξύ των οποίων και καρδιαγγειακή νόσος.

Έχουν σπάνια αναφερθεί αλλεργικές αντιδράσεις με τη χρήση του BOTOX σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες γνωστούς ότι προκαλούν παρόμοιες αντιδράσεις.

Μια περίπτωση περιφερικής νευροπάθειας αναφέρθηκε σε έναν μεγαλόσωμο ενήλικα άνδρα μετά από τέσσερις εγχύσεις BOTOX, 1800 συνολικά μονάδων (για σπασμό στον αυχένα και τη ράχη και για έντονο πόνο) για περίοδο μεγαλύτερη των 11 εβδομάδων.

Έχει αναφερθεί πολύ σπάνια γλαύκωμα κλειστής γωνίας μετά από θεραπεία με βοτουλινική τοξίνη για τη θεραπεία του βλεφαρόσπασμου.

Μια γυναίκα ανέπτυξε βραχίονιο πλεξίτιδα δύο ημέρες μετά από την έγχυση 120 μονάδων BOTOX για τη θεραπεία της αυχενικής δυστονίας και επανήλθε μετά από 5 μήνες.

Στη θεραπεία της πρωτοπαθούς μασχαλιαίας υπεριδρωσίας, αναφέρθηκε αύξηση της μη εφίδρωσης της μασχαλιαίας κοιλότητας σε ποσοστό 4.5% των ασθενών εντός 1 μηνός από την έγχυση και δεν παρατηρήθηκε κατανομή αντίστοιχη στα προσβεβλημένα ανατομικά σημεία. Υποχώρηση παρατηρήθηκε περίπου στο 30% των ασθενών εντός τεσσάρων μηνών.

Έχει επίσης αναφερθεί περιστασιακά (0.7%) αδυναμία στο βραχίονα και ήταν ήπια, παροδική, δεν απαιτήθηκε θεραπεία και ανέκαμψε χωρίς επακόλουθα. Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να σχετίζεται με τη θεραπεία, με την τεχνική έγχυσης, ή και με τα δύο. Στο μη σύνηθες περιστατικό της μυϊκής αδυναμίας που έχει αναφερθεί, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η νευρολογική εξέταση. Συμπληρωματικά, συνιστάται επαναξιολόγηση της τεχνικής έγχυσης πριν από την επόμενη έγχυση, ώστε να διασφαλιστεί το ενδοδερμικό σημείο των εγχύσεων.

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συστηματικής τοξικότητας ως αποτέλεσμα ακούσιας ένεσης του BOTOX. Η περίπτωση κατάποσης του BOTOX είναι άγνωστη. Σημάδια υπερδοσολογίας δεν εμφανίζονται αμέσως μετά την έγχυση. Σε περίπτωση που συμβεί ακούσια έγχυση ή κατάποση, ο ασθενής πρέπει να τεθεί υπό ιατρική παρακολούθηση για αρκετές ημέρες για τυχόν σημεία ή συμπτώματα συστηματικής αδυναμίας ή μυϊκής παράλυσης.

Ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα δηλητηρίασης από τη βοτουλινική τοξίνη τύπου Α (γενικευμένη αδυναμία, πτώση, διπλωπία, διαταραχές στην κατάποση και στην ομιλία, ή παράλυση των αναπνευστικών μυών) θα πρέπει να μεταφερθούν στο νοσοκομείο.

Αυξάνοντας τη δοσολογία, μια γενικευμένη και έκδηλη μυϊκή παράλυση μπορεί να συμβεί. Όταν επηρεαστούν οι μύες του στοματοφάρυγγα και του οισοφάγου, μπορεί να επακολουθήσει πνευμονία από εισρόφιση. Εάν οι αναπνευστικοί μύες παραλύσουν απαιτείται διασωλήνωση και υποβοηθούμενη αναπνοή μέχρι πλήρους ανάνηψης.

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Μυοχαλαρωτικά, περιφερικώς δρώντα  
ATC M03A X01

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Λοιπά Δερματολογικά Σκευάσματα  
ATC D11AX.

Το σύμπλοκο της νευροτοξίνης *Clostridium botulinum* τύπου Α αποκλείει την περιφερική απελευθέρωση ακετυλοχολίνης στις προσυναπτικές χολινεργικές νευρικές απολήξεις μέσω της αποδόμησης της SNAP-25, μίας πρωτεΐνης η οποία είναι απαραίτητη για την επιτυχημένη προσκόλληση και απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης από τα κυστίδια που ανευρίσκονται εντός των νευρικών απολήξεων.

Μετά την ένεση, παρατηρείται μία αρχική ταχεία δέσμευση υψηλής συγγένειας της τοξίνης σε ειδικούς υποδοχείς στις κυτταρικές επιφάνειες. Αυτή ακολουθείται από μεταφορά της τοξίνης δια μέσου της κυτταροπλασματικής μεμβράνης με επαγόμενη από τον υποδοχέα ενδοκυττάρωση. Τελικά, η τοξίνη απελευθερώνεται στην κυτοσόλη. Αυτή η τελευταία διεργασία συνοδεύεται από προοδευτική



αναστολή της απελευθέρωσης της ακετυλοχολίνης. Τα κλινικά σημεία καθίστανται έκδηλα εντός 2-3 ημερών, με το μέγιστο αποτέλεσμα να παρατηρείται μέσα σε 5-6 εβδομάδες από την ένεση.

Η ανάνηψη μετά από ενδομυϊκή ένεση παρατηρείται υπό φυσιολογικές συνθήκες, μέσα σε 12 εβδομάδες από την ένεση καθώς εκφύονται νευρικές απολήξεις και επανασυνδέονται με τις τελικές απολήξεις. Μετά από ενδοδερμική ένεση, όπου ο στόχος είναι οι εκκρινείς ιδρωτοποιοί αδένες, το αποτέλεσμα διήρκεσε κατά μέσο όρο 7.5 μήνες μετά την πρώτη έγχυση σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 50 U σε κάθε μασχάλη. Ωστόσο, στο 27.5 % των ασθενών το αποτέλεσμα διατηρήθηκε για 1 χρόνο ή περισσότερο. Η ανάνηψη των συμπαθητικών νευρικών απολήξεων που νευρώνουν τους ιδρωτοποιούς αδένες μετά από ενδοδερμική έγχυση με BOTOX δεν έχει μελετηθεί.

Το σύμπλοκο της νευροτοξίνης στο BOTOX παράγεται από μια νέα Τράπεζα Κυττάρων (Master Cell Bank). Κλινικές μελέτες σε ενήλικες για το νέο σκεύασμα BOTOX έδειξαν παρόμοια αποτελεσματικότητα με το δοσολογικό εύρος του προηγούμενου σκευάσματος BOTOX. Κλινικές μελέτες σε παιδιά με το νέο σκεύασμα δεν έχουν διεξαχθεί.

### **Πρωτοπαθής μασχαλιαία υπεριδρωσία**

Μια διπλή-τυφλή, πολυκεντρική μελέτη έγινε σε ασθενείς με επιμένουσα αμφοτερόπλευρη πρωτοπαθή μασχαλιαία υπεριδρωσία, ορίζοντας ως τιμή έναρξης σταθμιστικές μετρήσεις, αυτόματης παραγωγής ιδρώτα, 50mg τουλάχιστον σε κάθε μασχάλη, για πάνω από 5 λεπτά, σε θερμοκρασία δωματίου, σε ηρεμία. Τριακόσιοι είκοσι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε 50 Units BOTOX (N=242) είτε placebo (N=78). Ως ανταποκρινόμενοι στη θεραπεία ορίστηκαν οι ασθενείς που έδειξαν 50% τουλάχιστον μείωση της μασχαλιαίας εφίδρωσης από την τιμή έναρξης. Στο αρχικό σημείο μέτρησης, την 4<sup>η</sup> εβδομάδα μετά την έγχυση, το ποσοστό απόκρισης στην ομάδα του BOTOX ήταν 93,8% συγκρινόμενο με 35,9% στην ομάδα του placebo ( $p<0.001$ ). Η συχνότητα των αποκρινόμενων στη θεραπεία με BOTOX ασθενών, εξακολούθησε να είναι σημαντικά υψηλότερη ( $p<0.001$ ) από τους ασθενείς σε θεραπεία με placebo σε όλα τα μετά τη θεραπευτική αγωγή σημεία μέτρησης, για έως και 16 εβδομάδες.

Σε μια επακόλουθη ανοικτή μελέτη, συμμετείχαν 207 επιλεγμένοι ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν μέχρι 3 θεραπευτικές αγωγές με BOTOX. Συνολικά, 174 ασθενείς ολοκλήρωσαν πλήρως τις δύο μελέτες 16-μηνιας διάρκειας (4-μηνια διπλή-τυφλή και σε συνέχεια 12-μηνια ανοικτή). Η συχνότητα της κλινικής απόκρισης την 16<sup>η</sup> εβδομάδα μετά την πρώτη ( $n=287$ ), τη δεύτερη ( $n=123$ ) και την τρίτη ( $n=30$ ) θεραπευτική αγωγή ήταν 85,0%, 86,2% και 80% αντίστοιχα. Η μέση διάρκεια του αποτελέσματος βασισμένη στο συνδυασμό της εφ' άπαξ δόσης και της συνεχιζόμενης ανοικτής μελέτης ήταν 7,5 μήνες μετά την πρώτη θεραπευτική αγωγή, ωστόσο στο 27,5% των ασθενών η διάρκεια του αποτελέσματος ήταν 1 έτος ή μεγαλύτερη.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### **α) Γενικά χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας:**

Μελέτες κατανομής σε αρουραίους υποδεικνύουν βραδεία διάχυση του συμπλόκου της νευροτοξίνης <sup>125</sup>I-botulinum A στο γαστροκνήμιο μυ μετά την ένεση, η οποία ακολουθείται από ταχύ συστηματικό μεταβολισμό και αποβολή από τα ούρα. Το ποσό του ραδιοσημασμένου υλικού στο μυ μειώθηκε κατά ημίσεια ζωή περίπου 10 ωρών. Στο σημείο της ένεσης, η ραδιενέργεια ήταν δεσμευμένη σε μεγάλα μόρια πρωτεΐνης, ενώ στο πλάσμα δεσμεύτηκε σε μικρά μόρια, γεγονός που υποδεικνύει ταχύ συστηματικό μεταβολισμό του υποστρώματος. Μέσα σε 24 ώρες από τη χορήγηση, το 60% της ραδιενέργειας αποβλήθηκε από τα ούρα. Η τοξίνη πιθανώς μεταβολίζεται από πρωτεάσες και η μοριακή συνιστώσα ανακυκλώνεται μέσω φυσιολογικών μεταβολικών οδών.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλασικές μελέτες απορρόφησης, κατανομής, βιομετασχηματισμού και εξάλειψης της δραστικής ουσίας λόγω της φύσης του προϊόντος.

## **β) Χαρακτηριστικά σε ασθενείς:**

Πιστεύεται ότι λαμβάνει χώρα μικρή συστηματική κατανομή των θεραπευτικών δόσεων του BOTOX. Από κλινικές μελέτες με χρήση ηλεκτρομυογραφικών τεχνικών μονής ίνας αποδεικνύεται αυξημένη ηλεκτροφυσιολογική νευρομυϊκή δραστηριότητα σε απομακρυσμένους μύες από το σημείο της ένεσης, που δεν συνοδεύεται από οποιαδήποτε κλινικά σημεία ή συμπτώματα.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

#### **Μελέτες αναπαραγωγής**

Όταν χορηγήθηκαν ενέσεις BOTOX ενδομυϊκώς σε έγκυα ποντίκια, αρουραίους και κουνέλια κατά την περίοδο της οργανογένεσης, το επίπεδο που δεν παρατηρήθηκε καμιά δράση (No Observed Effect Level - NOEL) ήταν 4, 1 και 0.125 U/kg αντίστοιχα. Οι υψηλότερες δόσεις σχετίστηκαν με μείωση του σωματικού βάρους και / ή καθυστέρηση της οστέωσης του εμβρύου και στα κουνέλια παρατηρήθηκαν αποβολές των εμβρύων.

#### **Άλλες μελέτες**

Εκτός από την αναπαραγωγική τοξικότητα, έχουν πραγματοποιηθεί οι εξής προκλινικές μελέτες για την ασφάλεια του BOTOX: Οξεία τοξικότητα, τοξικότητα σε επανειλημμένες ενέσεις, τοπική ανοχή, μεταλλαξιογένεση, αντιγονικότητα, συμβατότητα με το ανθρώπινο αίμα. Από αυτές τις μελέτες δεν αποδεικνύεται κανένας σημαντικός κίνδυνος για τους ανθρώπους σε αυξημένα δοσολογικά επίπεδα. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση σε ανθρώπους σε μια θεραπευτική συνεδρία είναι 300 U (η οποία αντιστοιχεί σε 6 U/Kg σε άνθρωπο βάρους 50kg). Η δημοσιευμένη ενδομυϊκή LD<sub>50</sub> σε νεαρούς πιθήκους είναι 39 U/kg.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Λευκωματίνη ανθρώπινου ορού  
Χλωριούχο νάτριο

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Επειδή δεν υπάρχουν μελέτες ασυμβατότητας, αυτό το φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα δεν πρέπει να αναμιχθεί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Κλειστό φιαλίδιο - 2 χρόνια  
Ανασυσταθέν φιαλίδιο - 4 ώρες

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Κλειστό φιαλίδιο: φυλάσσεται σε θερμοκρασία 2°C - 8°C (σε ψυγείο) ή φυλάσσεται σε κατάψυξη σε θερμοκρασία -5°C ή χαμηλότερη.  
Ανασυσταθέν φιαλίδιο: φυλάσσεται σε θερμοκρασία 2-8°C (σε ψυγείο).

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο τύπου I, ονομαστικής χωρητικότητας 10 ml, με πώμα από ελαστικό και αλουμινένιο δακτύλιο ασφαλείας

## 6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Είναι καλή πρακτική να εκτελείτε την ανασύσταση του φιαλιδίου και την προετοιμασία της σύριγγας πάνω σε απορροφητικό χαρτί με πλαστική επένδυση για τη συλλογή τυχόν χυμένων υγρών. Το BOTOX ανασυστάται με στείρο φυσιολογικό ορό χωρίς συντηρητικά (ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9 %). Η κατάλληλη ποσότητα του διαλύτη (βλέπε πίνακα αραιώσης παρακάτω) αναρροφάται σε μια σύριγγα.

| Ποσό προστιθέμενου διαλύτη<br>(Ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου<br>0.9%) | Επιτυγχανόμενη δόση<br>(Μονάδες ανά 0,1 ml) |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 0,5 ml                                                                     | 20,0 U                                      |
| 1,0 ml                                                                     | 10,0 U                                      |
| 2,0 ml                                                                     | 5,0 U                                       |
| 4,0 ml                                                                     | 2,5 U                                       |
| 8,0 ml                                                                     | 1,25 U                                      |

Επειδή το BOTOX μετουσιώνεται παρουσία φυσαλίδων ή με έντονη ανάδευση, ο διαλύτης πρέπει να ενίεται προσεκτικά μέσα στο φιαλίδιο. Πετάξτε το φιαλίδιο εάν ένα κενό αέρος δεν επιτρέπει στο διαλύτη να εισέλθει σε αυτό. Το ανασυσταθέν BOTOX είναι διαυγές, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα χωρίς παρουσία ξένων σωματιδίων. Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να ελεγχθεί οπτικά για τη διαύγεια και την απουσία ξένων σωματιδίων πριν από τη χρήση. Μετά την ανασύστασή του, το BOTOX μπορεί να φυλαχθεί στο ψυγείο (σε θερμοκρασία 2-8°C) για διάστημα έως 4 ωρών πριν από τη χρήση. Το προϊόν αυτό είναι για μία μόνο χρήση και τυχόν μη χρησιμοποιηθέν διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται.

Για την ασφαλή τους διάθεση, τα μη χρησιμοποιημένα φιαλίδια πρέπει να διαλύονται με μικρή ποσότητα νερού και στη συνέχεια να αποστειρώνονται σε κλίβανο. Τα χρησιμοποιημένα φιαλίδια, σύριγγες και χυμένες ποσότητες, κ.λπ. πρέπει να αποστειρώνονται σε κλίβανο, ενώ το υπόλοιπο BOTOX πρέπει να απενεργοποιείται με χρήση αραιού διαλύματος υποχλωριώδους άλατος (0,5%) επί 5 λεπτά.

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Allergan Pharmaceuticals Ireland  
Castlebar Road  
Westport  
County Mayo  
Ireland

## 8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

## 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

## 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Φεβρουάριος 2003

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV**  
**ΟΡΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## Όροι χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας

### Απαιτήσεις της CPMP σχετικά με την μελέτη παρακολούθησης της ασφάλειας για την αξιολόγηση της ενδεχόμενης μακροπρόθεσμης επίπτωσης του Botox

Πρέπει να παρασχεθούν περισσότερα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια, προκειμένου να αξιολογηθεί η ενδεχόμενη μακροπρόθεσμη επίπτωση της θεραπείας με Botox της πρωτοπαθούς μασχαλιαίας υπεριδρωσίας.

Πρέπει να διεξαχθεί μακροχρόνια μελέτη για την ασφάλεια σύμφωνα με το σχέδιο του αναθεωρηθέντος από την CPMP κλινικού πρωτοκόλλου, η οποία θα παρέχει δεδομένα (για την ασφάλεια- προκαταρκτική ανάλυση, και περιγραφικής αποτελεσματικότητας) για τουλάχιστον 100 ασθενείς υποβληθέντες σε 3 αγωγές με BTX-A (όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται επί 30 μήνες τουλάχιστον).

Η CPMP θα ενημερωθεί για την έναρξη της συμμετοχής ασθενών στη μελέτη και μόλις το στάδιο αυτό ολοκληρωθεί θα παρασχεθεί έκθεση προόδου. Η τελική έκθεση της μελέτης θα είναι έτοιμη εντός 6 μηνών από την ολοκλήρωσή της.