

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

BOTOX 50 Allerganovih enot prašek za raztopino za injiciranje
BOTOX 100 Allerganovih enot prašek za raztopino za injiciranje
BOTOX 200 Allerganovih enot prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Botulinski toksin* tipa A, 50 Allerganovih enot/vialo
Botulinski toksin* tipa A, 100 Allerganovih enot /vialo
Botulinski toksin* tipa A, 200 Allerganovih enot/vialo
* iz *Clostridium botulinum*

Enote botulinskega toksina pri različnih zdravilih niso medsebojno zamenljive.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje
bel prašek

Zdravilo BOTOX je videti kot težko opazna tanka bela usedlina na dnu vialo.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo BOTOX je indicirano za zdravljenje:

Nevroloških bolezni:

Zdravilo BOTOX je indicirano za simptomatsko zdravljenje:

- **fokalne spastičnosti** gležnja in stopala pri ambulantnih **pediatričnih bolnikih s cerebralno paralizo**, starih dve leti ali več, kot dodatek k rehabilitacijski terapiji;
- **fokalne spastičnosti** zapestja in rok pri **odraslih bolnikih po možganski kapi**;
- **fokalne spastičnosti** gležnja in stopala pri **odraslih bolnikih po možganski kapi** (glejte poglavje 4.4);
- **blefarospazma, hemifacialnega spazma** in s tem povezanih fokalnih distonij;
- **cervikalne distonije** (spastičnega tortikolisa);
- ublažitev simptomov **kronične migrene** pri odraslih, ki izpolnjujejo merila (glavoboli ≥ 15 dni na mesec, od katerih je najmanj 8 dni migrenskih), pri bolnikih, ki se ne odzivajo ustrezno na profilaktična zdravila proti migreni ali jih ne prenašajo (glejte poglavje 4.4).

Bolezni sečnega mehurja:

- **idiopatskega prekomerno aktivnega sečnega mehurja** s simptomi urinske inkontinence, tiščanja in pogostega uriniranja pri odraslih bolnikih, ki se ne odzivajo ustrezno na antiholinergična zdravila ali jih ne prenašajo;
- urinske inkontinence pri odraslih z **nevrogeno prekomerno aktivnim detruzorjem**, ki se kaže v nevrogenem sečnem mehurju, zaradi stabilne poškodbe subcervikalne hrbtenjače ali multiple skleroze.

Bolezni kože in kožnih priveskov:

- trajne hude primarne **hiperhidroze pazduhe**, ki vpliva na vsakodnevne dejavnosti in se ne odziva na lokalno zdravljenje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Enote botulinskega toksina pri različnih zdravilih niso medsebojno zamenljive. Odmerki, priporočeni v Allerganovih enotah, se razlikujejo od odmerkov drugih zdravil z učinkovino botulinskega toksina.

Kronično migreno mora diagnosticirati nevrolog in tudi zdravilo BOTOX se sme aplicirati izključno pod nadzorom nevrologa, ki je specializiran za zdravljenje kronične migrene.

Starejši bolniki

Za uporabo pri starejših bolnikih ni potrebna prilagoditev odmerka. Začetni odmerek mora biti skladen z najnižjim priporočenim odmerkom za posamezno indikacijo. Pri ponovnih injiciranjih je priporočljivo uporabiti najnižji priporočen odmerek z najdaljšim klinično indiciranim intervalom med posameznimi injiciranjmi. Starejše bolnike, ki imajo obsežno anamnezo in sočasno jemljejo še druga zdravila, je treba zdraviti previdno. Obstajajo omejeni klinični podatki pri bolnikih, starejših od 65 let, ki so se zdravili z zdravilom BOTOX zaradi spastičnosti zgornjega in spodnjega uda po možganski kapi. Več informacij je na voljo v poglavjih 4.4, 4.8 in 5.1.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila pri indikacijah, ki niso opisane za pediatrično populacijo v poglavju 4.1, nista bili dokazani. Priporočila za odmerjanje ni mogoče podati za druge indikacije, razen za pediatrično fokalno spastičnost, povezano s cerebralno paralizo. Za to indikacijo smejo zdravilo BOTOX dajati le zdravniki, ki imajo izkušnje z ocenjevanjem in zdravljenjem pediatrične fokalne spastičnosti in kot del strukturiranega programa rehabilitacije.

Trenutno razpoložljivi podatki za pediatrične populacije so opisani v poglavjih 4.2, 4.4, 4.8 in 5.1, kot je prikazano v spodnji tabeli.

• Blefarospazem/hemifacialni spazem	12 let (glejte poglavji 4.4 in 4.8)
• Cervikalna distonija	12 let (glejte poglavji 4.4 in 4.8)
• Fokalna spastičnost pri pediatričnih bolnikih	2 leti (glejte poglavji 4.4 in 4.8)
• Primarna hiperhidroza pazduhe	12 let (omejene izkušnje pri mladostnikih, starih med 12 in 17 let, glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1)
• Nevrogena prekomerna aktivnost detruzorja pri pediatrični populaciji	5–17 let (glejte poglavji 4.8 in 5.1)
• Prekomerno aktiven sečni mehur pri pediatrični populaciji	12–17 let (glejte poglavji 4.8 in 5.1)

Pomembne informacije:

Če med enim postopkom injiciranja uporabite različne velikosti vial z zdravilom BOTOX, pazite, da boste pri pripravi določenega števila enot na 0,1 ml uporabili pravilno količino raztopine za redčenje. Količina raztopine za redčenje pri zdravilu BOTOX s 50 Allerganovimi enotami, BOTOX s 100 Allerganovimi enotami in BOTOX z 200 Allerganovimi enotami se razlikuje. Vsaka brizga mora biti ustrezno označena.

Zdravilo BOTOX morate pripraviti s sterilno fiziološko raztopino brez konzervansov (0,9 % raztopino natrijevega klorida za injiciranje). V brizgo povlecite ustrezno količino raztopine za redčenje (glejte spodnjo tabelo z navodili za redčenje).

To zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo; morebitno neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

Za navodila za uporabo, rokovanje z vialami in odstranitev vial glejte poglavje 6.6.

Tabela za redčenje zdravila BOTOX v vialah s 50, 100 in 200 Allerganovimi enotami za vse indikacije z izjemo boleznj sečnega mehurja:

	Viala s 50 enotami	Viala s 100 enotami	Viala z 200 enotami
Pripravljeni odmerek (št. enot na 0,1 ml)	Količina raztopine za redčenje (sterilna fiziološka raztopina brez konzervansov (0,9 % raztopina natrijevega klorida za injiciranje)), ki se doda v vialo s 50 enotami	Količina raztopine za redčenje (sterilna fiziološka raztopina brez konzervansov (0,9 % raztopina natrijevega klorida za injiciranje)), ki se doda v vialo s 100 enotami	Količina raztopine za redčenje (sterilna fiziološka raztopina brez konzervansov (0,9 % raztopina natrijevega klorida za injiciranje)), ki se doda v vialo z 200 enotami
20 enot	0,25 ml	0,5 ml	1 ml
10 enot	0,5 ml	1 ml	2 ml
5 enot	1 ml	2 ml	4 ml
2,5 enot	2 ml	4 ml	8 ml
1,25 enot	4 ml	8 ml	ni na voljo

Prekomerno aktiven sečni mehur:

Zaradi priročne priprave je priporočljivo uporabiti vialo s 100 enotami ali dve viali s po 50 enotami.

Navodila za redčenje dveh vial s 50 enotami:

- Dve viali s po 50 enotami zdravila BOTOX pripravite vsako s po 5 ml sterilne fiziološke raztopine brez konzervansov (0,9 % raztopine natrijevega klorida za injiciranje) in ju nežno premešajte.
 - Povlecite po 5 ml iz vsake vial v eno 10 ml brizgo.
- Tako boste imeli 10 ml brizgo, napolnjeno s skupno 100 enotami pripravljenega zdravila BOTOX. Raztopino uporabite takoj po pripravi v brizgi. Neuporabljeno fiziološko raztopino zavržite.

Navodila za redčenje vial s 100 enotami:

- Vialo s 100 enotami zdravila BOTOX pripravite z 10 ml sterilne fiziološke raztopine brez konzervansov (0,9 % raztopine natrijevega klorida za injiciranje) in jo nežno premešajte.
 - Povlecite 10 ml iz vial v 10 ml brizgo.
- Tako boste imeli 10 ml brizgo, napolnjeno s skupno 100 enotami pripravljenega zdravila BOTOX. Raztopino uporabite takoj po pripravi v brizgi. Neuporabljeno fiziološko raztopino zavržite.

Navodila za redčenje vial z 200 enotami:

- Vialo z 200 enotami zdravila BOTOX pripravite z 8 ml sterilne fiziološke raztopine brez konzervansov (0,9 % raztopine natrijevega klorida za injiciranje) in jo nežno premešajte.
 - Povlecite 4 ml iz vial v 10 ml brizgo.
 - Dokončajte pripravo tako, da v 10 ml brizgo dodate 6 ml sterilne fiziološke raztopine brez konzervansov (0,9 % raztopine natrijevega klorida za injiciranje) in vse skupaj nežno premešate.
- Tako boste imeli 10 ml brizgo, napolnjeno s skupno 100 enotami pripravljene zdravila BOTOX. Raztopino uporabite takoj po pripravi v brizgi. Neuporabljeno fiziološko raztopino zavržite.

Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo; morebitno neuporabljeno pripravljeno zdravilo je treba zavreči.

Urinska inkontinenca zaradi nevrogeno prekomerno aktivnega detruzorja:

Zaradi priročne priprave je priporočljivo uporabiti vialo z 200 enotami ali dve viali s po 100 enotami.

Navodila za redčenje štirih vial s po 50 enotami:

- Štiri vial s po 50 enotami zdravila BOTOX, pripravite vsako s 3 ml sterilne fiziološke raztopine brez konzervansov (0,9 % raztopine natrijevega klorida za injiciranje) in jih nežno premešajte.
 - Povlecite 3 ml iz prve vial in 1 ml iz druge vial v eno 10 ml brizgo.
 - Povlecite 3 ml iz tretje vial in 1 ml iz četrte vial v drugo 10 ml brizgo.
 - Povlecite preostala 2 ml iz druge in četrte vial v tretjo 10 ml brizgo.
 - Dokončajte pripravo tako, da v vsako od treh 10 ml brizg dodate po 6 ml sterilne fiziološke raztopine brez konzervansov (0,9 % raztopine natrijevega klorida za injiciranje) in vse skupaj nežno premešate.
- Tako boste imeli tri 10 ml brizge, napolnjene s skupno 200 enotami pripravljene zdravila BOTOX. Raztopino uporabite takoj po pripravi v brizgi. Neuporabljeno fiziološko raztopino zavržite.

Navodila za redčenje dveh vial s 100 enotami:

- Dve viali s po 100 enotami zdravila BOTOX pripravite vsako s 6 ml sterilne fiziološke raztopine brez konzervansov (0,9 % raztopine natrijevega klorida za injiciranje) in ju nežno premešajte.
 - Povlecite 4 ml iz vsake vial v vsako od dveh 10 ml brizg.
 - Preostala 2 ml iz vsake vial povlecite v tretjo 10 ml brizgo.
 - Pripravo dokončajte tako, da dodate 6 ml sterilne fiziološke raztopine brez konzervansov (0,9 % raztopine natrijevega klorida za injiciranje) v vsako od treh 10 ml brizg in nežno premešajte.
- Tako boste imeli tri 10 ml brizge, napolnjene s skupno 200 enotami pripravljene zdravila BOTOX. Raztopino uporabite takoj po pripravi v brizgi. Neuporabljeno fiziološko raztopino zavržite.

Navodila za redčenje vial z 200 enotami:

- Vialo z 200 enotami zdravila BOTOX pripravite s 6 ml sterilne fiziološke raztopine brez konzervansov (0,9 % raztopine natrijevega klorida za injiciranje) in jo nežno premešajte.
 - Povlecite 2 ml iz vial v vsako od treh 10 ml brizg.
 - Dokončajte pripravo tako, da v vsako od 10 ml brizg dodate 8 ml sterilne fiziološke raztopine brez konzervansov (0,9 % raztopine natrijevega klorida za injiciranje) in vse skupaj nežno premešate.
- Tako boste imeli tri 10 ml brizge, napolnjene s skupno 200 enotami pripravljene zdravila BOTOX. Raztopino uporabite takoj po pripravi v brizgi. Neuporabljeno fiziološko raztopino zavržite.

Način uporabe

Glejte podrobna navodila za vsako od spodaj opisanih indikacij. Zdravilo BOTOX smejo aplicirati samo zdravniki z ustreznimi kvalifikacijami ter strokovnim znanjem o zdravljenju in uporabi zahtevane opreme.

Za vse indikacije niso bile določene splošno veljavne optimalne ravni odmerkov in število mest injiciranja v mišico. V takih primerih mora posamezne režime zdravljenja določiti zdravnik. Optimalne ravni odmerkov določite s titriranjem, vendar pa ne smete preseči priporočenega največjega odmerka.

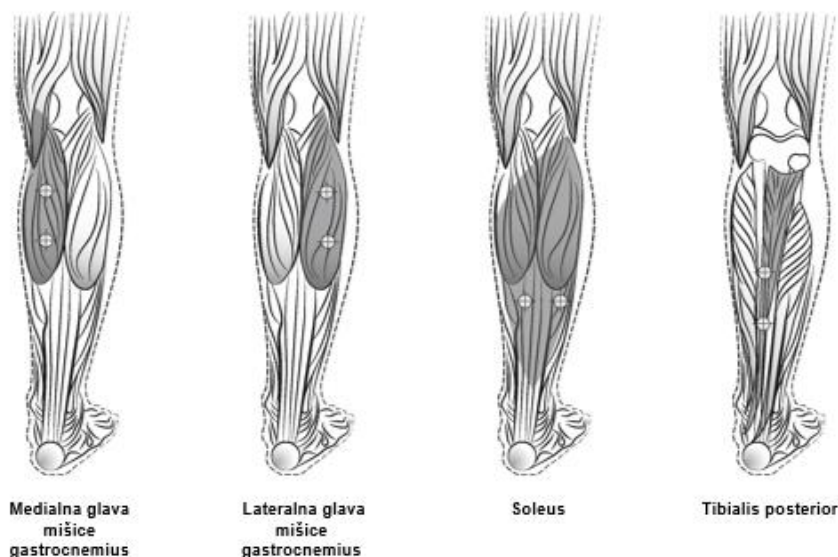
NEVROLOŠKE BOLEZNI:

Fokalna spastičnost spodnjega uda pri pediatričnih bolnikih

Priporočena igla: Primerno velika sterilna igla. Dolžino igle je treba določiti glede na lokacijo in globino mišice.

Navodila za apliciranje: Priporočljiva je lokalizacija prizadetih mišic s tehnikami, kot so elektromiografsko (EMG) vodenje igle, stimulacija živcev ali ultrazvok. Pred injiciranjem se lahko v skladu z lokalno prakso uporabi lokalna anestezija ali lokalna anestezija v kombinaciji z minimalno ali zmerno sedacijo. Varnost in učinkovitost zdravila BOTOX pri zdravljenju otroške spastičnosti nista bili ocenjeni v splošni anesteziji ali globoki sedaciji/analgeziji.

Naslednji diagram prikazuje mesta injiciranja za spastičnost spodnjih okončin pri otrocih:



Priporočeni odmerek: Priporočeni odmerek za zdravljenje spastičnosti spodnjih okončin pri otrocih je 4 enote/kg do 8 enot/kg telesne mase, razdeljene med prizadete mišice.

Odmerjanje zdravila BOTOX v mišice pri otroški spastičnosti spodnjih okončin:

Injicirane mišice	BOTOX 4 enote/kg* (največje število enot na mišico)	BOTOX 8 enote/kg** (največje število enot na mišico)	Število mest injiciranja
Obvezne mišice gležnja Gastrocnemius medial	1 enota/kg (37,5 enot)	2 enoti/kg (75 enot)	2
Lateralna glava mišice Gastrocnemius	1 enota/kg (37,5 enot)	2 enoti/kg (75 enot)	2
Soleus	1 enota/kg (37,5 enot)	2 enoti/kg (75 enot)	2
Tibialis Posterior	1 enota/kg (37,5 enot)	2 enoti/kg (75 enot)	2

* ni presegel skupnega odmerka 150 enot

** ni presegel skupnega odmerka 300 enot

Največji skupni odmerek:

Skupni odmerek zdravila BOTOX, ki ga dajemo na cikel zdravljenja v spodnje okončine, ne sme presegati 8 enot/kg telesne mase ali 300 enot, kar koli je manj. Če lečeči zdravnik meni, da je to primerno, je treba razmisliti o ponovnem injiciranju, ko se klinični učinek prejšnjega injiciranja zmanjša, vendar ne prej kot 12 tednov po predhodnem injiciranju. Pri zdravljenju obeh spodnjih okončin skupni odmerek v 12-tedenskem intervalu ne sme presegati 10 enot/kg telesne mase ali 340 enot.

Dodatne informacije:

Zdravljenje z zdravilom BOTOX ni namenjeno nadomestitvi običajnih režimov rehabilitacije. Klinično izboljšanje je običajno opazno v prvih dveh tednih po injiciranju. Zdravljenje je treba ponoviti, ko se klinični učinek predhodnega injiciranja zmanjša, vendar ne pogosteje kot vsake tri mesece.

Fokalna spastičnost zgornjega uda, povezana z možgansko kapjo, pri odraslih

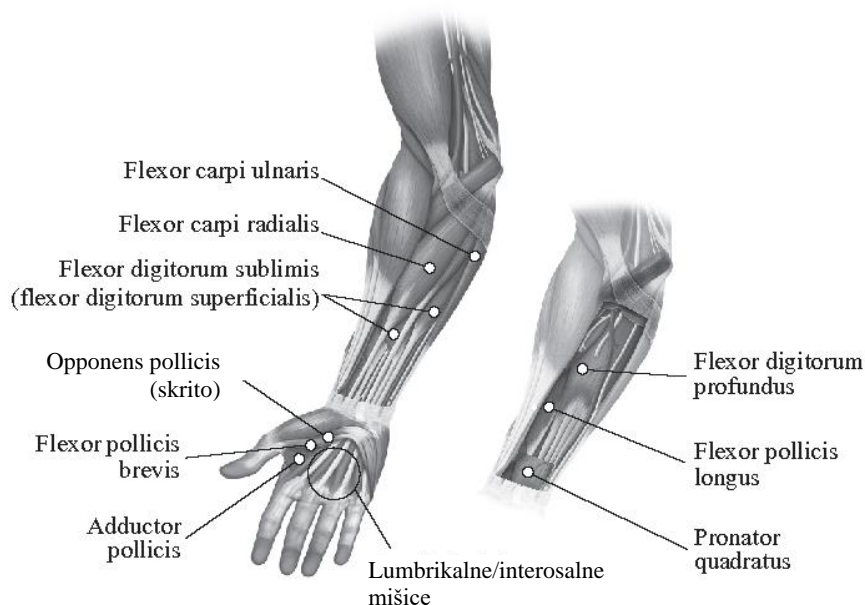
Priporočena igla:

Sterilna igla velikosti 25, 27 ali 30. Dolžino igle določite glede na lokacijo in globino mišice.

Navodila za apliciranje:

Morda bo koristna lokalizacija prizadetih mišic z elektromiografskim vodenjem ali stimulacijo živcev oz. ultrazvočnimi tehnikami. Če uporabite več mest injiciranja, ima zdravilo BOTOX lahko enakomernejši stik z oživčenimi deli mišice, kar je še posebej koristno pri velikih mišicah.

Naslednji diagram prikazuje mesta injiciranja za zdravljenje spastičnosti zgornjega uda pri odraslih:



Priporočeni odmerek:

Priporočeni odmerek za zdravljenje spastičnosti zgornjega uda pri odraslih je do 240 enot, razdeljenih med prizadete mišice, kot je navedeno v naslednji tabeli. Največji odmerek pri enem zdravljenju je 240 enot.

Natančen odmerek in število mest injiciranja je treba prilagoditi posamezniku na podlagi velikosti, števila in lokacije zadevnih mišic, stopnje spastičnosti, prisotnosti lokalne oslabeledosti mišic ter odziva bolnika na predhodno zdravljenje.

Mišica	Priporočeni odmerek; število mest
Podlaket Pronator quadratus	10–50 enot; 1 mesto
Zapestje Flexor carpi radialis Flexor carpi ulnaris	15–60 enot; 1–2 mesti 10–50 enot; 1–2 mesti
Prsti/roka Flexor digitorum profundus Flexor digitorum sublimis/superficialis Lumbrikalne mišice* Interosalne mišice*	15–50 enot; 1–2 mesti 15–50 enot; 1–2 mesti 5–10 enot; 1 mesto 5–10 enot; 1 mesto
Palec Adductor pollicis Flexor pollicis longus Flexor pollicis brevis Opponens pollicis	20 enot; 1–2 mesti 20 enot; 1–2 mesti 5–25 enot; 1 mesto 5–25 enot; 1 mesto

* Pri injiciranju v lumbrikalne in/ali interosalne mišice je priporočeni največji odmerek 50 enot na roko.

Dodatne informacije:

V nadzorovanih kliničnih študijah se je bolnike spremljalo 12 tednov po posameznem zdravljenju. Do izboljšanja mišičnega tonusa je prišlo v dveh tednih, največji učinek pa je bil na splošno opažen v štirih do šestih tednih. V odprti nadaljevalni študiji se je večini bolnikov ponovno

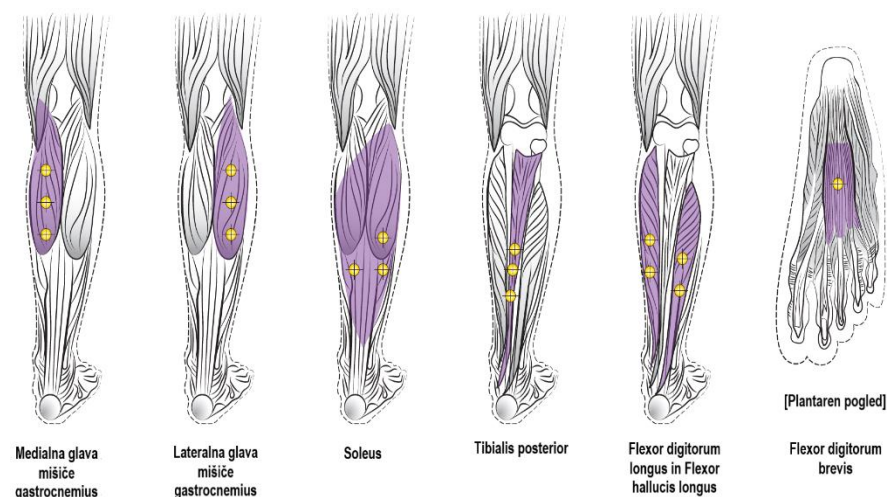
injiciralo zdravilo v intervalu od 12 do 16 tednov, ko se je učinek na mišični tonus zmanjšal. Ti bolniki so prejeli do štiri injekcije z največjim kumulativnim odmerkom 960 enot v 54 tednih. Ko se učinek predhodnega injiciranja zmanjša, se lahko aplicira ponovne odmerke, če lečeči zdravnik presodi, da je to ustrezno, vendar ne prej kot 12 tednov po predhodnem injiciranju. Stopnja in vzorec spastičnosti mišic v času ponovnega injiciranja lahko zahtevata spremembe odmerka zdravila BOTOX ter mišic, v katere se bo zdravilo injiciralo. Uporabiti je treba najmanjši še učinkovit odmerek.

Fokalna spastičnost spodnjega uda, povezana z možgansko kapjo, pri odraslih

Priporočena igla: Sterilna igla velikosti 25, 27 ali 30. Dolžino igle določite glede na lokacijo in globino mišice.

Navodila za apliciranje: Morda bo koristna lokalizacija prizadetih mišic z elektromiografskim vodenjem ali tehnikami stimulacije živcev. Če uporabite več mest injiciranja, ima zdravilo BOTOX lahko enakomernejši stik z oživčenimi deli mišice, kar je še posebej koristno pri velikih mišicah.

Naslednji diagram prikazuje mesta injiciranja za zdravljenje spastičnosti spodnjega uda pri odraslih:



Priporočeni odmerek: Priporočeni odmerek za zdravljenje spastičnosti spodnjega uda pri odraslih, ki zajema gleženj in stopalo, je 300 do 400 enot, razdeljenih na do 6 mišic kot je navedeno v spodnji tabeli. Priporočeni največji odmerek pri enem zdravljenju je 400 enot.

Odmerjanje zdravila BOTOX na mišico pri zdravljenju spastičnosti spodnjega uda pri odraslih:

Mišica	Priporočeni odmerek Skupni odmerek; število mest
Gastrocnemius	
Medialna glava	75 enot; 3 mesta
Lateralna glava	75 enot; 3 mesta
Soleus	75 enot; 3 mesta
Tibialis posterior	75 enot; 3 mesta
Flexor hallucis longus	50 enot; 2 mesta
Flexor digitorum longus	50 enot; 2 mesta
Flexor digitorum brevis	25 enot; 1 mesto

Dodatne informacije: Ko se klinični učinek predhodnega injiciranja zmanjša, se lahko aplicira ponovne odmerke, če lečeči zdravnik presodi, da je to ustrezno, vendar ne prej kot 12 tednov po predhodnem injiciranju.

Blefarospazem/hemifacialni spazem

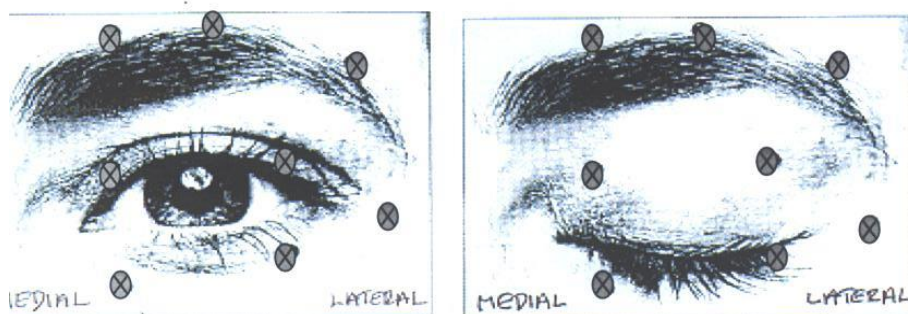
Priporočena igla: Sterilna igla velikosti 27–30/0,40–0,30 mm.

Navodila za apliciranje: Elektromiografsko vodenje ni potrebno.

Priporočeni odmerek: Začetni priporočen odmerek je 1,25–2,5 enote v medialno in lateralno orbikularno očesno mišico zgornje veke in lateralno orbikularno očesno mišico spodnje veke. Zdravilo se lahko injicira tudi v dodatna mesta v območju obrvi, lateralne orbikularne mišice in v območju zgornjega dela obraza, če krči na teh območjih ovirajo vid.

Največji skupni odmerek: Začetni odmerek ne sme preseči 25 enot na oko. Pri zdravljenju blefarospazma skupni odmerek ne sme preseči 100 enot vsakih 12 tednov.

Dodatne informacije: Če se izognete injiciranju v bližini mišice levator palpebrae superioris, lahko zmanjšate možnost za pojav zapletov s ptozo. Če se izognete injiciranju v medialno mišico spodnje veke in s tem zmanjšate difuzijo v spodnjo poševno mišico, lahko zmanjšate možnost za pojav zapletov z diplopijo. Naslednji diagrami prikazujejo možna mesta injiciranja:



Začetni učinek injiciranja je na splošno mogoče opaziti v treh dneh, največji pa je teden do dva po zdravljenju. Učinek vsakega zdravljenja traja približno tri mesece, potem pa je treba po potrebi postopek ponoviti. Če je bil odziv po začetnem zdravljenju nezadosten, bo morda treba pri ponovnih zdravljenjih odmerke povečati do dvakratnega odmerka. Vendar pa se z injiciranjem več kot 5 enot na mesto doseže le malo dodatnih koristi. Običajno tudi zdravljenje, pogosteje kot vsake tri mesece, ne zagotavlja dodatne prednosti.

Bolnike s hemifacialnim spazmom ali boleznimi VII. živca morate zdraviti kot bolnike z enostranskim blefarospazmom, pri čemer lahko po potrebi zdravilo injicirate še v druge prizadete mišice obraza (npr. zygomaticus major, orbicularis oris).

Cervikalna distonija

Priporočena igla: Igla ustrezne velikosti (običajno velikosti 25–30/0,50–0,30 mm).

Navodila za apliciranje: Med kliničnimi preskušnji zdravljenja cervikalne distonije so zdravilo BOTOX običajno injicirali v sternokleidomastoidno mišico, levator scapulae, scalene, splenius capitis, semispinalis, longissimus in/ali trapezne mišice. Ta seznam ni izčrpen, saj je lahko prizadeta katera koli od mišic, ki nadzorujejo položaj glave in zato zahteva zdravljenje.

Pri izbiranju ustreznega odmerka je treba upoštevati dejavnike, kot sta mišična masa in stopnja hipertrofije ali atrofije. Pri cervikalni distoniji se lahko vzorci aktiviranja mišic spontano spremenijo, ne da bi to spremenilo klinično sliko distonije.

V primeru težav pri izoliranju posameznih mišic je treba izvesti injiciranje ob pomoči elektromiografije.

Priporočeni odmerek: Pri prvem zdravljenju ne smete injicirati več kot 200 enot, pri nadaljnjih zdravljenjih pa lahko odmerek prilagodite glede na predhodni odziv.

Med začetnim nadzorovanim kliničnim preskušanjem za ugotavljanje varnosti in učinkovitosti uporabe zdravila pri zdravljenju cervikalne distonije so bili uporabljeni odmerki pripravljenega zdravila BOTOX od 140 do 280 enot. Pri zadnjih študijah so bili uporabljeni odmerki od 95 do 360 enot (pri čemer je bil približen povprečni odmerek 240 enot). Tako kot pri vsakem zdravljenju z zdravili morate tudi tukaj pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s tem zdravilom, začeti z najnižjim učinkovitim odmerkom. Na posamezno mesto lahko injicirate največ 50 enot. V sternomastoidno mišico lahko injicirate največ 100 enot. Zaradi zmanjševanja pojava disfagije v sternomastoidno mišico zdravila ne smete injicirati dvostransko.

Največji skupni odmerek: Na nobenem mestu ne smete preseči skupnega odmerka 300 enot. Optimalno število mest injiciranja je odvisno od velikosti mišice. Intervali zdravljenja, krajši od 10 tednov, niso priporočljivi.

Dodatne informacije: Klinično izboljšanje je običajno opazno v prvih dveh tednih po injiciranju. Največji klinični koristni učinek je običajno opazen približno šest tednov po injiciranju. Trajanje koristnega učinka, o katerem so poročali med kliničnim preskušanjem, je bilo zelo različno (od 2 do 33 tednov), običajno trajanje pa je bilo približno 12 tednov.

Kronična migrena

Priporočena igla: Sterilna igla velikosti 30, 0,5 palca (12,7 mm).

Navodila za apliciranje: Injekcije je treba razdeliti na 7 določenih območij glave/vratu, kot je navedeno v spodnji tabeli. Pri bolnikih z zelo debelimi mišicami vratu bo morda treba na območju vratu uporabiti iglo dolžine 1 palec (25,4 mm). Z izjemo mišice procerus, v katero se injicira na 1 mestu (na sredini), je treba v vse mišice injicirati zdravilo dvostransko, pri čemer je ena polovica števila mest injiciranja na levi, druga polovica pa na desni strani glave in vratu. Če je bolečina na določenih mestih večja, se lahko izvede dodatna injiciranja na eno ali obe strani v največ 3 določene skupine mišic (occipitalis, temporalis in trapezius), in sicer do največjega odmerka na mišico, kot je navedeno v spodnji tabeli.

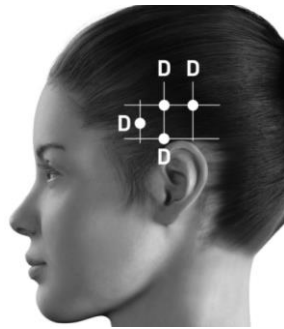
Naslednji diagrami prikazujejo mesta injiciranja:



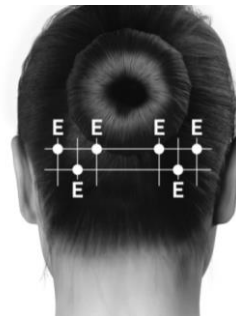
A. Nagubalka obrvi:
5 enot na vsako stran

B. Procerus: 5 enot
(eno mesto)

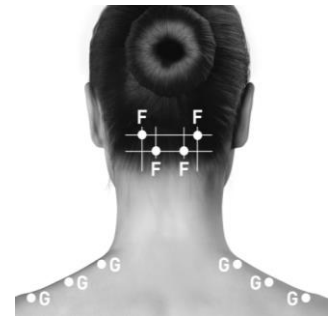
C. Frontalis: 10 enot
na vsako stran



D. Temporalis: 20 enot na vsako stran



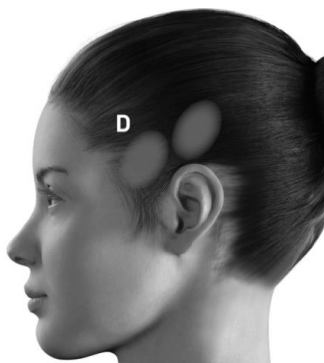
E. Occipitalis: 15 enot na vsako stran



F. Cervical paraspinal:

G. Trapezius: 15 enot na vsako stran

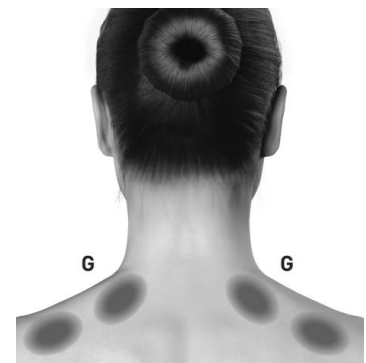
Naslednji diagrami prikazujejo priporočene skupine mišic, v katere je mogoče po potrebi dodatno injicirati zdravilo:



D. Temporalis:
5 enot/mesto
(≤ 2 dodatni mesti)



E. Occipitalis:
5 enot/mesto
(≤ 2 dodatni mesti)



G. Trapezius:
5 enot/mesto
(≤ 4 dodatna mesta)

Priporočeni odmerek:

Od 155 do 195 enot injiciranih intramuskularno kot 0,1 ml (5 enot) injekcije v 31 do 39 mest.

Odmerjanje zdravila BOTOX na mišico pri zdravljenju kronične migrene:

Območje glave/vratu	Priporočeni odmerek Skupni odmerek (število mest*)
Nagubalka obrvi**	10 enot (2 mesti)
Procerus	5 enot (1 mesto)
Frontalis**	20 enot (4 mesta)
Temporalis**	Od 40 enot (8 mest) do 50 enot (do 10 mest)

Occipitalis**	Od 30 enot (6 mest) do 40 enot (do 8 mest)
Skupina cervikalnih paraspinalnih mišic**	20 enot (4 mesta)
Trapezius**	Od 30 enot (6 mest) do 50 enot (do 10 mest)
Razpon skupnega odmerka:	Od 155 do 195 enot Od 31 do 39 mest

*1 IM mesto injiciranja = 0,1 ml = 5 enot zdravila BOTOX

**Dvostransko porazdeljen odmerek

Dodatne informacije: Priporočeni razpored zdravljenja je vsakih 12 tednov.

BOLEZNI SEČNEGA MEHURJA:

Bolniki v času zdravljenja ne smejo imeti okužbe sečil.

1–3 dni pred zdravljenjem, na dan zdravljenja in 1–3 dni po zdravljenju naj bolnik prejema preventivno antibiotike.

Priporoča se, da bolniki najmanj 3 dni pred postopkom injiciranja prekinejo zdravljenje z antitrombotiki. Bolnike, ki jemljejo antikoagulantna zdravila, je treba ustrezno zdraviti, da se zmanjša tveganje za krvavitve.

Pri zdravljenju urinske inkontinence morajo zdravilo BOTOX aplicirati zdravniki, ki imajo izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem bolezni sečnega mehurja (npr. urologi in uroginekologi).

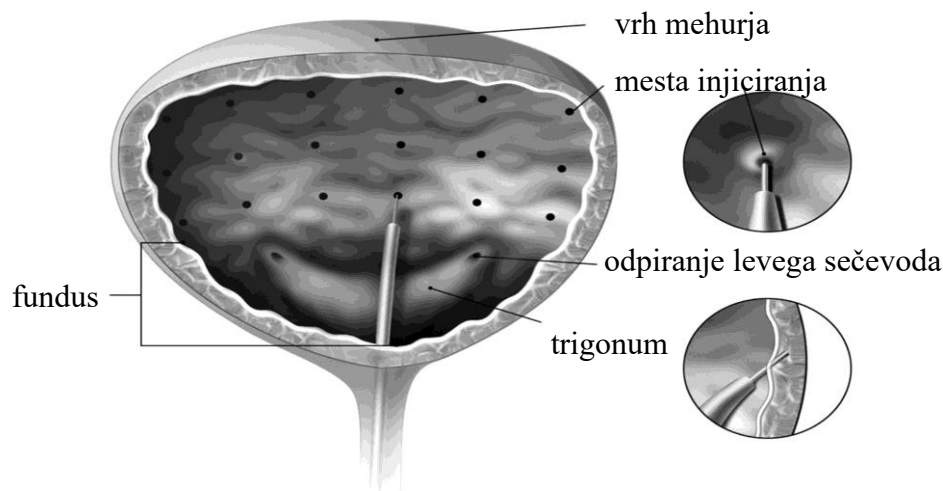
Prekomerno aktiven sečni mehur

Priporočena igla: Uporabite lahko upogljiv ali togi citoskop. Pred začetkom injiciranja injekcijsko iglo napolnite (pripravite) s približno 1 ml pripravljenega zdravila BOTOX (odvisno od dolžine igle), da odstranite morebiten zrak.

Navodila za apliciranje: Pred injiciranjem lahko uporabite vkapavanje razredčenega lokalnega anestetika v mehur, s sedacijo ali brez nje, odvisno od tega, kakšna je lokalna praksa. Če uporabite vkapavanje lokalnega anestetika, morate pred naslednjimi koraki postopka, mehur izprazniti in sprati s sterilno fiziološko raztopino.

Pripravljeno zdravilo BOTOX (100 enot/10 ml) injicirajte v mišico detruzor prek upogljivega ali togega citoskopa, pri čemer se izogibajte trigonuma in fundusa. Mehur napolnite z zadostno količino fiziološke raztopine, da zagotovite ustrezno vizualizacijo injekcij, vendar pazite, da ni preveč napihnen.

Iglo vstavite približno 2 mm v detruzor in zdravilo injicirajte v 20 mest, razmaknjenih približno 1 cm, v vsako po 0,5 ml (skupaj 10 ml) (glejte spodnjo sliko). Nazadnje injicirajte približno 1 ml sterilne fiziološke raztopine, s čimer zagotovite, da se aplicira celotni odmerek. Po injiciranju fiziološke raztopine, ki ste jo uporabljali za vizualizacijo stene sečnega mehurja, ne odstranite z dreniranjem, da boste lahko pred odhodom bolnikov s klinike preverili, ali lahko izpraznijo mehur. Bolnika opazujte najmanj 30 minut po injiciranju in vse dokler ne gre spontano na vodo.



Priporočeni odmerek: Priporočeni odmerek je 100 enot zdravila BOTOX kot 0,5 ml (5 enot) injekcije na 20 mestih v detruzor.

Dodatne informacije: Do kliničnega izboljšanja običajno pride v 2 tednih. Ko se klinični učinek predhodnega injiciranja zmanjša (povprečno trajanje v 3. fazi kliničnih študij je bilo 166 dni [~24 tednov] na podlagi zahteve bolnika za ponovno zdravljenje), vendar ne prej kot 3 mesece od predhodnega injiciranja v sečni mehur, lahko zdravilo bolnikom znova injicirate.

Urinska inkontinenca zaradi nevrogeno prekomerno aktivnega detruzorja

Priporočena igla: Uporabite lahko upogljiv ali togi citoskop. Pred začetkom injiciranja injekcijsko iglo napolnite (pripravite) s približno 1 ml (odvisno od dolžine igle), da odstranite morebiten zrak.

Navodila za apliciranje: Pred injiciranjem lahko uporabite vkapavanje razredčenega lokalnega anestetika v mehur (s sedacijo ali brez nje) ali splošno anestezijo, odvisno od tega, kakšna je lokalna praksa. Če uporabite vkapavanje lokalnega anestetika, morate pred naslednjimi koraki postopka mehur izprazniti in sprati s sterilno fiziološko raztopino.

Pripravljeno zdravilo BOTOX (200 enot/30 ml) injicirajte v mišico detruzor prek upogljivega ali togega citoskopa, pri čemer se izogibajte trigonuma in fundusa. Mehur napolnite z zadostno količino fiziološke raztopine, da zagotovite ustrezno vizualizacijo injekcij, vendar pazite, da ni preveč napihnjen.

Iglo vstavite približno 2 mm v detruzor in zdravilo injicirajte v 30 mest, razmaknjenih približno 1 cm, v vsako po 1 ml (skupaj 30 ml) (glejte zgornjo sliko). Nazadnje injicirajte približno 1 ml sterilne fiziološke raztopine, s čimer zagotovite, da se aplicira celotni odmerek. Po injiciranju morate fiziološko raztopino, ki ste jo uporabili za vizualizacijo stene sečnega mehurja, odstraniti z dreniranjem. Bolnika morate opazovati še najmanj 30 minut po injiciranju.

Priporočeni odmerek: Priporočeni odmerek je 200 enot zdravila BOTOX kot 1 ml (~6,7 enot) injekcije na 30 mestih v detruzor.

Dodatne informacije: Do kliničnega izboljšanja na splošno pride v 2 tednih. Ko se klinični učinek predhodnega injiciranja zmanjša (povprečno trajanje v 3. fazi

kliničnih študij je bilo 256–295 dni (~36-42 tednov) za zdravilo BOTOX z 200 enotami), na podlagi zahteve bolnikov za ponovno zdravljenje, vendar ne prej kot 3 mesece od predhodnega injiciranja v sečni mehur, lahko zdravilo bolnikom znova injicirate.

BOLEZNI KOŽE IN KOŽNIH PRIVESKOV:

Primarna hiperhidroza pazduhe

Priporočena igla:	Sterilna igla velikosti 30.
Navodila za apliciranje:	Območje hiperhidroze lahko definirate z uporabo standardnih tehnik obarvanosti, npr. z Minorjevim škrob-jodnim testom.
Priporočeni odmerek:	50 enot zdravila BOTOX se injicira intradermalno, enakomerno porazdeljeno na več mest znotraj hiperhidroznega območja posamezne pazduhe, razmaknjenih približno 1–2 cm.
Največji skupni odmerek:	Uporaba odmerkov, večjih od 50 enot na pazduho, ni priporočljiva. Injiciranja ne smete ponoviti pogosteje kot vsakih 16 tednov (glejte poglavje 5.1).
Dodatne informacije:	Klinično izboljšanje je običajno opazno v prvem tednu po injiciranju. Ko se zmanjša klinični učinek predhodnega injiciranja, se lahko aplicira ponovni odmerek zdravila BOTOX, če tako presodi lečeči zdravnik.

VSE INDIKACIJE:

Če prvo zdravljenje ni uspešno, tj. da v enem mesecu po injiciranju ni večjega kliničnega izboljšanja glede na prvotno stanje, je treba izvesti:

- klinično preverjanje delovanja toksina v injiciranih mišicah, ki lahko zajema elektromiografsko preiskavo pri specialistu;
- analizo vzrokov za neučinkovanje, npr. neustrezna izbira mišic za injiciranje, nezadosten odmerek, slaba tehnika injiciranja, videz fiksne kontrakture, prešibke antagonistične mišice, nastanek protiteles, ki nevtralizirajo toksin;
- ponovno oceno primernosti zdravljenja z botulinskim toksinom tipa A.
- Če se po prvem zdravljenju ne pojavi noben neželeni učinek, izvedite drugo zdravljenje, kot sledi: i) prilagodite odmerek, pri čemer upoštevajte analizo neučinkovanja predhodnega zdravljenja; ii) uporabite EMG; in iii) med dvema zaporednima zdravljenjema imejte tri mesečni interval.

Če ponovno zdravljenje ni učinkovito ali je njegov učinek zmanjšan, je treba uporabiti alternativne metode zdravljenja.

Pri zdravljenju odraslih bolnikov, tudi pri zdravljenju večih indikacij, najvišji kumulativni odmerek ne sme presegati 400 enot, v 12-tedenskem intervalu.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo BOTOX je kontraindicirano pri:

- posameznikov z znano preobčutljivostjo na botulinski toksin tipa A ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- prisotnosti okužbe na enem ali več predlaganih mestih injiciranja.

Zdravilo BOTOX pri zdravljenju bolezni sečnega mehurja je kontraindicirano tudi pri:

- bolnikov, ki imajo v času zdravljenja okužbo sečil;
- bolnikov z akutno retencijo urina v času zdravljenja, ki ne izvajajo rutinsko kateterizacije;
- bolnikov, ki niso pripravljeni ali ne morejo po zdravljenju začeti izvajati kateterizacije, če bi bilo to potrebno.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Priporočenih odmerkov in pogostosti apliciranja zdravila BOTOX ne smete preseči, saj bi lahko prišlo do potencialno prevelikega odmerjanja, pretirane oslabelosti mišic, širjenja toksina stran od mesta injiciranja ter nastajanja protiteles, ki nevtralizirajo toksin. Začetni odmerek pri zdravljenju bolnikov, ki še niso bili zdravljeni s tem zdravilom, mora biti skladen z najnižjim priporočenim odmerkom za posamezno indikacijo.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Zdravniki, ki predpisujejo zdravljenje, in bolniki se morajo zavedati, da se lahko neželeni učinki pojavijo tudi, če je bolnik predhodna injiciranja dobro prenesel, zato je pri vsakem injiciranju potrebna previdnost.

Poročali so o neželenih učinkih, povezanih s širjenjem toksina na mesta, oddaljena od mesta injiciranja (glejte poglavje 4.8), ki so včasih povzročili celo smrt, pri čemer so bili nekateri primeri povezani z disfagijo, pljučnico in/ali hudo slabotnostjo. Simptomi se ujemajo z mehanizmom delovanja botulinskega toksina in se je o njih poročalo v nekaj urah do več tednih po injiciranju. Tveganje za simptome je verjetno največje pri bolnikih, ki imajo osnovna stanja in bolezni, zaradi katerih so bolj podvrženi tem simptomom, vključno z otroki ter odraslimi, ki se zdravijo za spastičnost in to z visokimi odmerki.

Pri bolnikih, ki se zdravijo s terapevtskimi odmerki, se lahko pojavi tudi pretirana oslabelost mišic.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom BOTOX je treba razmisliti o prednostih in slabostih zdravljenja za posameznega bolnika.

Tudi po injiciranju v druga mesta, zunaj cervikalnih mišic, so poročali o disfagiji (glejte poglavje 4.4. »cervikalna distonija«).

Pri bolnikih s subkliničnimi ali kliničnimi dokazi za okvarjene nevro-muskularne prenose, npr. miastenijo gravis ali Lambert-Eatonovim sindromom, pri bolnikih z boleznimi periferne motorične nevropatije (npr. z amiotrofično lateralno sklerozo ali motorično nevropatijo) in pri bolnikih z osnovnimi nevrološkimi motnjami smete zdravilo BOTOX uporabiti samo zelo previdno in ob strogem nadzoru bolnikov. Taki bolniki so lahko bolj občutljivi na snovi kot je zdravilo BOTOX, tudi v terapevtskih odmerkih, zaradi česar lahko pride do prekomerne oslabelosti mišic in povečanega tveganja za klinično pomembne sistemske učinke, vključno s hudo disfagijo in težavami z dihanjem. Zdravilo, ki vsebuje botulinski toksin, pri teh bolnikih uporabljajte pod nadzorom specialista in samo, če ocenite, da koristi zdravljenja odtehtajo tveganje. Bolnike, pri katerih sta se v preteklosti že pojavili disfagija in aspiracija, zdravite zelo previdno.

Bolnike ali negovalce morate opozoriti, naj v primeru težav s požiranjem, govorom ali dihanjem, takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Tako kot pri vsakem zdravljenju, ki lahko pretežno sedečim bolnikom omogoči obnovitev aktivnosti, je treba take bolnike opozoriti, da se aktivnosti lotijo postopoma.

Pred apliciranjem zdravila BOTOX se morate seznaniti z ustrežno anatomijo in morebitnimi spremembami v anatomiji zaradi predhodnih kirurških posegov ter se izogniti injiciranju v ranljive anatomske strukture.

Po apliciranju zdravila BOTOX v bližini prsnega koša so poročali o pnevmotoraksu, povezanim s postopkom injiciranja. Pri injiciranju v bližini pljuč, zlasti pljučnih kril ali drugih ranljivih anatomskih struktur, morate biti zelo previdni.

Pri bolnikih, ki so prejeli injekcije zdravila BOTOX »off label« (za druge namene oziroma izven odobrenih indikacij) – neposredno v žleze slinavke, območje jezika in žrela, požiralnik in trebuh, so poročali o hudih neželenih učinkih, vključno s smrtnimi izidi. Pri nekaterih bolnikih je bila že predhodno prisotna disfagija ali huda izčrpanost.

O hudih in/ali takojšnjih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaksijo, serumsko boleznijo, urtikarijo, edemom mehkega tkiva in dispnejo, so poročali le redko. Nekatere od teh reakcij, o katerih so poročali, so se pojavile po samostojni uporabi zdravila BOTOX ali po uporabi skupaj z drugimi zdravili, ki jih je mogoče povezati s podobnimi reakcijami. Če pride do takšne reakcije, je treba nadaljnje injiciranje zdravila BOTOX opustiti in takoj začeti ustrezno zdravljenje, na primer z adrenalinom. Poročali so o enem primeru anafilaksije, pri kateri je bolnik umrl, potem ko so mu injicirali zdravilo BOTOX, neustrezno razredčeno s 5 ml 1 % lidokaina.

Kot pri vsakem injiciranju lahko tudi tukaj pride do poškodb, povezanih s samim postopkom. Pri injiciranju lahko pride do lokalne okužbe, bolečine, vnetja, parestezije, hipoestezije, občutljivosti, otekanja, eritema in/ali krvavitve/podplutb. Bolečina in/ali strah zaradi igle lahko povzroči vazovagalne odzive, npr. sinkopo, hipotenzijo itd.

Če zdravilo BOTOX uporabite v prisotnosti vnetja na enem ali več predlaganih mestih injiciranja ali kadar je prisotna prekomerna oslabeledost ali atrofija v ciljni mišici, bodite previdni. Previdni bodite tudi, če zdravilo BOTOX uporabite za zdravljenje bolnikov z boleznimi periferne motorične nevropatije (npr. z amiotrofično lateralno sklerozo ali motorično nevropatijo).

Po apliciranju zdravila BOTOX so poročali tudi o neželenih učinkih, povezanih s srčnožilnim sistemom, vključno z aritmijo in miokardnim infarktom, od katerih so bili nekateri s smrtnim izidom. Pri nekaterih od teh bolnikov so bili prisotni dejavniki tveganja, vključno s srčnožilno boleznijo.

Poročali so o novih ali ponovljenih epileptičnih napadih, običajno pri odraslih in pediatričnih bolnikih, ki so bili že predhodno nagnjeni k tem pojavom. Natančna povezava med temi dogodki in injiciranjem botulinskega toksina ni bila ugotovljena. Primeri med otroci, o katerih se je poročalo, so bili večinoma pri bolnikih s cerebralno paralizo, zdravljenih zaradi spastičnosti.

Če telo proizvaja protitelesa, ki nevtralizirajo botulinski toksin tipa A, lahko to zmanjša učinkovitost zdravljenja z zdravilom BOTOX, tako da inaktivira biološko aktivnost toksina. Rezultati nekaterih študij kažejo, da lahko injiciranje zdravila BOTOX v krajših intervalih ali večjih odmerkih poveča verjetnost za nastajanje protiteles. Kadar je ustrezno, lahko verjetnost za nastajanje protiteles zmanjšate tako, da injicirate najmanjši še učinkovit odmerek v najdaljših klinično indiciranih intervalih med posameznimi injiciranjmi.

Klinična nihanja med ponovljeno uporabo zdravila BOTOX (kot pri vseh botulinskih toksinih) so lahko posledica različnih postopkov priprave vial, intervalov injiciranja, mišic, v katere se injicira zdravilo, in nekoliko različnih vrednosti učinkovitosti glede na uporabljeno metodo biološkega testiranja.

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Uporaba pri otrocih

Varnost in učinkovitost zdravila BOTOX pri indikacijah, ki niso opisane za pediatrično populacijo v poglavju 4.1, nista bili dokazani. Po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom so zelo redko poročali o možnem širjenju toksina stran od mesta injiciranja pri pediatričnih bolnikih s spremljajočimi boleznimi, predvsem cerebralno paralizo. Na splošno je v teh primerih uporabljen odmerek večji od priporočenega (glejte poglavje 4.8).

V nekaj redkih primerih so poročali o smrti (včasih povezani z aspiracijsko pljučnico) pri otrocih s hudo cerebralno paralizo po zdravljenju z botulinskim toksinom, vključno po uporabi »off label« (za druge namene oziroma izven odobrenih indikacij) (npr. v območju vratu). Pri zdravljenju pediatričnih bolnikov s hudo nevrološko izčrpanostjo, disfagijo ali nedavno prebolelo aspiracijsko pljučnico ali boleznijo pljuč bodite zelo previdni. Zdravljenje bolnikov slabega osnovnega zdravja se sme izvesti samo, če se oceni, da potencialne prednosti za posameznega bolnika odtehtajo tveganja.

NEVROLOŠKE BOLEZNI:

Fokalna spastičnost gležnja in stopala, povezana s pediatrično cerebralno paralizo in fokalna spastičnost gležnja, stopala, zapestja in roke pri odraslih bolnikih po možganski kapi

Zdravilo BOTOX je namenjeno za zdravljenje fokalne spastičnosti, ki je bilo raziskano samo v povezavi z običajnimi standardnimi režimi nege in ni namenjeno kot zamenjava za te načine zdravljenja. Zdravilo BOTOX verjetno ne bo učinkovito izboljšalo gibljivosti sklepa, ki je prizadet zaradi fiksne kontrakture.

Zdravila BOTOX ne smete uporabiti pri zdravljenju fokalne spastičnosti zgornjega uda (roke in zapestja) in spodnjega uda (gležnja in stopala) pri odraslih bolnikih po možganski kapi, če ni mogoče pričakovati, da bo zmanjšanje tonusa mišice zagotovilo izboljšanje funkcije (npr. izboljšanje hoje) ali simptomov (npr. zmanjšanje bolečine) oz. da bo zdravilo v pomoč pri negi bolnika. Pri spastičnosti spodnjega uda je lahko izboljšanje aktivne funkcije omejeno, če zdravljenje z zdravilom BOTOX začnete več kot 2 leti po možganski kapi ali pri bolnikih z manj izrazito spastičnostjo gležnja (modificirana Ashworthova lestvica (MAS) < 3).

Pri zdravljenju odraslih bolnikov s spastičnostjo po možganski kapi, pri katerih je povečano tveganje za padec, postopajte previdno.

- Pri uporabi zdravila BOTOX za zdravljenje fokalne spastičnosti zgornjega uda (zapestja in roke) in spodnjega uda (gležnja in stopala) pri starejših bolnikih po možganski kapi s hudo spremljevalno boleznijo postopajte previdno in zdravljenje začnite samo, če ocenite, da korist zdravljenja odtehta potencialno tveganje.
- Zdravilo BOTOX se sme uporabiti za zdravljenje spastičnosti zgornjega in/ali spodnjega uda po možganski kapi samo, če stanje ocenijo zdravstveni delavci, ki imajo izkušnje z vodenjem rehabilitacije bolnikov po možganski kapi.

Po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom so poročali o smrti po zdravljenju z botulinskim toksinom (včasih povezani z aspiracijsko pljučnico) in možnim širjenjem toksina stran od mesta injiciranja pri otrocih s spremljevalnimi boleznimi, predvsem s cerebralno paralizo. Glejte opozorila v poglavju 4.4 »Uporaba pri otrocih«.

Blefarospazem

Zmanjšano mežikanje po injiciranju botulinskega toksina v orbikularno mišico lahko privede do izpostavitve roženice, trajnih poškodb epitelija in razjed na roženici, še posebej pri bolnikih z boleznimi VII. živca. Na predhodno operiranih očesih je treba natančno testirati občutljivost roženice, se izogibati injiciranju v območje spodnje veke, da se prepreči ektropij in intenzivno zdraviti morebitne poškodbe epitelija. Pri tem se lahko uporabi zaščitne kapljice, mazilo, terapevtske mehke kontaktne leče ali zaprtje očesa s prevezo ali drugimi sredstvi.

V mehkih tkivih očesne veke zlahka pride do ekhimoze. To lahko zmanjšate tako, da takoj po injiciranju nežno pritisnete na mesto injiciranja.

Zaradi antiholinergičnega delovanja botulinskega toksina bodite previdni pri zdravljenju bolnikov, pri katerih obstaja tveganje za pojav glavkoma z zaprtim zakotjem, vključno z bolniki z anatomsko ozkimi koti.

Cervikalna distonija

Bolnike s cervikalno distonijo morate seznaniti z možnostjo pojava disfagije, ki je lahko v zelo blagi ali tudi hudi obliki. Disfagija lahko traja dva do tri tedne po injiciranju, poročali pa so tudi že o primerih, ko je trajala do pet mesecev po injiciranju. Posledica disfagije je potencialna nevarnost aspiracije, dispneje in občasno potreba po hranjenju po cevki. V redkih primerih so poročali, da je disfagiji sledila aspiracijska pljučnica in smrt.

Če odmerek, injiciran v sternokleidomastoidno mišico, omejite na manj kot 100 enot, lahko s tem zmanjšate tveganje za pojav disfagije. V skladu s poročili je pri bolnikih z manjšo maso vratnih mišic ali

bolnikih, ki prejmejo dvostranske injekcije v sternokleidomastoidno mišico, tveganje za pojav disfagije večje.

Disfagijo pripisujejo širjenju toksina v mišice požiralnika. Injekcije v mišico levator scapulae povezujejo s povečanim tveganjem za okužbe zgornjih dihal in disfagijo.

Disfagija lahko prispeva k zmanjšanemu uživanju hrane in vode ter posledično k izgubi telesne teže in dehidraciji. Pri bolnikih s subklinično disfagijo je lahko tveganje za hujšo disfagijo po injiciranju zdravila BOTOX povečano.

Kronična migrena

Varnost in učinkovitost pri profilaksi glavobolov pri bolnikih z epizodno migreno (glavoboli < 15 dni na mesec) ali kroničnimi glavoboli tenzijskega tipa še nista bili dokazani. Varnosti in učinkovitosti zdravila BOTOX pri bolnikih, ki imajo glavobol zaradi prekomerne uporabe zdravil (sekundarni glavobol) niso preučevali.

BOLEZNI SEČNEGA MEHURJA:

Pri izvajanju cistoskopije je potrebna ustrezna previdnost.

Pri bolnikih, ki ne izvajajo kateterizacije, je treba v 2 tednih po zdravljenju in periodično do 12 tednov, kot je zdravstveno ustrezno, preverjati prostornino urina, ki ostaja v sečnem mehurju po praznjenju. Bolnikom je treba naročiti, naj se v primeru težav s praznjenjem sečnega mehurja obrnejo na zdravnika, saj bo morda potrebna kateterizacija.

Prekomerno aktiven sečni mehur

Moških s prekomerno aktivnim sečnim mehurjem in znaki ali simptomi obstrukcije sečil ne smete zdraviti z zdravilom BOTOX.

Urinska inkontinenca zaradi nevrogeno prekomerno aktivnega detruzorja

Pride lahko do avtonomne disrefleksije, povezane s postopkom. Morda bo potrebna takojšnja zdravniška pomoč.

BOLEZNI KOŽE IN KOŽNIH PRIVESKOV:

Primarna hiperhidroza pazduhe

Preveriti je treba anamnezo in izvesti telesni pregled, po potrebi skupaj z določenimi dodatnimi preiskavami, da se izključi potencialne vzroke sekundarne hiperhidroze (npr. hipertiroidizem, feokromocitom). S tem se boste izognili simptomatskemu zdravljenju hiperhidroze brez diagnosticiranja in/ali zdravljenja osnovne bolezni.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Teoretično je mogoče učinek botulinskega toksina povečati z aminoglikozidnimi antibiotiki oz. spektinomycinom ali z drugimi zdravili, ki vplivajo na nevromuskularne prenose (npr. s sredstvi za nevromuskularno blokiranje).

Učinek apliciranja različnih serotipov botulinskih nevrotoksinov istočasno ali v nekaj mesecih eden za drugim ni znan. Apliciranje drugega botulinskega toksina v času, ko so še prisotni učinki predhodno apliciranega botulinskega toksina, lahko poslabša prekomerno nevromuskularno oslabelost.

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. O primerih interakcij kliničnega pomena niso poročali.

Pediatrična populacija

Študij medsebojnega delovanja pri otrocih niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi botulinskega toksina tipa A pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravila BOTOX ne uporabljajte med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, razen če je to nujno potrebno.

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo BOTOX izloča v materino mleko. Uporaba zdravila BOTOX med dojenjem ni priporočljiva.

Plodnost

O učinkih uporabe botulinskega toksina tipa A na plodnost pri ženskah v rodni dobi ni zadostnih podatkov. Študije na samcih in samicah podgan so pokazale zmanjšanje plodnosti (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanje strojev niso izvedli. Vendar lahko zdravilo BOTOX povzroči astenijo, oslabeledost mišic, vrtoglavico in motnje vida, kar bi lahko vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Splošno

V nadzorovanih kliničnih študijah so raziskovalci poročali o neželenih učinkih, za katere so menili, da so povezani z zdravilom BOTOX, pri 35 % bolnikov z blefarospazmom, 28 % bolnikov s cervikalno distonijo, 8 % pediatričnih bolnikov s spastičnostjo, 11 % bolnikov s primarno hiperhidrozo pazduhe, 16 % bolnikov s fokalno spastičnostjo zgornjega uda, povezano z možgansko kapjo, in 15 % bolnikov s fokalno spastičnostjo spodnjega uda, povezano z možgansko kapjo. Pri kliničnem preskušanju zdravljenja prekomerno aktivnega sečnega mehurja so se pri prvem zdravljenju neželeni učinki pojavili pri 26 % bolnikov, pri drugem zdravljenju pa pri 22 % bolnikov. Pri kliničnem preskušanju zdravljenja nevrogene prekomerne aktivnosti detruzorja pri odraslih so se pri prvem zdravljenju neželeni učinki pojavili pri 32 % bolnikov, pri drugem zdravljenju pa pri 18 % bolnikov. Pri prvem zdravljenju pediatrične nevrogene prekomerne aktivnosti detruzorja so se neželeni učinki pojavili pri 6,2 % bolnikov. Pri kliničnem preskušanju zdravljenja kronične migrene so se pri prvem zdravljenju neželeni učinki pojavili pri 26 % bolnikov, pri drugem zdravljenju pa pri 11 % bolnikov.

Na splošno se neželeni učinki pojavijo v prvih nekaj dneh po injiciranju; večinoma so prehodni, lahko pa se zgodi tudi, da trajajo več mesecev, v redkih primerih celo dalj časa.

Lokalna oslabeledost mišic je posledica pričakovanega farmakološkega delovanja botulinskega toksina v mišičnem tkivu. Vendar pa so poročali tudi o oslabeledosti sosednjih mišic in/ali mišic, oddaljenih od mesta injiciranja.

Kot je mogoče pričakovati pri vsakem postopku injiciranja, lahko pride do lokalne bolečine, vnetja, parestezije, hipoestezije, občutljivosti, otekanja/edema, eritema, lokalne okužbe, krvavitve in/ali podplutb. Bolečina in/ali tesnoba zaradi vboda igle lahko povzroči vazovagalne odzive, vključno s prehodno simptomatsko hipotenzijo in sinkopo. Po injiciranju botulinskega toksina so poročali tudi o pojavu zvišane telesne temperature in gripe.

Neželene učinke razvrščamo v naslednje kategorije glede na pogostost pojavljanja:

Zelo pogosti	pojavi se pri več kot 1 od 10 bolnikov
Pogosti	pojavi se pri največ 1 od 10 bolnikov
Občasni	pojavi se pri največ 1 od 100 bolnikov
Redki	pojavi se pri največ 1 od 1.000 bolnikov

Zelo redki	pojavi se pri največ 1 od 10.000 bolnikov
Neznana pogostnost	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

V nadaljevanju so navedeni sezname neželenih učinkov, ki se razlikujejo glede na del telesa, v katerega je bilo injicirano zdravilo BOTOX.

NEVROLOŠKE BOLEZNI:

Fokalna spastičnost spodnjega uda pri pediatričnih bolnikih

Organski sistem	Prednostni izraz	Pogostnost
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	Pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	oslabelost mišic	Občasni
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	zvini vezi, odrgnina kože	Pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	motnja hoje, bolečina na mestu injiciranja	Pogosti

Fokalna spastičnost zgornjega uda, povezana z možgansko kapjo, pri odraslih

Organski sistem	Prednostni izraz	Pogostnost
Bolezni prebavil	navzea	Pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečina v okončini, oslabelost mišic	Pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost, periferni edem	Pogosti

Pri ponovnih odmerkih niso opazili sprememb splošnega varnostnega profila.

Fokalna spastičnost spodnjega uda, povezana z možgansko kapjo, pri odraslih

Organski sistem	Prednostni izraz	Pogostnost
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	Pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija, mišično-skeletna okorelost, mišična šibkost	Pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	periferni edem	Pogosti
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	padec	Pogosti

Pri ponovnih odmerkih niso opazili sprememb splošnega varnostnega profila.

Blefarospazem, hemifacialni spazem in s tem povezane distonije

Organski sistem	Prednostni izraz	Pogostnost
Bolezni živčevja	omotica, pareza obraza, paraliza obraza	Občasni
Očesne bolezni	ptoza očesne veke	Zelo pogosti
	pikčasti keratitis, lagoftalmos, suho oko, fotofobija, draženje očesa, povečano solzenje	Pogosti
	keratitis, ektropij, dvojni vid, entropij, motnje vida, zamegljen vid	Občasni
	edem očesne veke	Redki

	ulcerozni keratitis, poškodba epitelijske roženice, perforacija roženice	Zelo redki
Bolezni kože in podkožja	ekhimoza	Pogosti
	izpuščaj/dermatitis	Občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	draženje, edem obraza	Pogosti
	utrujenost	Občasni

Cervikalna distonija

Organski sistem	Prednostni izraz	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	rinitis, okužba zgornjih dihal	Pogosti
Bolezni živčevja	omotica, hipertoničnost, hipoestezijska, somnolenca, glavobol	Pogosti
Očesne bolezni	dvojni vid, ptoza očesne veke	Občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja, disfonija	Občasni
Bolezni prebavil	disfagija	Zelo pogosti
	izsušena usta, slabost	Pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	oslabelelost mišic	Zelo pogosti
	mišično-skeletna okorelost, bolečina	Pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina	Zelo pogosti
	astenija, bolezen, podobna gripi, nelagodje	Pogosti
	pireksija	Občasni

Kronična migrena

Organski sistem	Prednostni izraz	Pogostnost
Bolezni živčevja	glavobol, migrena vključno s poslabšanjem migrene, pareza obraza	Pogosti
Očesne bolezni	ptoza očesne veke	Pogosti
Bolezni kože in podkožja	pruritus, izpuščaj	Pogosti
	boleča koža	Občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečina v vratu, mialgija, mišično-skeletna bolečina, mišično-skeletna okorelost, mišični krči, zategnjenost mišic, oslabelelost mišic	Pogosti
	bolečina v čeljusti	Občasni
	Mefistov znak (lateralno pridvignjene obrvi)	Neznana pogostnost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina na mestu injiciranja	Pogosti
Bolezni prebavil	disfagija	Občasni

Stopnja prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov v teh preskušanjih v 3. fazi je bila pri zdravlilu BOTOX 3,8 %, pri placebu pa 1,2 %.

BOLEZNI SEČNEGA MEHURJA:

Prekomerno aktiven sečni mehur pri odraslih

Organski sistem	Prednostni izraz	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba sečil	Zelo pogosti
	bakteriurija	Pogosti
Bolezni sečil	disurija	Zelo pogosti
	retencija urina, polakisurija, levkociturija	Pogosti
Preiskave	urin, ki zastaja v sečnem mehurju*	Pogosti

**povečana količina urina, ki ostane v sečnem mehurju po uriniranju (PVR-post-void residual urine volume), ki ne zahteva kateterizacije*

Neželena učinka, povezana s postopkom, ki sta se pogosto pojavila, sta bila disurija in hematurija.

Pri 6,5 % bolnikov je bila po zdravljenju s 100 enotami zdravila BOTOX opravljena čista intermitentna kateterizacija, medtem ko je bila v skupini, ki je prejela placebo, opravljena pri 0,4 % bolnikov.

Od 1242 bolnikov, ki so sodelovali v kliničnih študijah, primerjanih s placebom, je bilo 41,4 % bolnikov (n = 514) starih ≥ 65 let in 14,7 % (n = 182) starih ≥ 75 let. V teh študijah po zdravljenju z zdravilom BOTOX pri bolnikih starih ≥ 65 let niso opazili splošne razlike v varnostnem profilu v primerjavi z bolniki starih < 65 let, z izjemo okužbe sečil, ki se je pogosteje pojavila pri starejših kot pa pri mlajših bolnikih, in sicer tako v skupini, ki je prejela zdravilo BOTOX, kot v skupini, ki je prejela placebo.

Pri ponovnih odmerkih niso opazili sprememb splošnega varnostnega profila.

Prekomerno aktiven sečni mehur pri pediatrični populaciji

Organski sistem	Prednostni izraz	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba sečil	Pogosti
Bolezni sečil	disurija*, bolečina v sečnici*	Pogosti
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, bolečine v spodnjem delu trebuha	Pogosti

** neželeni učinek, povezan s samim postopkom*

V eni dvojno slepi, randomizirani, multicentrični klinični študiji vzporednih skupin, ki se je izvedla pri 55 bolnikih, starih od 12 do 17 let, so bili neželeni učinki na splošno primerljivi z znanim varnostnim profilom pri odraslih bolnikih s prekomerno aktivnim sečnim mehurjem, vendar pa so bolečino v sečnici in trebuhu zabeležili tudi v tej majhni študiji prekomerno aktivnega sečnega mehurja (OAB – overactive bladder) pri pediatričnih bolnikih.

Glejte poglavji 4.2 in 5.1.

Urinska inkontinenca zaradi nevrogeno prekomerno aktivnega detruzorja pri odraslih

Organski sistem	Prednostni izraz	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba sečil ^{a,b} , bakteriurija ^b	Zelo pogosti
Preiskave	urin, ki zastaja v sečnem mehurju ^{**b}	Zelo pogosti
Psihiatrične motnje	nespečnost ^a	Pogosti
Bolezni prebavil	zaprtje ^a	Pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	oslabeledost mišic ^a , mišični krč ^a	Pogosti
Bolezni sečil	retencija urina ^{a,b}	Zelo pogosti
	hematurija ^{*a,b} , disurija ^{*a,b} , divertikel sečnega mehurja ^a	Pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost ^a , težave s hojo ^a	Pogosti
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	avtonomna disrefleksija ^{*a} , padec ^a	Pogosti

** neželeni učinki, povezani s samim postopkom*

*** povečana količina urina, ki ostane v sečnem mehurju po uriniranju (PVR-post-void residual urine volume), ki ne zahteva kateterizacije*

a) neželeni učinki, ki so se pojavili v ključnih kliničnih preskušanjih 2. in 3. faze

b) neželeni učinki, ki so se pojavili v študiji po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom BOTOX 100 enot, pri bolnikih z multiplo sklerozo, pri katerih na začetku niso izvajali kateterizacije

Med kliničnimi preizkušnji so poročali o okužbi sečil pri 49,2 % bolnikov, zdravljenih z 200 enotami zdravila BOTOX in pri 35,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo (pri bolnikih z multiplo sklerozo so o tej okužbi poročali pri 53 % bolnikov, ki so bili zdravljeni z 200 enotami zdravila in 29,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo; pri bolnikih s poškodbo hrbtenjače pa pri 45,4 % bolnikov, ki so bili zdravljeni z 200 enotami zdravila in 41,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo). O retenciji urina so poročali pri 17,2 % bolnikov, zdravljenih z 200 enotami zdravila BOTOX in pri 2,9 % bolnikov, ki so prejeli placebo (pri bolnikih z multiplo sklerozo so o tem neželenem učinku poročali pri 28,8 % bolnikov, ki so bili zdravljeni z 200 enotami zdravila in 4,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo; pri bolnikih s poškodbo hrbtenjače pa pri 5,4 % bolnikov, ki so bili zdravljeni z 200 enotami zdravila in 1,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo).

Pri ponovnem odmerjanju niso opazili nobene spremembe v vrsti neželenih učinkov.

Pri bolnikih z multiplo sklerozo (MS), ki so sodelovali v ključnih študijah, niso opazili nobene razlike v letni stopnji poslabšanja multiple skleroze (tj. število dogodkov poslabšanja MS na bolnika na leto) (BOTOX = 0,23, placebo = 0,20), niti je niso opazili v študiji po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom BOTOX 100 enot pri bolnikih z MS, pri katerih na začetku niso izvajali kateterizacije (BOTOX = 0, placebo = 0,07).

V ključnih študijah, med bolniki, ki pred zdravljenjem niso izvajali kateterizacije zaradi osnovne bolezni, je bilo treba po zdravljenju z 200 enotami zdravila BOTOX kateterizacijo izvesti pri 38,9 % bolnikov, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa je bilo to potrebno pri 17,3 % bolnikov.

V študiji po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom BOTOX 100 enot, pri bolnikih z MS, pri katerih na začetku niso izvajali kateterizacije, je bilo po zdravljenju s 100 enotami zdravila BOTOX treba kateterizacijo izvesti pri 15,2 % bolnikov, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa pri 2,6 % bolnikov (glejte poglavje 5.1.).

Nevrogena prekomerna aktivnost detruzorja pri pediatrični populaciji

Organski sistem	Prednostni izraz	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	bakteriurija	Zelo pogosti
	okužba sečil, levkociturija	Pogosti
Bolezni sečil	hematurija, bolečina v mehurju*	Pogosti

* neželeni učinek, povezan s samim postopkom

Pri ponovnem odmerjanju niso opazili nobene spremembe v vrsti neželenih učinkov.

Glejte poglavji 4.2 in 5.1.

BOLEZNI KOŽE IN KOŽNIH PRIVESKOV:

Primarna hiperhidroza pazduhe

Organski sistem	Prednostni izraz	Pogostnost
Bolezni živčevja	glavobol, parestezija	Pogosti
Žilne bolezni	oblivi vročine	Pogosti
Bolezni prebavil	slabost	Občasni
Bolezni kože in podkožja	hiperhidroza (prekomerno potenje, ki ni pod pazduho), neobičajen vonj kože, pruritus, vozlički pod kožo, alopecija	Pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečina v okončini	Pogosti
	oslabelost mišic, mialgija, artropatija	Občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina na mestu injiciranja	Zelo pogosti
	bolečina, edem na mestu injiciranja, krvavitev na mestu injiciranja, preobčutljivost na mestu injiciranja, draženje na mestu injiciranja, astenija, reakcije na mestu injiciranja	Pogosti

Pri zdravljenju primarne hiperhidroze pazduhe so o prekomernem potenju, ki se ni pojavilo pod pazduho, poročali pri 4,5 % bolnikov v 1 mesecu po injiciranju; pri tem niso opazili nobenega posebnega vzorca glede prizadetih anatomskih mest. Težava je pri približno 30 % bolnikov izginila v štirih mesecih.

Redko so poročali tudi o oslabelosti roke (0,7 %), ki je bila blaga in prehodna ter ni zahtevala zdravljenja, ampak je izginila sama brez posledic. Ta neželeni učinek bi lahko bil povezan z zdravljenjem, s tehniko injiciranja ali z obojim. V primeru oslabelosti mišic, o kateri so sicer poročali redko, lahko pride v poštev nevrološki pregled. Dodatno je pred naslednjim injiciranjem priporočljivo izvesti ponovno oceno tehnike injiciranja, da se zagotovi, da je zdravilo injicirano intradermalno.

V nenadzorovani študiji varnosti uporabe zdravila BOTOX (50 enot na pazduho) pri pediatričnih bolnikih, starih od 12 do 17 let (n = 144), sta bila neželena učinka, ki sta se pojavila pri več kot enem bolniku (vsak pri 2 bolnikih), bolečina na mestu injiciranja in hiperhidroza (prekomerno potenje, ki ni pod pazduho).

Dodatne informacije

Naslednji seznam zajema neželene učinke zdravila ali druge zdravstveno pomembne neželene učinke, o katerih so poročali po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom, ne glede na indikacijo, in so se lahko pojavili dodatno, poleg tistih, ki so navedeni v poglavjih 4.4 (Posebna opozorila in previdnostni ukrepi) in 4.8 (Neželeni učinki).

Organski sistem	Prednostni izraz
Bolezni imunskega sistema	anafilaksija, angioedem, serumska bolezen, urtikarija
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija
Bolezni živčevja	brahialna plexopatija, disfonija, dizartrija, pareza obraza, hipoestezijska, oslabelost mišic, miastenija gravis, periferna nevropatija, parestezijska, radikulopatija, epileptični napadi, sinkopa, paraliza obraza
Očesne bolezni	glavkom z zaprtim zakotjem (za zdravljenje blefarospazma), strabizem, zamegljen vid, motnje vida, suho oko (povezano z injiciranjem zdravila v periokularnem področju), edem očesne veke
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	naglušnost, tinitus, vrtoglavica
Srčne bolezni	aritmija, miokardni infarkt
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	aspiracijska pljučnica (v nekaterih primerih s smrtnim izidom), dispneja, depresija dihanja, odpoved dihanja
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, driska, zaprtje, suha usta, disfagija, slabost, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	alopecija, psoriaziformni dermatitis, multiformni eritem, hiperhidroza, madarozna, pruritus, izpuščaji
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišična atrofija, mialgija, lokalizirano trzanje mišic/nenamerno krčenje mišic
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	denervacijska atrofija, nelagodje, pireksija

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0) 8 2000 500
Faks: +386 (0) 8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje zdravila BOTOX je relativen izraz in je odvisno od odmerka, mesta injiciranja ter lastnosti osnovnega tkiva. Opazili niso nobenega primera sistemske toksičnosti, ki bi bil posledica nenamernega injiciranja zdravila BOTOX. Prekomerni odmerki lahko povzročijo lokalno ali razširjeno, generalizirano in izrazito nevromuskularno paralizo.

Ni poročil o primerih zaužitja zdravila BOTOX.

Znaki in simptomi prekomernega odmerka niso opazni takoj po injiciranju. Če pride do nenamernega injiciranja ali zaužitja, oziroma če se sumi na prekomerni odmerek, je treba spremljati zdravstveno stanje bolnika do več tednov ter opazovati progresivne znake in simptome oslabelosti mišic, ki je lahko lokalna ali oddaljena od mesta injiciranja. Ti simptomi lahko zajemajo: ptozo, diplopijo, disfagijo, dizartrijo, splošno oslabelost ali odpoved dihanja. Pri teh bolnikih je morda treba izvesti dodatne zdravstvene preiskave in takoj začeti ustrezno zdravljenje, ki lahko vključuje hospitalizacijo.

Če so prizadete mišice srednjega dela žrela in požiralnika, lahko pride do aspiracije, ki lahko povzroči razvoj aspiracijske pljučnice. Če so respiratorne mišice paralizirane ali zadosti oslABLJENE, bosta potrebni intubacija in asistirana respiracija, dokler bolnik ne okreva, pri tem pa sta lahko poleg druge splošne podporne nege potrebni tudi traheostomija in dalj časa trajajoča mehanska ventilacija.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi periferno delujoči mišični relaksanti
Oznaka ATC: M03A X01

Mehanizem delovanja

Botulinski toksin tipa A blokira periferno sproščanje acetilholina iz holinergičnih presinaptičnih živčnih končičev s cepljenjem SNAP-25 proteina, ki je bistven za uspešno kopičenje in sproščanje acetilholina iz veziklov na živčnih končičih.

Farmakodinamični učinek

Po injiciranju na začetku poteka hitro vezanje toksina z veliko afiniteto na določene receptorje na površini celic. Temu sledi prenos toksina prek plazemske membrane z endocitozo, ki poteka prek receptorjev. Na koncu se toksin sprosti v citosol. Ta zadnji proces spremlja progresivna inhibicija sproščanja acetilholina; klinični znaki se pokažejo v 2–3 dneh, učinek pa je največji v 5–6 tednih po injiciranju. Klinični podatki kažejo, da zdravilo BOTOX zmanjša bolečine, nevrogensko vnetje in zviša prag bolečine na toplotni dražljaj na koži po modelu senzibilizacije trigeminalnega sistema, ki ga inducira kapsaicin.

Prvotno stanje po intramuskularnem injiciranju običajno nastopi po 12 tednih, ko vzbrstijo živčni končiči in se znova povežejo z motoričnimi ploščicami. Po intradermalnem injiciranju, kjer so bile cilj ekrine žleze znojnice, je po prvem injiciranju pri bolnikih, zdravljenih s 50 enotami na pazduho, učinek trajal povprečno 7,5 meseca, pri 27,5 % bolnikov pa je učinek trajal celo 1 leto ali več. Okrevanja simpatičnih živčnih končičev, ki oživčujejo žleze znojnice, po intradermalnem injiciranju zdravila BOTOX niso preučevali.

Po injiciranju v detruzor zdravilo BOTOX vpliva na eferentne poti aktivnosti detruzorja z zaviranjem sproščanja acetilholina. Dodatno lahko zdravilo BOTOX zavira aferentne nevrotansmitorje in senzorične poti.

Klinična učinkovitost in varnost

NEVROLOŠKE BOLEZNI

Fokalna spastičnost zgornjega uda pri pediatričnih bolnikih

Učinkovitost in varnost zdravila BOTOX za zdravljenje spastičnosti zgornjih okončin pri pediatričnih bolnikih, starih 2 leti in več, so ocenili v randomizirani, multicentrični, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji. Študija je vključevala 234 pediatričnih bolnikov (77 BOTOX 6 enot/kg, 78 BOTOX 3 enote/kg in 79 placebo) s spastičnostjo zgornjih okončin zaradi cerebralne paralize (87 %) ali možganske kapi (13 %) in izhodiščne ocene komolcev ali zapestja MAS najmanj 2. Skupni odmerek 3 enote/kg (največ 100 enot) ali 6 enot/kg (največ 200 enot) ali placebo je bil injiciran intramuskularno in razdeljen med mišice komolca ali zapestja in prstov. Vsi bolniki so prejeli standardizirano delovno terapijo. Za pravilno lokalizacijo mišic za injiciranje je bila potrebna uporaba elektromiografskega vodenja, stimulacije živcev ali ultrazvočnih tehnik. Primarna končna točka je bila povprečje spremembe izhodiščne ocene MAS glavne mišične skupine (komolec ali zapestje) v 4. in 6. tednu, ključna sekundarna končna točka pa je bila povprečje kliničnega globalnega vtisa sprememb s strani zdravnika (CGI, Clinical Global Impression of Overall Change by Physician) v 4. in 6. tednu. Lestvica doseganja ciljev GAS (Goal Attainment Scale) s strani zdravnika za aktivne in pasivne cilje je bila ocenjena kot sekundarna končna točka v 8. in 12. tednu. Bolnike so spremljali 12 tednov.

Bolniki, primerni za vključitev v študijo so lahko začeli z odprto podaljšano študijo, v kateri so prejeli do pet zdravljenj v odmerkih do 10 enot/kg (največ 340 enot), pri čemer so zdravili spodnje okončine v kombinaciji z zgornjimi okončinami.

Statistično pomembna izboljšanja v primerjavi s placebom so bila dokazana pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom BOTOX 3 in 6 enot/kg za primarno končno točko in v vseh časovnih točkah do 12. tedna. Izboljšanje ocene MAS je bilo podobno v obeh skupinah, zdravljenih z zdravilom BOTOX. V nobeni točki se ni razlikovala od placeba ≥ 1 točke glede na MAS. Glej spodnjo tabelo. Učinek zdravljenja z analizo odzivnika se je gibal med približno 10-20 %.

Primarni in sekundarni rezultati učinkovitosti

	BOTOX 3 enote/kg (N=78)	BOTOX 6 enote/kg (N=77)	Placebo (N=79)
Povprečna sprememba ocene MAS^a v skupini glavnih mišic (komolec ali zapestje) od izhodišča			
Povprečje 4. in 6. teden	-1,92*	-1,87*	-1,21
Povprečna ocena CGI^b			
Povprečje 4. in 6. teden	1,88	1,87	1,66
Povprečna ocena GAS^c			
Pasivni cilji v 8. tednu	0,23	0,30	0,06
Pasivni cilji v 12. tednu	0,31	0,71*	0,11
Aktivni cilji v 8. tednu	0,12	0,11	0,21
Aktivni cilji v 12. tednu	0,26	0,49	0,52
Povprečna sprememba glede na izhodiščno oceno FPS^d	N=11	N=11	N=18
4. teden	-4,91	-3,17	-3,55
6. teden	-3,12	-2,53	-3,27

* Statistično značilno drugačen od placeba ($p < 0,05$)

^a MAS je 6-stopenjska lestvica (0 [brez povečanja mišičnega tonusa], 1, 1+, 2, 3 in 4 [okončina, trda v fleksiji ali ekstenziji]), ki meri silo, potrebno za premikanje okončine okoli sklepa, z zmanjšanjem rezultata, ki pomeni izboljšanje spastičnosti.

^b CGI je ocena odziva na zdravljenje glede na to, kaj se je dogajalo z bolnikom v njegovem življenju, s pomočjo 9-stopenjske lestvice (-4 = zelo izrazito poslabšanje do +4 = zelo izrazito izboljšanje).

^c GAS je šeststopenjska lestvica (-3 [slabše od začetka], -2 [enako kot na začetku], -1 [manj od pričakovanega], 0 [pričakovani cilj], +1 [nekoliko več od pričakovanega], +2 [veliko več, kot je bilo pričakovano]).

^d Bolečino so ocenjevali pri udeležencih, starih 4 leta ali več, ki so imeli na začetku oceno bolečine > 0 z uporabo Faces Pain Scale (FPS: 0 = brez bolečine do 10 = zelo močna bolečina).

Fokalna spastičnost spodnjega uda pri pediatričnih bolnikih

Učinkovitost in varnost zdravila BOTOX za zdravljenje spastičnosti spodnjih okončin pri pediatričnih bolnikih, starih 2 leti in več, so ocenili v randomizirani, multicentrični, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji. V študijo je bilo vključenih 384 pediatričnih bolnikov (128 BOTOX 8 enot/kg, 126 BOTOX 4 enote/kg in 128 placebo) s spastičnostjo spodnjih okončin zaradi cerebralne paralize in gležnja z oceno vsaj 2. Skupni odmerek 4 enote/kg (največ 150 enot) ali 8 enot/kg (največ 300 enot) ali placebo je bilo injicirano intramuskularno in razdeljeno med gastrocnemius, soleus in tibialis posterior. Vsi bolniki so prejeli standardizirano fizioterapijo. Za pravilno lokalizacijo mišic za injiciranje je bila potrebna uporaba elektromiografskega vodenja, stimulacije živcev ali ultrazvočnih tehnik. Primarna končna točka je bila povprečje spremembe rezultatov gležnja MAS od izhodišča v 4. in 6. tednu, ključna sekundarna končna točka pa povprečje CGI v 4. in 6. tednu. GAS, ki ga je opravil zdravnik za aktivne in pasivne funkcionalne cilje, je bil sekundarni cilj v 8. in 12. tednu. Hoja je bila ocenjena z uporabo Edinburgh Visual Gait (EVG) v 8. in 12. tednu pri podskupini bolnikov. Bolnike so spremljali 12 tednov.

Bolniki, primerni za vključitev v študijo so lahko začeli z odprto podaljšano študijo, v kateri so prejeli do pet zdravljenj v odmerkih do 10 enot/kg (največ 340 enot), če so zdravili več kot en ud.

Statistično pomembna izboljšanja v primerjavi s placebom so bila dokazana pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom BOTOX 4 in 8 enot/kg za primarno končno točko in v vseh časovnih točkah do 12. tedna. Izboljšanje ocene MAS je bilo podobno v obeh skupinah, zdravljenih z zdravilom BOTOX. V nobeni točki se ni razlikovala od placeba ≥ 1 točke glede na MAS. Glej spodnjo tabelo. Učinek zdravljenja z analizo odzivnika je bil v vseh časovnih točkah manjši od 15 %.

Primarni in sekundarni rezultati učinkovitosti

	BOTOX 4 enote/kg (N=125)	BOTOX 8 enote/kg (N=127)	Placebo (N=129)
Povprečna sprememba ocene MAS^a v plantarnih fleksorjih od izhodišča			
Povprečje 4. in 6. teden	-1,01*	-1,06*	-0,80
Povprečna ocena CGI^b			
Povprečje 4. in 6. teden	1,49	1,65*	1,36
Povprečna ocena GAS^c			
Pasivni cilji v 8. tednu	0,18*	0,19*	-0,26
Pasivni cilji v 12. tednu	0,27	0,40*	0,00
Aktivni cilji v 8. tednu	-0,03*	0,10*	-0,31
Aktivni cilji v 12. tednu	0,09	0,37*	-0,12
Povprečna sprememba glede na izhodiščno oceno EVG^d			
8. teden	-2,11	-3,12*	-0,86
12. teden	-2,07	-2,57	-1,68

* Statistično značilno drugačen od placeba (p < 0,05)

^a MAS je 6-stopenjska lestvica (0 [brez povečanja mišičnega tonusa], 1, 1+, 2, 3 in 4 [okončina, trda v fleksiji ali ekstenziji]), ki meri silo, potrebno za premikanje okončine okoli sklepa, z zmanjšanjem rezultata, ki pomeni izboljšanje spastičnosti.

^b CGI je ocena odziva na zdravljenje glede na to, kaj se je dogajalo z bolnikom v njegovem življenju, s pomočjo 9-stopenjske lestvice (-4 = zelo izrazito poslabšanje do +4 = zelo izrazito izboljšanje).

^c GAS je šeststopenjska lestvica (-3 [slabše od začetka], -2 [enako kot na začetku], -1 [manj od pričakovanega], 0 [pričakovani cilj], +1 [nekoliko več od pričakovanega], +2 [veliko več, kot je bilo pričakovano]).

^d EVG je lestvica 11 elementov, s katerimi se ocenjuje hoja glede na držo stopala (5 elementov), držo kolena (2 elementa), nihanje stopala (2 elementa) in nihanje kolena (2 elementa), pri čemer se uporablja 3-točkovna številka lestvica (0 [normalno], 1 [fleksija 1 ali ekstenzija 1] in 2 [fleksija 2 ali ekstenzija 2] za vsak posamezen element).

Pri pediatričnih bolnikih s spastičnostjo spodnjih okončin z analiziranimi vzorci iz ene študije faze 3 in odprte podaljšane študije so se nevtralizirajoča protitelesa razvila pri 2 od 264 bolnikih (0,8 %), zdravljenih z zdravilom BOTOX do 5 ciklov zdravljenja. Oba bolnika sta še naprej imela klinične koristi po nadaljnjih zdravljenjih z zdravilom BOTOX.

Fokalna spastičnost zgornjega uda, povezana z možgansko kapjo, pri odraslih

Učinkovitost in varnost zdravila BOTOX za zdravljenje spastičnosti zgornjega uda pri odraslih so ocenili v randomizirani, multicentrični, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji.

Študija je vključevala 126 odraslih bolnikov (64 zdravilo BOTOX in 62 placebo) s spastičnostjo zgornjega uda (Ashworthova lestvica z oceno vsaj 3 za mišični tonus flektornih mišic zapestja in vsaj 2 za mišični tonus flektornih mišic prstov), pri katerih je od možganske kapi minilo vsaj 6 mesecev. Zdravilo BOTOX (skupni odmerek od 200 enot do 240 enot) ali placebo je bil injiciran intramuskularno v flexor digitorum profundus, flexor digitorum sublimis, flexor carpi radialis in flexor carpi ulnaris ter po potrebi v adductor pollicis in flexor pollicis longus. Za pomoč pri pravilni lokalizaciji mišic za injiciranje se je priporočala uporaba elektromiografskega vodenja/stimulacije živcev. Bolnike so spremljali 12 tednov.

Primarna končna točka učinkovitosti je bil mišični tonus flektornih mišic zapestja v 6. tednu, merjen z oceno po Ashworthovi lestvici. Glavne sekundarne končne točke so vključevale zdravnikovo splošno oceno, mišični tonus flektornih mišic prstov in mišični tonus flektornih mišic palca v 6. tednu. Rezultati študije za primarno končno točko in glavne sekundarne končne točke so prikazani v naslednji tabeli.

Rezultati primarnih in sekundarnih končnih točk učinkovitosti v 6. tednu

	Zdravilo BOTOX 200–240 enot (N = 64)	Placebo (N = 62)
Povprečna sprememba glede na izhodišče pri mišičnem tonusu flektornih mišic zapestja po Ashworthovi lestvici^a	–1,7*	–0,5
Povprečna zdravnikova splošna ocena za odziv na zdravljenje^b	1,8*	0,6
Povprečna sprememba glede na izhodišče pri mišičnem tonusu flektornih mišic prstov po Ashworthovi lestvici^a	–1,3*	–0,5
Povprečna sprememba glede na izhodišče pri mišičnem tonusu flektornih mišic palca po Ashworthovi lestvici^a	–1,66*	–0,48

* Značilno drugačen od placeba ($p < 0,05$)

^a Ashworthova lestvica je 5-stopenjska lestvica (0 [brez povečanja mišičnega tonusa], 1, 2, 3 in 4 [okončina, trda v fleksiji ali ekstenziji]), ki meri silo, potrebno za premikanje okončine okoli sklepa, z zmanjšanjem rezultata, ki pomeni izboljšanje spastičnosti.

^b Zdravnikova splošna ocena je ocena odziva na zdravljenje glede na to, kaj se je dogajalo z bolnikom v njegovem življenju, s pomočjo lestvice od –4 = zelo izrazito poslabšanje do +4 = zelo izrazito izboljšanje.

Fokalna spastičnost spodnjega uda, povezana z možgansko kapjo, pri odraslih

Učinkovitost in varnost zdravila BOTOX pri zdravljenju spastičnosti spodnjega uda so ocenjevali v randomizirani multicentrični, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, v katero je bilo vključenih 468 bolnikov po možganski kapi (233 BOTOX in 235 placebo) s spastičnostjo gležnja (modificirana Ashworthova lestvica (MAS) gležnja s oceno vsaj 3), pri katerih je od možganske kapi minilo vsaj 3 mesece. 300 do 400 enot zdravila BOTOX ali placebo so intramuskularno injicirali v za študijo predpisane mišice gastrocnemius, soleus in tibialis posterior in v mišiče po izboru, vključno s flexorjem halucis longus, flexor digitorum longus, flexor digitorum brevis, extensor hallucis in rectus femoris. Primarna končna točka je bila povprečna sprememba ocene MAS gležnja od izhodišča v 4. in 6. tednu, ključna

sekundarna točka je bila povprečni CGI (Physician Global Assessment of Response) v 4. in 6. tednu. V spodnji preglednici so predstavljene statistično in klinično pomembne razlike med skupinami zdravljenih z zdravilom BOTOX v primerjavi s placebom z oceno primarne učinkovitosti po MAS in ključne sekundarne učinkovitosti po CGI. Za primarni končni rezultat povprečne ocene MAS gležnja v 4. in 6. tednu ni bilo opaziti izboljšanja glede na izhodiščno vrednost pri bolnikih, starih 65 let ali več, zdravljenih z zdravilom BOTOX v primerjavi s placebom, verjetno zaradi majhnega števila bolnikov.

Primarne in ključne sekundarne končne točke učinkovitosti

	BOTOX 300 do 400 enot (ITT) (N = 233)	Placebo (N = 235)
Povprečna sprememba ocene MAS gležnja Plantar Flexors od izhodišča		
Povprečje 4. in 6. teden	-0,8*	-0,6
Povprečna ocena kliničnega globalnega vtisa raziskovalca		
Povprečje 4. in 6. teden	0,9*	0,7
Povprečna sprememba ocene MAS Toe Flexors		
FHal povprečje 4. in 6. teden	-1,02*	-0,6
FDL povprečje 4. in 6. teden	-0,88	-0,77
Povprečna sprememba ocene MAS gležnja Plantar Flexors od izhodišča za bolnike	≥65 let N=60	≥65 let N=64
Povprečje 4. in 6. teden	-0,7	-0,7

* Znatno se razlikuje od placeba ($p < 0,05$)

Pri odraslih bolnikih po možganski kapi s spastičnostjo spodnjega uda, ki je vplivala na gleženj, so izvedli tudi drugo dvojno slepo, randomizirano, multicentrično klinično študijo 3. faze, primerjano s placebom. Naključno so izbrali 120 bolnikov, ki so prejeli zdravilo BOTOX ($n = 58$) (skupni odmerek je 300 enot) ali placebo ($n = 62$). To študijo so izvedli izključno na japonskih bolnikih z modificirano Ashworthovo lestvico (MAS) ≥ 3 , pri katerih je od možganske kapi minilo v povprečju 6,5 let.

Na glavni končni točki v 12. tednu so glede na začetno stanje opazili znatno izboljšanje ocene MAS gležnja v primerjavi s placebom; oceno so izračunali tako, da so uporabili pristop območja pod krivuljo (AUC). Znatno izboljšanje v primerjavi s placebom so opazili tudi v povprečni spremembi glede na osnovno oceno MAS gležnja pri posameznih obiskih po zdravljenju v 4., 6. in 8. tednu. Tudi delež bolnikov z odzivom (bolnikov, pri katerih je prišlo do izboljšanja za najmanj 1 stopnjo) je bil pri teh obiskih precej višji kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Zdravljenje z zdravilom BOTOX se povezuje tudi z znatnim izboljšanjem raziskovalčevega kliničnega globalnega vtisa (CGI) funkcionalne nezmožnosti (sekundarna končna točka, brez množične prilagoditve) v primerjavi s placebom. Klinično pomembnega izboljšanja funkcije, kot se meri z zdravniško lestvico ocenjevanja (Physician's Rating Scale (PRS)) in hitrosti hoje ni bilo.

Rezultati študije 3. faze so predstavljeni spodaj.

Primarne in ključne sekundarne končne točke učinkovitosti

	BOTOX (N = 58)	Placebo (N = 62)	p-vrednost
Povprečna AUC za MAS vrednosti			
AUC (od dneva 0 do 12. tedna)	-8,5	-5,1	0,006
Povprečna sprememba ocene MAS od izhodišča			
Izhodišče	3,28	3,24	
1. teden	-0,61	-0,52	0,222

4. teden	-0,88	-0,43	< 0,001
6. teden	-0,91	-0,47	< 0,001
8. teden	-0,82	-0,43	< 0,001
12. teden	-0,56	-0,40	0,240
Odstotek bolnikov z odzivom*			
1. teden	52,6 %	38,7 %	0,128
4. teden	67,9 %	30,6 %	< 0,001
6. teden	68,4 %	36,1 %	< 0,001
8. teden	66,7 %	32,8 %	< 0,001
12. teden	44,4 %	34,4 %	0,272

*Bolniki z izboljšanjem ocene MAS za najmanj 1 stopnjo od izhodišča

Pri ponovnem zdravljenju je bil opažen konsistenten odziv.

Kronična migrena

Zdravilo BOTOX blokira sproščanje neurotransmitorjev, povezanih z nastankom bolečine. Mehanizem delovanja zdravila BOTOX na olajšanje simptomov kronične migrene še ni povsem jasno ugotovljen. Predklinične in klinične farmakodinamične študije kažejo, da zdravilo BOTOX preprečuje periferno senzibilizacijo, s tem pa verjetno zavira tudi centralno senzibilizacijo.

V spodnji tabeli so prikazani glavni rezultati, dobljeni pri analizi združenih podatkov o učinkovitosti po dveh zdravljenjih z zdravilom BOTOX, apliciranim v 12-tedenskih intervalih, iz dveh kliničnih preskušanj 3. faze pri bolnikih s kronično migreno, ki so v 28-dnevem izhodiščnem obdobju imeli najmanj 4 epizode in ≥ 15 dni z glavoboli (pri čemer so glavoboli trajali neprekinjeno po najmanj 4 ure), od katerih so bili glavoboli v najmanj 50 % dni migrenski/verjetno migrenski:

Povprečna sprememba glede na izhodišče v 24. tednu	BOTOX N = 688	Placebo N = 696	p- vrednost
Pogostost dni z glavoboli	-8,4	-6,6	p < 0,001
Pogostost dni z zmernimi/hudimi glavoboli	-7,7	-5,8	p < 0,001
Pogostost dni z migreno/verjetno migreno	-8,2	-6,2	p < 0,001
% bolnikov s 50 % zmanjšanjem števila dni z glavoboli	47 %	35 %	p < 0,001
Skupno združeno število ur glavobolov v dneh z glavoboli	-120	-80	p < 0,001
Pogostost epizod glavobolov	-5,2	-4,9	p = 0,009
Rezultati testa skupnega vpliva glavobolov (HIT-6)	-4,8	-2,4	p < 0,001

Čeprav študije niso bile izvedene tako, da bi prikazovale razlike v podskupinah, se zdi učinek zdravljenja manjši v podskupini moških bolnikov (N = 188) in bolnikov, ki niso belci (N = 137), v primerjavi s celotno populacijo študije.

BOLEZNI SEČNEGA MEHURJA

Prekomerno aktiven sečni mehur pri odraslih

Pri odraslih bolnikih s prekomerno aktivnim sečnim mehurjem s simptomi urinske inkontinence, tiščanja in pogostega uriniranja, so izvedli dve dvojno slepi, multicentrični, randomizirani 24-tedenski klinični študiji 3. faze, primerjani s placebom. Naključno so izbrali 1105 bolnikov, pri katerih simptomov ni bilo mogoče ustrezno odpraviti z najmanj enim antiholinergičnim zdravljenjem (neustrezen odziv ali neznosni neželeni učinki), ki so prejeli 100 enot zdravila BOTOX (n = 557) ali placebo (n = 548).

V obeh študijah so v primarni časovni točki 12. tedna opazili znatno izboljšanje v dnevni pogostosti epizod urinske inkontinence glede na izhodišče pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo BOTOX (100 enot), v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo (izhodišče je bilo 5,49 za zdravilo BOTOX in 5,39 za placebo), vključno z deležem suhih bolnikov. Na podlagi lestvice koristi zdravljenja je bil v obeh študijah delež bolnikov, ki so poročali o pozitivnem odzivu na zdravljenje (njihovo stanje se je »zelo izboljšalo« ali »izboljšalo«), precej višji v skupini, ki je prejela zdravilo BOTOX, kot v skupini, ki je prejela placebo.

Velike izboljšave v primerjavi s placebom so opazili tudi glede dnevne pogostosti epizod mikcije, tiščanja

in nokturije. Tudi izpraznjena količina na mikcijo je bila bistveno večja. Velike izboljšave so opazili v vseh simptomih OAB od 2. tedna.

Zdravljenje z zdravilom BOTOX so povezali z znatnimi izboljšanji v primerjavi s placebo na področju kakovosti življenja, povezanega z zdravjem, kar so merili z vprašalnikom o kakovosti življenja pri inkontinenci (I-QOL - Incontinence Quality of Life) (vključno z vedenjem izogibanja in omejevanja, psihosociološkim vplivom in zadrege v družbi) ter Kingovim zdravstvenim vprašalnikom (KHQ - King's Health Questionnaire) (vključno z vplivom inkontinence, omejitvami vlog, družabnimi omejitvami, fizičnimi omejitvami, osebnimi odnosi, čustvi, spanjem/energijo in resnostjo bolezni/ukrepi za soočanje z boleznijo).

Na splošno niso opazili razlike v učinkovitosti zdravljenja z zdravilom BOTOX med bolniki, starimi ≥ 65 let in bolniki, starimi < 65 let.

Rezultati združenih ključnih študij so predstavljeni spodaj:

Primarne in sekundarne končne točke učinkovitosti v izhodišču in sprememba v združenih ključnih študijah glede na izhodišče:

	BOTOX 100 enot (N = 557)	Placebo (N = 548)	p-vrednost
Dnevna pogostost epizod urinske inkontinence*			
Izhodiščno povprečje	5,49	5,39	
Povprečna sprememba v 2. tednu	-2,85	-1,21	< 0,001
Povprečna sprememba v 6. tednu	-3,11	-1,22	< 0,001
Povprečna sprememba v 12. tednu^a	-2,80	-0,95	< 0,001
Delež pozitivnega odziva na zdravljenje na podlagi lestvice koristi zdravljenja (%)			
2. teden	64,4	34,7	< 0,001
6. teden	68,1	32,8	< 0,001
12. teden^a	61,8	28,0	< 0,001
Dnevna pogostost epizod mikcije			
Izhodiščno povprečje	11,99	11,48	
Povprečna sprememba v 2. tednu	-1,53	-0,78	< 0,001
Povprečna sprememba v 6. tednu	-2,18	-0,97	< 0,001
Povprečna sprememba v 12. tednu^b	-2,35	-0,87	< 0,001
Dnevna pogostost epizod tiščanja			
Izhodiščno povprečje	8,82	8,31	
Povprečna sprememba v 2. tednu	-2,89	-1,35	< 0,001
Povprečna sprememba v 6. tednu	-3,56	-1,40	< 0,001
Povprečna sprememba v 12. tednu^b	-3,30	-1,23	< 0,001
Skupna ocena kakovosti življenja pri inkontinenci			
Izhodiščno povprečje	34,1	34,7	
Povprečna sprememba v 12. tednu^{bc}	+22,5	+6,6	< 0,001
Kingov zdravstveni vprašalnik: Omejitev vloge			
Izhodiščno povprečje	65,4	61,2	
Povprečna sprememba v 12. tednu^{bc}	-25,4	-3,7	< 0,001
Kingov zdravstveni vprašalnik: Družbena omejitev			
Izhodiščno povprečje	44,8	42,4	
Povprečna sprememba v 12. tednu^{bc}	-16,8	-2,5	< 0,001

* V skupini, ki je prejela zdravilo BOTOX, je bilo v 12. tednu suhih (brez inkontinence) 27,1 % bolnikov, v skupini, ki je prejela placebo, pa 8,4 % bolnikov. Delež bolnikov, ki so dosegli najmanj 75 % in 50 % zmanjšanje števila epizod urinske inkontinence glede na izhodišče, je bil v skupini, ki je prejela zdravilo BOTOX, 46 % oziroma 60,5 %, v skupini, ki je prejela placebo, pa 17,7 % oziroma 31,0 %.

^a Sprimarne končne točke

^b Sekundarne končne točke

^c Predhodno opredeljena najmanjša pomembna sprememba glede na izhodišče je bila +10 točk za I-QOL in -5 točk za KHQ

Povprečno trajanje odziva po zdravljenju z zdravilom BOTOX glede na zahtevo bolnikov za ponovno zdravljenje je bilo 166 dni (~24 tednov). Pri bolnikih, ki so nadaljevali z odprto nadaljevalno študijo in

prejeli le odmerke s 100 enotami zdravila BOTOX (N = 438), je bilo povprečno trajanje odziva glede na zahtevo bolnikov za ponovno zdravljenje, 212 dni (~30 tednov).

Čeprav so v dveh kliničnih študijah 3. faze preučevali samo omejeno število bolnikov, starih < 40 let (n = 88, 8,0 %), bolnikov, ki niso belci (n = 101, 9,1 %), in moških (n = 135, 12,2 %), podatki v teh podskupinah kažejo pozitiven učinek zdravljenja. Neželeni učinki retencije urina, količine urina, ki zastaja v sečnem mehurju po uriniranju, in polakisurije so se pogosteje pojavili pri moških kot pri ženskah. Rezultati soprimarnih končnih točk pri moških so predstavljeni spodaj:

Soprimarne končne točke učinkovitosti v izhodišču in sprememba glede na izhodišče pri moških bolnikih (združene ključne študije):

	BOTOX 100 enot (N = 61)	Placebo (N = 74)	p-vrednost
Dnevna pogostost epizod urinske inkontinence			
Izhodiščno povprečje	5,61	4,33	
Povprečna sprememba v 12. tednu	-1,86	-1,23	0,612
Delež pozitivnega odziva na zdravljenje na podlagi lestvice koristi zdravljenja (%)			
12. teden	40,7	25,4	0,060

V dolgoročni odprti nadaljevalni študiji so ocenjevali 839 bolnikov (n = 758 žensk, n = 81 moških). Za vse končne točke učinkovitosti je bil pri ponovnih zdravljenjih odziv bolnikov konsistenten. V podnaboru 345 bolnikov (n = 316 žensk, n = 29 moških), ki so dosegli 12. teden 3. ciklusa zdravljenja, je bilo povprečno zmanjšanje dnevne pogostosti urinske inkontinence v 12. tednu po prvem, drugem oziroma tretjem zdravljenju s 100 enotami zdravila BOTOX naslednje: -3,07, -3,49 in -3,49 epizod. Ustrezen delež bolnikov s pozitivnim odzivom na zdravljenje na podlagi lestvice koristi zdravljenja je bil 63,6 %, 76,9 % oziroma 77,3 %.

V ključnih študijah se pri nobenem od 615 bolnikov, pri katerih so analizirali vzorce, niso pojavila protitelesa, ki nevtralizirajo toksin. Pri bolnikih z analiziranimi vzorci iz ključne študije 3. faze in odprte nadaljevalne študije so se nevtralizirajoča protitelesa razvila pri 0 od 954 bolnikov (0,0 %), pri bolnikih, ki so prejeli odmerke s 100 enotami zdravila BOTOX, in pri 3 od 260 bolnikov (1,2 %), ki so naknadno prejeli vsaj en odmerek 150 enot. Eden od teh treh bolnikov je še naprej imel klinične koristi. V primerjavi s celotno populacijo, ki je prejela odmerke zdravila BOTOX, so imeli bolniki, ki so razvili nevtralizacijska protitelesa, na splošno krajše trajanje odziva in so posledično prejeli zdravljenje pogosteje (glejte poglavje 4.4).

Prekomerno aktiven sečni mehur pri pediatrični populaciji

Na voljo so omejeni podatki o učinkovitosti iz ene dvojno slepe, randomizirane, multicentrične klinične študije vzporednih skupin (191622-137) pri bolnikih, starih od 12 do 17 let, s prekomerno aktivnim sečnim mehurjem s simptomi urinske inkontinence. Vključenih je bilo skupno 55 (od načrtovanih 108) bolnikov, ki se niso ustrezno odzvali na vsaj eno antiholinergično zdravilo ali ga niso prenašali, zaradi česar velikost vzorca ni bila ustrezna za potrditev učinkovitosti pri tej populaciji. Bolniki so bili randomizirani na odmerke s 25 enotami, 50 enotami ali 100 enotami, ki ne presegajo 6 enot/kg telesne mase; N = 18 za zdravilo BOTOX 25 enot, N = 17 za zdravilo BOTOX 50 enot in N = 20 za zdravilo BOTOX 100 enot. Bolniki so pred začetkom zdravljenja prejeli anestezijo na podlagi lokalne prakse. Vsi bolniki so prejeli splošno anestezijo ali zavestno sedacijo.

Rezultati primarnih in sekundarnih končnih točk v izhodišču in spremembe v dvojno slepi klinični študiji vzporednih skupin glede na izhodišče

	BOTOX 100 enot N = 20	BOTOX 50 enot N = 17	BOTOX 25 enot N = 18	p-vrednost BOTOX 100 enot v primerjavi s 25 enotami	p-vrednost BOTOX 50 enot v primerjavi s 25 enotami
Dnevna pogostnost epizod urinske inkontinence čez dan^a Izhodiščno povprečje Povprečna sprememba* v 12. tednu** (95-% IZ)	3,6 -2,3 (-3,8; -0,9)	3,5 -1,0 (-2,6; 0,7)	5,3 -1,4 (-3,0; 0,2)	0,3802	0,7330
Delež bolnikov z vsaj 50-% zmanjšanjem dnevne pogostnosti epizod urinske inkontinence čez dan glede na izhodišče^b (%) 12. teden ^c (95-% IZ)	80,0 (56,3; 94,3)	47,1 (23,0; 72,2)	50,0 (26,0; 74,0)	0,0472	0,9924
Pozitivni odziv na zdravljenje (stanje se je »zelo izboljšalo« ali »izboljšalo«)^b (%) 12. teden ^c (95-% IZ)	68,4 (43,5; 87,4)	70,6 (44,0; 89,7)	52,9 (27,8; 77,0)	0,6092	0,4824
Dnevna pogostnost epizod mikcije čez dan^b Izhodiščno povprečje Povprečna sprememba*	8,1 -1,0 (-3,0; 1,0)	8,5 0,3 (-1,7; 2,4)	11,2 -1,8 (-3,9; 0,2)	0,5743	0,1451

v 12. tednu** (95-% IZ)					
Dnevna pogostnost epizod tiščanja čez dan^b Izhodiščno povprečje Povprečna sprememba* v 12. tednu** (95-% IZ)	4,4 -2,2 (-4,1; -0,3)	5,4 -1,8 (-3,8; 0,2)	7,5 -1,9 (-3,9; 0,2)	0,8206	0,9604

IZ = interval zaupanja

* Povprečna sprememba po metodi najmanjših kvadratov (LS) glede na izhodišče, razlika v zdravljenju, 95-odstotni IZ in p-vrednost temeljijo na modelu ANCOVA z izhodiščno vrednostjo kot kovariato in skupino zdravljenja kot dejavnikom. Za analiziranje primarne spremenljivke učinkovitosti so se uporabile zadnje opažene vrednosti.

** Primarna časovna točka

a. Primarna spremenljivka

b. Sekundarna spremenljivka

c. P-vrednosti so pridobljene iz Cochran-Mantel-Haenszelovega testa, stratificiranega po epizodah urinske inkontinence s tiščanjem čez dan glede na izhodišče (≤ 6 ali > 6). Točni (Clopper-Pearson) 95-odstotni IZ je ustvarjen na podlagi binominalne distribucije.

Pri nobenem od 55 pediatričnih bolnikov, ki so imeli negativen izhodiščni rezultat za vezavna protitelesa ali nevtralizirajoča protitelesa in so imeli vsaj eno ovrednoteno vrednost po izhodišču iz ene randomizirane dvojno slepe študije, niso nastala nevtralizirajoča protitelesa po prejemu odmerka s 25 enotami do 100 enotami zdravila BOTOX.

Urinska inkontinenca zaradi nevrogeno prekomerno aktivnega detruzorja pri odraslih

Ključna klinična preizkušanja 3. faze

Pri bolnikih z urinsko inkontinenco zaradi nevrogene prekomerne aktivnosti detruzorja, ki so spontano praznili sečni mehur ali uporabljali kateterizacijo, so izvedli dve dvojno slepi, randomizirani, multicentrični klinični študiji 3. faze, primerjani s placebom. Sodelovalo je 691 bolnikov s poškodbo hrbtenjače ali multiplo sklerozo, pri katerih boleznih ni bilo mogoče v zadostni meri zdraviti z najmanj enim antiholinergičnim zdravilom. Naključno so izbrali bolnike, ki so prejeli 200 enot zdravila BOTOX (n = 227), 300 enot zdravila BOTOX (n = 223) ali placebo (n = 241).

V obeh študijah 3. faze so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo BOTOX (200 in 300 enot), v 6. tednu opazili znatno izboljšanje primarne spremenljivke učinkovitosti, kar zadeva tedensko pogostost epizod inkontinence, glede na izhodišče in v primerjavi s placebom, vključno z odstotkom suhih bolnikov. Opazili so velike izboljšave urodinamičnih parametrov, vključno s povečanjem največje cistometrične kapacitete in zmanjšanjem najvišjega tlaka detruzorja med prvo neprostovoljno kontrakcijo detruzorja. Opazili so tudi velike izboljšave (v primerjavi s placebom) rezultatov v poročilih bolnikov o kakovosti življenja, povezane z zdravjem, še posebno inkontinenco, ki so jih merili z vprašalnikom I-QOL (vključno z vedenjem izogibanja in omejevanja, psihosocialnim vplivom in zadrege v družbi). Uporaba 300 enot zdravila BOTOX ni prinesla nobenih dodatnih prednosti v primerjavi z 200 enotami tega zdravila, medtem ko so pri uporabi 200 enot zdravila BOTOX opazili ugodnejši varnostni profil.

Rezultati združenih ključnih študij so predstavljeni spodaj:

Primarne in sekundarne končne točke v izhodišču in sprememba v združenih ključnih študijah glede na izhodišče:

	BOTOX 200 enot (N = 227)	Placebo (N = 241)	p-vrednost
Tedenska pogostost urinske inkontinence*			
Izhodiščno povprečje	32,4	31,5	
Povprečna sprememba v 2. tednu	-17,7	-9,0	p < 0,001
Povprečna sprememba v 6. tednu^a	-21,3	-10,5	p < 0,001
Povprečna sprememba v 12. tednu	-20,6	-9,9	p < 0,001
Največja cistometrična prostornina (ml)			
Izhodiščno povprečje	250,2	253,5	
Povprečna sprememba v 6. tednu^b	+153,6	+11,9	p < 0,001
Največji tlak detruzorja med 1. neprosto voljno kontrakcijo detruzorja (cmH₂O)			
Izhodiščno povprečje	51,5	47,3	
Povprečna sprememba v 6. tednu^b	-32,4	+1,1	p < 0,001
Skupna ocena kakovosti življenja pri inkontinenci^{c,d}			
Izhodiščno povprečje	35,37	35,32	
Povprečna sprememba v 6. tednu^b	+25,89	+11,15	p < 0,001
Povprečna sprememba v 12. tednu	+28,89	+8,86	p < 0,001

* V skupini, ki je prejela 200 enot zdravila BOTOX, je bilo cel 6. teden suhih (brez inkontinence) 37 % bolnikov, v skupini, ki je prejela placebo, pa 9 % bolnikov. Najmanj 75 % zmanjšanje števila epizod inkontinence glede na izhodišče so opazili pri 63 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo BOTOX, oziroma 24 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Najmanj 50 % zmanjšanje števila epizod glede na izhodišče so opazili pri 76 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo BOTOX, oziroma 39 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

^a Primarna končna točka

^b Sekundarne končne točke

^c Razpon skupne ocene vprašalnika I-QOL je od 0 (največje težave) do 100 (povsem brez težav).

^d V ključnih študijah je bila predhodno določena najmanjša pomembna razlika (MID) v skupnem rezultatu za vprašalnik I-QOL 8 točk, kar so določili na podlagi ocen MID v razponu 4–11, o katerih so poročali pri bolnikih z nevrogeno prekomerno aktivnostjo detruzorja.

Srednja vrednost trajanja odziva v dveh ključnih študijah, ki je temeljila na zahtevi bolnikov za ponovno zdravljenje, je bila pri skupini, ki je prejela odmerek 200 enot, od 256 do 295 dni (36–42 tednov), pri skupini, ki je prejela placebo, pa 92 dni (13 tednov). Pri bolnikih, ki so nadaljevali z odprto nadaljevalno študijo in prejeli le odmerke z 200 enotami zdravila BOTOX (N = 174), je bilo povprečno trajanje odziva glede na zahtevo bolnikov za ponovno zdravljenje, 253 dni (~36 tednov).

Za vse končne točke učinkovitosti je bil pri ponovnem zdravljenju odziv bolnikov konsistenten.

V ključnih študijah se pri nobenem od 475 bolnikov z nevrogeno prekomerno aktivnostjo detruzorja, pri katerih so analizirali vzorce, niso pojavila protitelesa, ki nevtralizirajo toksin. Pri bolnikih z analiziranimi vzorci v programu razvoja zdravila (vključno z odprto nadaljevalno študijo), so se nevtralizirajoča protitelesa razvila pri 3 od 300 bolnikov (1,0 %), ki so prejeli odmerke z 200 enotami zdravila BOTOX, in pri 5 od 258 bolnikov (1,9 %), ki so naknadno prejeli vsaj en odmerek 300 enot. Štirje od teh osmih bolnikov so še naprej imeli klinične koristi. V primerjavi s celotno populacijo, ki je prejela odmerke zdravila BOTOX, so imeli bolniki, ki so razvili nevtralizacijska protitelesa, na splošno krajše trajanje odziva in so posledično prejeli zdravljenje pogosteje (glejte poglavje 4.4).

Študija po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom

Pri bolnikih z multiplo sklerozo (MS) in urinsko inkontinenco zaradi nevrogene prekomerne aktivnosti detruzorja, pri katerih bolezn ni bilo mogoče v zadostni meri zdraviti z najmanj enim antiholinergičnim zdravilom in ki ob izhodišču niso izvajali kateterizacije, je bila izvedena s placebom nadzorovana, dvojno slepa študija po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom. Ti bolniki so bili naključno razdeljeni v skupino, ki je prejela 100 enot zdravila BOTOX (n = 66), ali skupino, ki je prejela placebo (n = 78).

V primarni časovni točki v 6. tednu so opazili znatno izboljšanje v dnevni pogostosti epizod urinske inkontinence glede na izhodišče pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo BOTOX (100 enot), v primerjavi s

tistimi, ki so prejeli placebo, vključno z deležem suhih bolnikov. Opazili so tudi velike izboljšave urodinamskih parametrov in z vprašalnikom o kakovosti življenja pri inkontinenci (I-QOL), vključno z vedenjem izogibanja in omejevanja, psihosocialnim vplivom in zadrege v družbi.

Rezultati študije po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom so predstavljeni spodaj:

Primarne in sekundarne končne točke v izhodišču in sprememba od izhodišča v študiji po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom BOTOX 100 enot, pri bolnikih z MS, ki v izhodišču niso bili katetirizirani:

	BOTOX 100 enot (N = 66)	Placebo (N = 78)	p-vrednost
Dnevna pogostost urinske inkontinence*			
Izhodiščno povprečje	4,2	4,3	
Povprečna sprememba v 2. tednu	-2,9	-1,2	p < 0,001
Povprečna sprememba v 6. tednu^a	-3,3	-1,1	p < 0,001
Povprečna sprememba v 12. tednu	-2,8	-1,1	p < 0,001
Največja cistometrična kapaciteta (ml)			
Izhodiščno povprečje	246,4	245,7	
Povprečna sprememba v 6. tednu^b	+127,2	-1,8	p < 0,001
Najvišji tlak detruzorja med 1. neprostovoljno kontrakcijo detruzorja (cmH₂O)			
Izhodiščno povprečje	35,9	36,1	
Povprečna sprememba v 6. tednu^b	-19,6	+3,7	p = 0,007
Skupna ocena kakovosti življenja pri inkontinenci^{c,d}			
Izhodiščno povprečje	32,4	34,2	
Povprečna sprememba v 6. tednu^b	+40,4	+9,9	p < 0,001
Povprečna sprememba v 12. tednu	+38,8	+7,6	p < 0,001

* V skupini, ki je prejela 100 enot zdravila BOTOX, je bilo cel 6. teden suhih (brez inkontinence) 53,0 % bolnikov, v skupini, ki je prejela placebo, pa 10,3 % bolnikov.

^a Primarna končna točka

^b Sekundarne končne točke

^c Razpon skupne ocene vprašalnika I-QOL je od 0 (največje težave) do 100 (povsem brez težav).

^d Predhodno določena najmanjša pomembna razlika (MID) v skupnem rezultatu za vprašalnik I-QOL je bila 11 točk, kar so določili na podlagi ocen MID v razponu 4–11 točk, o katerih so poročali pri bolnikih z nevrogeno prekomerno aktivnostjo detruzorja.

Povprečno trajanje odziva v tej študiji glede na zahtevo bolnikov za ponovno zdravljenje je bilo pri skupini, ki je prejela odmerek 100 enot zdravila BOTOX, 362 dni (~52 tednov), pri skupini, ki je prejela placebo, pa 88 dni (~13 tednov).

Nevrogena prekomerna aktivnost detruzorja pri pediatrični populaciji

Pri bolnikih, starih od 5 do 17 let, z urinsko inkontinenco zaradi prekomerne aktivnosti detruzorja, povezane z nevrološkim stanjem, in z uporabo čiste intermitentne kateterizacije, je bila izvedena ena dvojno slepa, randomizirana, multicentrična klinična študija vzporednih skupin (191622-120). Skupno 113 bolnikov (vključno z 99 s spinalnim disrafizmom, kot je spina bifida, 13 s poškodbo hrbtenjače in 1 s transverzalnim mielitisom), ki se niso ustrezno odzvali na vsaj eno antiholinergično zdravilo ali ga niso prenašali. Ti bolniki so bili randomizirani na odmerke s 50 enotami, 100 enotami ali 200 enotami, ki ne presegajo 6 enot/kg telesne mase. Bolniki, ki so prejeli manjši odmerek od randomiziranega odmerka zaradi največje vrednosti 6 enot/kg, so bili za analizo razvrščeni v najbližjo odmerni skupino; N = 38 za zdravilo BOTOX 50 enot, N = 45 za zdravilo BOTOX 100 enot in N = 30 za zdravilo BOTOX 200 enot. Bolniki so pred začetkom zdravljenja prejeli anestezijo na podlagi starosti in lokalne prakse. Sto devet

bolnikov (97,3 %) je prejelo splošno anestezijo ali zavestno sedacijo (potrebno za bolnike < 12 let), 3 bolniki (2,7 %) pa lokalno anestezijo (dovoljeno samo za bolnike, stare \geq 12 let).

Izhodišče in sprememba dnevne pogostnosti epizod urinske inkontinence čez dan, volumna urina ob prvi jutranji kateterizaciji in največjega tlaka detruzorja med fazo shranjevanja urina (cmH₂O) od izhodišča, v dvojno slepi klinični študiji vzporednih skupin

	BOTOX 200 enot (N = 30)	BOTOX 100 enot (N = 45)	BOTOX 50 enot (N = 38)	p-vrednost* BOTOX 200 v primerjavi s 50 enot	p-vrednost* BOTOX 100 v primerjavi s 50 enot
Dnevna pogostnost epizod urinske inkontinence čez dan^a					
Izhodiščno povprečje (SD)	3,7 (5,06)	3,0 (1,07)	2,8 (1,04)		
Povprečna sprememba* v 2. tednu	-1,1	-1,0	-1,2		
Povprečna sprememba* v 6. tednu (95-% IZ)	-1,3 (-1,8, -0,9)	-1,3 (-1,7, -0,9)	-1,3 (-1,7, -0,9)	0,9123	0,9949
Povprečna sprememba* v 12. tednu ^a	-0,9	-1,4	-1,2		
Volumen urina ob prvi jutranji kateterizaciji (mL)^b					
Izhodiščno povprečje (SD)	187,7 (135,70)	164,2 (114,48)	203,5 (167,48)		
Povprečna sprememba* v 2. tednu	63,2	29,4	31,6		
Povprečna sprememba* v 6. tednu (95-% IZ)	87,5 (52,1, 122,8)	34,9 (7,9, 61,9)	21,9 (-7,2, 51,1)	0,0055	0,5117
Povprečna sprememba* v 12. tednu ^a	45,2	55,8	12,9		
Največji tlak detruzorja med fazo shranjevanja urina (cmH₂O)^b					
Izhodiščno povprečje (SD)	56,7 (33,89)	56,5 (26,86)	58,2 (29,45)		
Povprečna sprememba* v 6. tednu** (95-% IZ)	-27,3 (-36,4, -18,2)	-20,1 (-27,3, -12,8)	-12,9 (-20,4, -5,3)	0,0157	0,1737

IZ = Interval zaupanja

* Povprečna sprememba po metodi najmanjših kvadratov (LS) in 95-odstotni IZ ter p-vrednosti temeljijo na modelu ANCOVA z izhodiščno vrednostjo kot kovariato in skupino zdravljenja, starostjo (< 12 let ali \geq 12 let), izhodiščinimi epizodami urinske inkontinence čez dan (\leq 6 ali > 6) in antiholinergično terapijo v izhodišču (da/ne) kot dejavnikom.

** Primarna časovna točka

^a Primarna končna točka

^b Sekundarna končna točka

Povprečno trajanje odziva v tej študiji glede na zahtevo bolnikov za ponovno zdravljenje je bilo 214,0 dni (31 tednov) pri tistih, ki so prejeli odmerke s 50 enotami zdravila BOTOX, 169,0 dni (24 tednov) pri tistih, ki so prejeli odmerke s 100 enotami zdravila BOTOX in 207 dni (30 tednov) pri tistih, ki so prejeli odmerke s 200 enotami zdravila BOTOX.

Pri nobenem od 99-ih pediatričnih bolnikov, ki so imeli negativen izhodiščni rezultat za vezavna protitelesa ali nevtralizirajoča protitelesa in so imeli vsaj eno ovrednoteno vrednost po izhodišču iz ene randomizirane dvojno slepe študije in ene dvojno slepe podaljšane študije, niso nastala nevtralizirajoča protitelesa po prejemu odmerka s 50 enotami do 200 enotami zdravila BOTOX.

BOLEZNI KOŽE IN KOŽNIH PRIVESKOV

Primarna hiperhidroza pazduhe

Pri bolnikih s trajno obojestransko primarno hiperhidrozo pazduhe, pri katerih so z izhodiščno gravimetrično meritvijo izmerili najmanj 50 mg spontanega nastajanja potu na vsaki pazduhi v 5 minutah pri sobni temperaturi in v mirovanju, so izvedli dvojno slepo, multicentrično klinično študijo. Naključno so izbrali tristo dvajset bolnikov, ki so prejeli 50 enot zdravila BOTOX (n = 242) ali placebo (n = 78). Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje, so bili opredeljeni kot tisti, pri katerih se je potenje pod pazduho zmanjšalo za najmanj 50 % glede na izhodiščno vrednost. Na glavni končni točki, v 4. tednu po injiciranju, je bila stopnja odziva v skupini, ki je prejela zdravilo BOTOX, 93,8 %, v skupini, ki je prejela placebo, pa 35,9 % (p < 0,001). Tudi v vseh drugih časovnih točkah do 16 tednov po zdravljenju je bilo število bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje, precej večje (p < 0,001) med bolniki, ki so prejeli zdravilo BOTOX, kot med bolniki, ki so prejeli placebo.

V nadaljevalni odprti študiji je sodelovalo 207 primernih bolnikov, pri katerih so izvedli do 3 zdravljenja z zdravilom BOTOX. Skupno 174 bolnikov je dokončalo vseh 16 mesecev 2 združenih študij (4 mesece dvojno slepe in 12 mesecev odprte nadaljevalne študije). Klinični odziv v 16. tednu po prvem (n = 287), drugem (n = 123) in tretjem (n = 30) zdravljenju je bil 85,0 %, 86,2 % in 80,0 %. Povprečno trajanje učinka na podlagi kombiniranega preskušanja z enim odmerkom in odprtega nadaljevalnega preskušanja je bilo 7,5 meseca po prvem zdravljenju, pri 27,5 % bolnikov pa je učinek trajal 1 leto ali več.

Izkušnje kliničnega preskušanja uporabe zdravila BOTOX pri primarni hiperhidrozi pazduhe pri otrocih, starih od 12 do 18 let, so omejene. Izvedena je bila ena, leto trajajoča, nenadzorovana študija varnosti uporabe zdravila s ponovnimi odmerki pri ameriških pediatričnih bolnikih, starih od 12 do 17 let (n = 144) s hudo primarno hiperhidrozo pazduhe. Udeleženci so bile predvsem ženske (86,1 %) in belci (82,6 %). Udeleženci so bili zdravljeni z odmerkom 50 enot zdravila na pazduho, skupno torej s 100 enotami na bolnika na zdravljenje. Vendar pri mladostnikih niso bile izvedene nobene študije za določanje odmerka, tako da ni mogoče podati nobenih priporočil za odmerjanje. Učinkovitost in varnost zdravila BOTOX v tej skupini nista bili dokončno dokazani.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošne lastnosti učinkovine:

Študije porazdelitve pri podganah kažejo počasno mišično difuzijo kompleksa ¹²⁵I-botulin nevrotoksina A v mišici gastrocnemius po injiciranju, ki ji sledi hitra sistemska presnova in izločanje z urinom. Količina radioaktivno označenega materiala v mišici se je razpolovila v približno 10 urah. Na mestu injiciranja je bila radioaktivnost vezana na velike molekule beljakovin, v plazmi pa na majhne molekule, kar nakazuje hitro sistemske presnove substrata. V 24 urah po doziranju se je 60 % radioaktivnosti izločilo z urinom. Toksin verjetno presnavljajo proteaze in molekularne komponente se reciklirajo skozi običajne presnovne poti.

Zaradi narave tega zdravila klasične študije absorpcije, distribucije, biotransformacije in eliminacije učinkovine niso bile izvedene.

Značilnosti pri bolnikih:

Velja prepričanje, da prihaja le do majhne sistemske distribucije terapevtskih odmerkov zdravila BOTOX. Klinične študije, pri katerih so bile uporabljene elektromiografske tehnike enega vlakna, so pokazale povečano elektrofiziološko nevro-muskularno aktivnost v mišicah, oddaljenih od mesta injiciranja, ki je niso spremljali nobeni klinični znaki ali simptomi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja

Ko so brejim mišim, podganam in zajcem intramuskularno injicirali zdravilo BOTOX v obdobju organogeneze, je bil odmerek, pri katerem ni bilo mogoče opaziti neželenih učinkov na razvoj, 4, 1 oziroma 0,125 enot/kg. Višje odmerke so povezali z zmanjšano telesno težo ploda in/ali zakasnelo zakostenitvijo, pri zajcih pa so opazili tudi splav.

Plodnost in razmnoževanje

Odmerek, pri katerem po intramuskularnem injiciranju zdravila BOTOX ni bilo mogoče opaziti neželenih učinkov na sposobnost razmnoževanja, je bil 4 enote/kg pri podganah moškega spola in 8 enot/kg pri podganah ženskega spola. Višje odmerke so povezali z zmanjšano plodnostjo, odvisno od odmerka. Če je prišlo do oploditve, ni bilo neželenih učinkov, povezanih s številom zarodkov, ki so jih zaplodile ali spočele zdravljenе podgane ženskega oziroma moškega spola, ali sposobnostjo teh zarodkov za preživetje.

Druge študije

Poleg študij vpliva na sposobnost razmnoževanja so bile izvedene še naslednje predklinične študije varnosti uporabe zdravila BOTOX: akutna toksičnost, toksičnost po ponovnem injiciranju, lokalna toleranca, mutagenost, antigenost, združljivost s človeško krvjo. Te študije pri uporabi klinično ustreznih odmerkov niso pokazale posebnih nevarnosti za ljudi.

V študiji, v kateri so mlade podgane dobivale intramuskularno injekcijo zdravila BOTOX 3 mesece vsak drugi teden od 21. dne po skotitvi v odmerkih 8, 16 ali 24 enot/kg, so opazili spremembe v velikosti/geometriji kosti povezane z zmanjšano kostno gostoto in kostno maso zaradi neuporabe okončin, pomanjkanje krčenja mišic in zmanjšanje telesne mase. Spremembe so bile manj hude pri najnižjem preizkušenem odmerku, z znaki reverzibilnosti pri vseh nivojih odmerka. Odmerek brez opaženih neželenih učinkov pri mladih živalih (8 enot/kg) je podoben največjemu odmerku za odrasle (400 enot) in nižji od največjega pediatričnega odmerka (340 enot) glede na telesno maso (kg).

Po enem injiciranju zdravila BOTOX v detruzor < 50 enot/kg pri podganah niso opazili nobene sistemske toksičnosti. Da bi simulirali nenamerno injiciranje, so aplicirali zdravilo BOTOX (~7 enot/kg) v del sečnice, ki poteka skozi prostato, in proksimalno danko, v seminalno vezikulo in v steno sečnega mehurja ali maternico opic (~3 enote/kg), pri čemer niso opazili neželenih učinkov. V 9-mesečni študiji ponovnega odmerjanja (4 injekcije) so opazili ptozo pri 24 enotah/kg, pri odmerkih \geq 24 enot na kg pa smrtnost. Pri živalih, ki so prejele odmerke 24 enot/kg ali večje, so opazili degeneracijo/regeneracijo mišičnih celic v skeletnih mišicah. Te miopatske spremembe so šteli kot sekundarne učinke sistemske izpostavljenosti. Dodatno so degeneracijo mišičnih celic opazili pri eni živali, ki je prejela odmerek 12 enot/kg. Lezija je bila pri tej živali minimalna in menijo, da je ni mogoče povezati z nobenimi kliničnimi manifestacijami. Ni bilo mogoče z gotovostjo določiti, ali je bila povezana z zdravljenjem z zdravilom BOTOX. Odmerek 12 enot/kg ustreza trikrat večji izpostavljenosti zdravilu BOTOX, kot je priporočen klinični odmerek 200 enot pri urinski inkontinenci zaradi nevrogene prekomerne aktivnosti detruzorja (pri osebi, ki tehta 50 kg).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

humani albumin
natrijev klorid

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

Raziskave učinkovitosti so pokazale, da se lahko po pripravi zdravilo hrani do 5 dni pri temperaturi 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik, zato čas shranjevanja običajno ni daljši od 24 ur pri 2 °C – 8 °C, razen če je bila priprava/redčenje (itd.) izvedena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C) ali zamrzovalniku (pri temperaturi od –5 °C do –20 °C).

Za pogoje shranjevanja pripravljene raztopine glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsako pakiranje zdravila Botox 50 Allerganovih enot vsebuje 1, 2, 3, 6 ali 10 vial.
Neobarvana steklena viala tipa I s prostornino 5 ml, opremljena z gumijastim zamaškom iz klorobutila in aluminijastim zaščitnim tesnilom.

Vsako pakiranje zdravila Botox 100 Allerganovih enot vsebuje 1, 2, 3, 6 ali 10 vial.
Neobarvana steklena viala tipa I s prostornino 10 ml, opremljena z gumijastim zamaškom iz klorobutila in aluminijastim zaščitnim tesnilom.

Vsako pakiranje zdravila Botox 200 Allerganovih enot vsebuje 1, 2, 3, 6, ali 10 vial.
Neobarvana steklena viala tipa I s prostornino 10 ml, opremljena z gumijastim zamaškom iz klorobutila in aluminijastim zaščitnim tesnilom.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

V skladu z dobro prakso se pripravo vial in brizg izvaja nad papirnati brisačami s plastično obrobo, ki preprečuje morebitno razlito zdravilo.

Zdravilo BOTOX morate pripraviti s sterilno fiziološko raztopino brez konzervansov (0,9 % raztopino natrijevega klorida za injiciranje). V brizgo je treba povleči ustrezno količino raztopine za redčenje. Za navodila za redčenje glejte poglavje 4.2.

Če med enim postopkom injiciranja uporabite različne velikosti vial z zdravilom BOTOX, pazite, da boste pri pripravi določenega števila enot na 0,1 ml uporabili pravilno količino raztopine za redčenje. Količina

raztopine za redčenje pri zdravilu BOTOX s 50 Allerganovimi enotami, BOTOX s 100 Allerganovimi enotami in BOTOX z 200 Allerganovimi enotami se razlikuje. Vsaka brizga mora biti ustrezno označena.

Ker se zdravilo BOTOX zaradi nastajanja mehurčkov ali podobnega močnega tresenja denaturira, raztopino za redčenje nežno injicirajte v vialo. Če vakuum ne povleče raztopine za redčenje v vialo, tako vialo zavrzite. Pripravljeno zdravilo BOTOX je čista brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina brez delcev. Pripravljeno raztopino morate pred uporabo vizualno pregledati, da ugotovite ali je bistra in v njej ni nobenih delcev. Pripravljeno zdravilo BOTOX v viali lahko hranite v hladilniku (pri 2–8 °C) do 24 ur pred uporabo. V prazen prostor na etiketi zabeležite datum in čas priprave. Če ste zdravilo BOTOX dodatno razredčili v brizgi za injiciranje v detruzor, ga morate takoj uporabiti. To zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo; morebitno neporabljeno raztopino je treba zavreči.

Neuporabljene vialo varno odstranite tako, da jih rekonstituirate z majhno količino vode in jih nato avtoklavirate. Uporabljene vialo, brizge in razlito zdravilo ipd. je treba avtoklavirati ali pa ostanke zdravila BOTOX inaktivirati z razredčeno raztopino hipoklorita (0,5 %) za 5 minut.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.
Dolenjska cesta 242c
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

BOTOX 50 Allerganovih enot prašek za raztopino za injiciranje: H/16/02135/006-010

BOTOX 100 Allerganovih enot prašek za raztopino za injiciranje: H/16/02135/001-005

BOTOX 200 Allerganovih enot prašek za raztopino za injiciranje: H/16/02135/011-015

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12. 4. 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 18. marec 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19. 4. 2024