

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BOTOX, 200 jednostek Allergan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań
Toxinum botulinicum typum A ad iniectabile
Toksyna botulinowa typu A do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka zawiera:

kompleks neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A (900 kD), 200 jednostek Allergan
Jedna jednostka odpowiada średniej dawce śmiertelnej (LD₅₀), po podaniu dootrzewnowo rozpuszczonej toksyny myszom w określonych warunkach.

Jednostki są specyficzne dla produktu leczniczego BOTOX i nie są porównywalne z jednostkami innych produktów leczniczych toksyny botulinowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Biały proszek
Produkt leczniczy BOTOX ma wygląd białego osadu, który może być trudny do zaobserwowania na dnie fiolki

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wskazaniami do stosowania produktu BOTOX są:

Zaburzenia neurologiczne:

BOTOX jest wskazany do objawowego leczenia:

- **Ogniskowej spastyczności stawu skokowego i stopy u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym**, w wieku dwóch lat i starszych jako uzupełnienie terapii rehabilitacyjnej.
- **Ogniskowej spastyczności nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze.**
- **Ogniskowej spastyczności stawu skokowego i stopy u pacjentów dorosłych po udarze** (patrz punkt 4.4).
- **Kurczu powiek (blefarospazm), połowiczego kurczu twarzy i związane z nim ogniskowe dystonie.**
- **Idiopatyczny kręcz karku** (dystonia szyjna).
- Profilaktyki bólów głowy u pacjentów dorosłych cierpiących na **przewlekłą migrenę** (ból głowy występujący 15 dni w miesiącu lub częściej).

Zaburzenia czynności pęcherza moczowego:

- **Idiopatyczna nadreaktywność pęcherza moczowego** z objawami nietrzymania moczu, parciem nagłym lub częstomoczem, u pacjentów dorosłych, z niewystarczającą odpowiedzią lub z nadwrażliwością na leki antycholinergiczne.

- Nietrzymanie moczu u pacjentów dorosłych z **nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego** o podłożu neurogennym po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego oraz u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Zaburzenia skóry i jej przydatków:

- Uporczywa, ciężka, pierwotna **nadpotliwość pach**, przeszkadzająca w codziennych czynnościach i oporna na leczenie miejscowe.
- Przejściowa poprawa wyglądu następujących zmarszczek:
 - zmarszczki pionowe między brwiami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy maksymalnym zmarszczeniu brwi (tzw. zmarszczki gładziny czoła) i (lub),
 - zmarszczki w okolicy bocznego kąta oka o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy pełnym uśmiechu (zmarszczki typu „kurze łapki”) i (lub),
 - zmarszczki poziome czoła o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy maksymalnym uniesieniu brwi, u dorosłych osób, gdy ich nasilenie ma psychologiczny wpływ na pacjenta.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecane jednostki Allergan odnoszą się do produktu BOTOX i nie są porównywalne z jednostkami innych produktów toksyny botulinowej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku jest takie samo, jak u młodszych, dorosłych pacjentów. Należy stosować najmniejszą zalecaną dawkę w danym wskazaniu. W przypadku wstrzykiwania kolejnych dawek zaleca się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki produktu leczniczego, zachowując w oparciu o wskazania kliniczne możliwie najdłuższe odstępy między kolejnymi wstrzyknięciami. Ostrożność należy zachować w przypadku pacjentów o nietypowej historii w wywiadzie oraz przyjmujących jednocześnie inne leki. Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące pacjentów w wieku powyżej 65 lat po udarze przyjmujących produkt leczniczy BOTOX z powodu leczenia spastyczności stawu skokowego i stopy.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego BOTOX w innych wskazaniach niż opisane dla populacji pediatrycznej w punkcie 4.1. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania w przypadku wskazań innych niż spastyczność ogniskowa związana z dziecięcym porażeniem mózgowym. Obecnie dostępne dane odnośnie wskazań opisano w punktach 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1, jak pokazano w poniższej tabeli.

BOTOX powinien być podawany wyłącznie przez lekarzy z doświadczeniem w ocenie i leczeniu ogniskowej spastyczności u dzieci oraz w ramach zorganizowanego programu rehabilitacji.

Blefarospazm, połowiczy kurcz twarzy	12 lat (patrz punkt 4.4 i 4.8)
Dystonia szyjna	12 lat (patrz punkt 4.4 i 4.8)
Ogniskowa spastyczność u dzieci	2 lat (patrz punkt 4.4 i 4.8)
Nadpotliwość pach	12 lat (ograniczone dane u młodzieży w wieku między 12 i 17 lat, patrz punkt 4.4, 4.8 i 5.1)

Poniższe informacje są istotne podczas rekonstytucji:

Jeśli podczas jednego zabiegu używane są różne wielkości fiolek produktu leczniczego BOTOX

należy zwrócić uwagę, aby użyć właściwej ilości rozcieńczalnika, w celu uzyskania odpowiedniej liczby jednostek w 0,1 ml. Ilość rozcieńczalnika niezbędna do rekonstytucji produktu jest różna dla poszczególnych mocy. Każda strzykawka powinna być odpowiednio oznakowana.

Produkt leczniczy BOTOX poddać rekonstytucji, stosując jałowy roztwór soli fizjologicznej niezawierający środków konserwujących (0,9% chlorek sodu do wstrzykiwań).

Instrukcje dotyczące przygotowania produktu leczniczego do stosowania oraz stosowania, przenoszenia i usuwania fiolek podano w punkcie 6.6.

Sposób podawania

Szczegółowe zalecenia do poszczególnych wskazań zostały opisane poniżej.

BOTOX może być podawany jedynie przez lekarzy posiadających odpowiednie kwalifikacje i udokumentowane doświadczenie w prowadzeniu terapii i stosowaniu wymaganego sprzętu.

Ogólnie obowiązujący poziom optymalnej dawki oraz liczba miejsc wstrzyknięć do jednego mięśnia nie zostały ustalone do wszystkich wskazań. W takich przypadkach lekarz powinien opracować indywidualne schematy podawania produktu. Optymalny poziom dawki należy ustalić w wyniku prób z użyciem różnych stężeń produktu.

ZABURZENIA NEUROLOGICZNE:

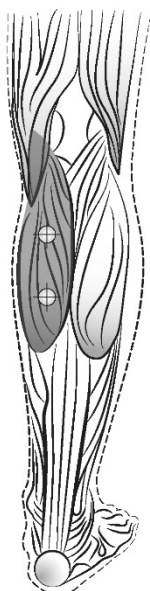
Ogniskowa spastyczność kończyny dolnej u dzieci

Zalecana igła:

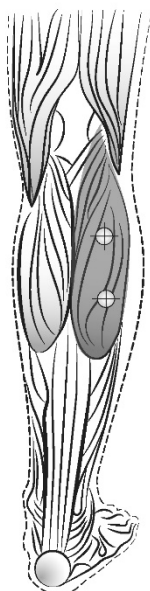
Jałowa igła w odpowiednim rozmiarze. Długość igły należy określić na podstawie położenia i głębokości mięśni.

Wskazówki dotyczące podania:

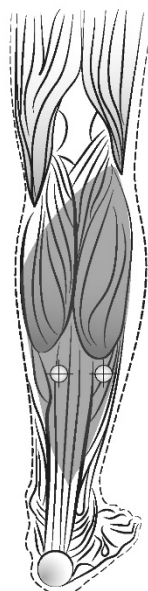
Zaleca się zlokalizowanie chorych mięśni za pomocą technik, takich jak elektromiograficzne prowadzenie igły, stymulacja nerwów lub ultrasonografia. Przed wstrzyknięciem można zastosować znieczulenie miejscowe lub znieczulenie miejscowe w połączeniu z minimalną lub umiarkowaną sedacją, zgodnie z lokalną praktyką. Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego BOTOX w leczeniu spastyczności u dzieci, w znieczuleniu ogólnym lub głębokiej sedacji / analgezji. Poniższy diagram wskazuje miejsca iniekcji w spastyczności kończyny dolnej u dzieci.



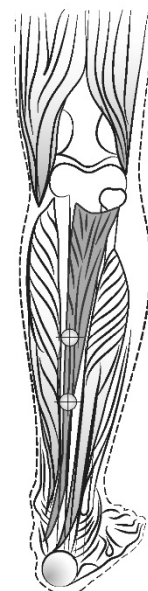
Głowa przyśrodkowa
mięśnia brzuchatego łydki



Głowa boczna
mięśnia brzuchatego



Mięsień
płaszczkowaty



Mięsień piszczelowy
tylny

Zalecana dawka:

Zalecana dawka w leczeniu spastyczności kończyny dolnej u dzieci wynosi 4 jednostki/kg do 8 jednostek/kg masy ciała i jest dzielona na mięśnie zajęte procesem chorobowym.

Dawkowanie produktu BOTOX w zależności od mięśnia w leczeniu spastyczności kończyny dolnej u dzieci

Mięsień	BOTOX 4 j./kg* (maksymalna ilość jednostek na mięsień)	BOTOX 8 j./kg** (maksymalna ilość jednostek na mięsień)	Liczba ostrzyki- wanych miejsc
Obowiązkowe mięśnie stawu sokowego			
Głowa przyśrodkowa m. brzuchatego łydki	1 j./kg (37.5 j.)	2 j./kg (75 j.)	2
Głowa boczna m. brzuchatego łydki	1 j./kg (37.5 j.)	2 j./kg (75 j.)	2
Płaszczkowaty	1 j./kg (37.5 j.)	2 j./kg (75 j.)	2
Piszczelowy tylny	1 j./kg (37.5 j.)	2 j./kg (75 j.)	2

* nie przekraczać całkowitej dawki 150 jednostek

** nie przekraczać całkowitej dawki 300 jednostek

Dawka całkowita:

Całkowita dawka produktu leczniczego BOTOX, podawana podczas jednej sesji terapeutycznej dla kończyny dolnej nie powinna przekraczać 8 jednostek/kg masy ciała lub 300 jednostek – w zależności, która dawka jest niższa. Jeżeli lekarz prowadzący uważa to za właściwe, u pacjenta należy rozważyć ponowne wstrzyknięcie, gdy efekt kliniczny poprzedniego wstrzyknięcia zmniejszył się, ale nie wcześniej niż 12 tygodni po poprzedniej iniekcji. W przypadku leczenia obu kończyn dolnych, dawka całkowita nie powinna

przekraczać niższej z następujących wartości: 10 jednostek/kg wagi ciała lub 340 jednostek, w odstępie 12 tygodni.

Informacje dodatkowe:

Leczenie produktem leczniczym BOTOX nie ma na celu zastąpienia standardowych schematów leczenia rehabilitacyjnego. Kliniczna poprawa następuje zazwyczaj w ciągu pierwszych dwóch tygodni po wstrzyknięciu produktu. Kolejne dawki powinny być podane po ustąpieniu poprawy klinicznej od ostatniej dawki, jednak nie wcześniej niż po trzech miesiącach.

Ogniskowa spastyczność kończyn górnych u pacjentów dorosłych po udarze

Zalecana igła:

Jałowa igła o rozmiarze 25, 27 lub 30 Ga. Długość igły należy dobrać w oparciu o głębokość i umiejscowienie mięśni.

Wskazówki dotyczące podania:

W lokalizacji zajętych mięśni może być przydatna kontrola EMG lub techniki stymulacji nerwów. Dzięki licznym miejscom wstrzyknięcia, uzyskuje się równomierny kontakt produktu BOTOX z unerwionymi obszarami mięśnia, co jest szczególnie ważne w przypadku większych mięśni.

Zalecana dawka:

Dokładna dawka i liczba miejsc wstrzyknięć powinna być ustalona indywidualnie w zależności od wielkości, liczby i lokalizacji zaatakowanych mięśni, nasilenia spastyczności, miejscowego osłabienia siły mięśniowej oraz odpowiedzi pacjenta na wcześniejsze leczenie. W kontrolowanych badaniach klinicznych podawane były następujące dawki:

Mięsień	Całkowita dawka; liczba miejsc
Flexor digitorum profundus	15 - 50 jednostek; 1-2 miejsca
Flexor digitorum sublimis	15 - 50 jednostek; 1-2 miejsca
Flexor carpi radialis	15 - 60 jednostek; 1-2 miejsca
Flexor carpi ulnaris	10 - 50 jednostek; 1-2 miejsca
Adductor pollicis	20 jednostek; 1-2 miejsca
Flexor pollicis longus	20 jednostek; 1-2 miejsca

Maksymalna Dawka całkowita:

W kontrolowanych i otwartych niekontrolowanych badaniach klinicznych podawano dawki pomiędzy 200 i 240 jednostek, które były dzielone pomiędzy wybrane mięśnie i podawane podczas jednego zabiegu.

Informacje dodatkowe:

W kontrolowanych badaniach klinicznych pacjenci byli obserwowani przez 12 tygodni po pojedynczym zabiegu. Poprawa kliniczna w zakresie napięcia mięśniowego występuje w okresie 2 tygodni, a maksymalny skutek uzyskuje się po 4 - 6 tygodniach. W otwartym niekontrolowanym badaniu, będącym kontynuacją poprzedniego badania, większości pacjentom ponownie wstrzyknięto produkt po przerwie 12 do 16 tygodni, gdy napięcie mięśniowe uległo zmniejszeniu. Pacjenci ci otrzymali do 4 wstrzyknięć o maksymalnej skumulowanej dawce 960 jednostek w ciągu 54 tygodni. Leczenie może być powtórzone po zaniknięciu skutku działania toksyny, jeżeli

w opinii lekarza prowadzącego jest to zasadne. Nie należy podawać kolejnych wstrzyknięć przed upływem 12 tygodni. Stopień i rodzaj spastyczności mięśni może wymagać dopasowania dawek produktu BOTOX w czasie ponownych wstrzykiwań. Należy stosować najmniejsze skuteczne dawki.

Ogniskowa spastyczność kończyn dolnych u pacjentów dorosłych po udarze

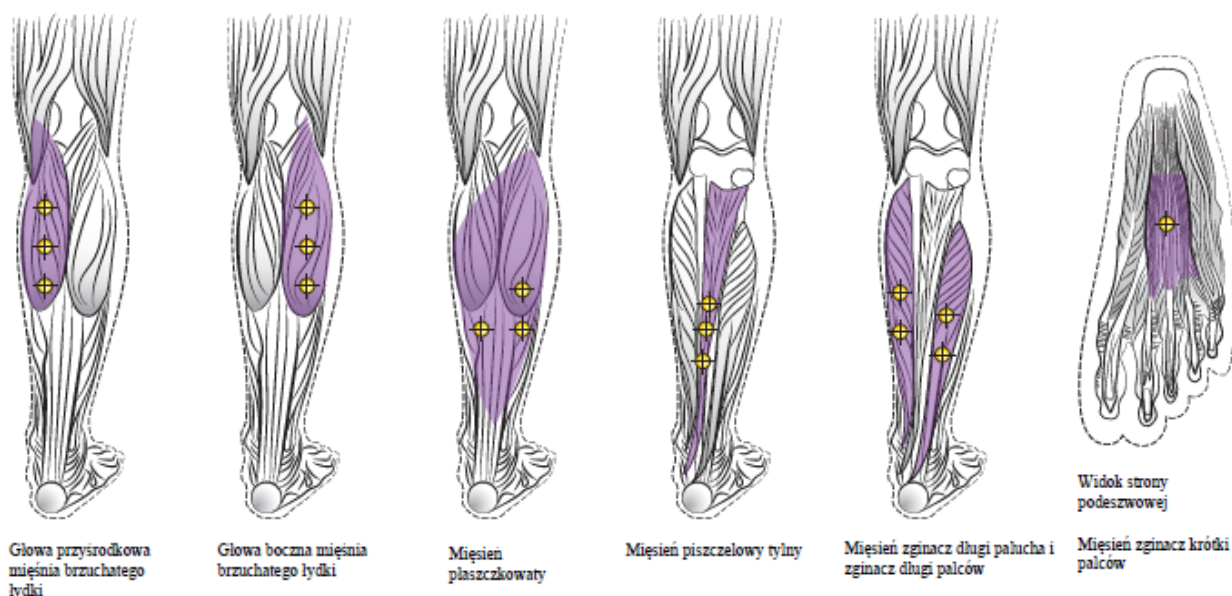
Zalecana igła:

Jałowa igła o rozmiarze 25, 27 lub 30 Ga. Długość igły należy dobrać w oparciu o głębokość i umiejscowienie mięśni.

Wskazówki dotyczące podania:

W lokalizacji zajętych mięśni może być przydatna kontrola EMG lub techniki stymulacji nerwów. Dzięki licznym miejscom wstrzyknięcia, uzyskuje się równomierny kontakt produktu BOTOX z unerwionymi obszarami mięśnia, co jest szczególnie ważne w przypadku większych mięśni.

Poniższe ryciny przedstawiają miejsca wstrzyknięć.



Zalecana dawka:

Dawkowanie produktu leczniczego BOTOX w leczeniu kończyny dolnej u dorosłych z wyszczególnieniem mięśni:

Mięsień	Całkowita dawka; liczba miejsc
Brzuchaty łydki	
Głowa przysiodkowa	75 jednostek; 3 miejsca
Głowa boczna	75 jednostek; 3 miejsca
Płaszczkowaty	75 jednostek; 3 miejsca
Piszczelowy tylny	75 jednostek; 3 miejsca
Zginacz długi palucha	50 jednostek; 2 miejsca
Zginacz długi palców	50 jednostek; 2 miejsca
Zginacz krótki palców	25 jednostek; 1 miejsce

Zalecana dawka w leczeniu spastyczności kończyny dolnej u dorosłych, obejmującej staw skokowy i stopę, wynosi od 300 jednostek do 400 jednostek podzielonych na maksymalnie do 6 mięśni, zgodnie z powyższą tabelą. Maksymalna zalecana dawka podczas jednego zabiegu wynosi 400 jednostek.

Informacje dodatkowe:

Leczenie może być powtórzone po zaniknięciu skutku działania toksyny, jeżeli w opinii lekarza prowadzącego jest to zasadne. Nie należy wstrzykiwać kolejnych dawek przed upływem 12 tygodni.

Kurcz powiek (blefarospazm)/połowiczny kurcz twarzy

Zalecana igła:

Jałowa igła o rozmiarze 27 - 30 Ga (0,40 – 0,30 mm)

Wskazówki dotyczące podania:

Nie jest konieczne podawanie toksyny pod kontrolą elektromiograficzną.

Zalecana dawka:

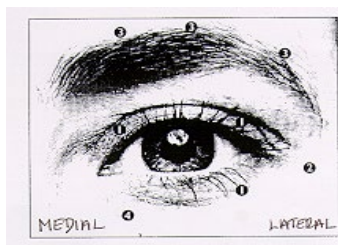
Zalecaną wstępną dawką jest 1,25 - 2,5 jednostek podawanych do przyśrodkowej i bocznej części mięśnia okrężnego oczu powieki górnej i bocznej części mięśnia okrężnego oczu powieki dolnej. Niekiedy dodatkowo podaje się toksynę w okolice brwi i mięśni górnej części twarzy, jeśli ich skurcze utrudniają patrzenie.

Dawka całkowita:

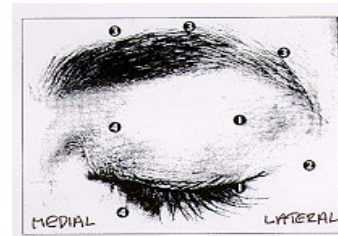
Początkowa dawka nie powinna przekraczać 25 jednostek na jedno oko. W leczeniu kurczu powiek (blefarospazm) całkowita dawka podana w ciągu 12 tygodni nie powinna przekraczać 100 jednostek.

Informacje dodatkowe:

W celu zmniejszenia ryzyka opadania powieki należy unikać wstrzyknięć w pobliżu mięśnia dźwigacza powieki górnej. Aby zredukować występowanie komplikacji podwójnego widzenia należy unikać wstrzyknięć w przyśrodkową część dolnej powieki, w skutek czego zmniejsza się zewnętrzne skośne rozproszanie toksyny. Poniższe ryciny wskazują możliwe miejsca wstrzyknięcia produktu:



Przyśrodkowy boczny



Przyśrodkowy boczny

Zazwyczaj pierwszy wynik działania toksyny jest zauważalny w ciągu trzech dni, zaś maksymalny skutek działania uzyskuje się w ciągu tygodnia lub dwóch po wstrzyknięciu. Uzyskany skutek utrzymuje się przez około 3 miesiące, po których można powtarzać leczenie. Przy kolejnych wstrzyknięciach dawkę można zwiększyć nawet dwukrotnie, jeżeli skuteczność pierwszego wstrzyknięcia została uznana za niewystarczającą. Wydaje się jednak, że nie uzyskuje się

większego skutku po podaniu dawek większych niż 5 jednostek w jedno miejsce. Zazwyczaj nie uzyskuje się większej skuteczności przez podawanie produktu leczniczego częściej, niż co trzy miesiące.

Pacjenci z połowicznym kurczem twarzy lub zaburzeniami nerwu VII powinni być leczeni tak jak z jednostronnym kurczem powiek (blefarospazm), z dodatkowymi wstrzyknięciami w inne zaatakowane mięśnie twarzy zgodnie z wymaganiami.

Dystonia szyjna

Zalecana igła:

Jałowa igła o rozmiarze 25 - 30 Ga (0,5 – 0,3 mm)

Wskazówki dotyczące podania:

W badaniach klinicznych leczenie dystonii szyjnej zazwyczaj obejmowało wstrzykiwanie produktu leczniczego BOTOX w mięśnie: *sternocleidomastoideus*, *levator scapulae*, *scalenus*, *splenius capitis*, *semispinalis*, *longissimus i* (lub) *trapezius*. W razie konieczności leczeniu mogą być poddane również inne mięśnie odpowiedzialne za kontrolę pozycji głowy.

Masa mięśnia i stopień hipertrofii lub atrofii są czynnikami, jakie należy wziąć pod uwagę przy wyborze odpowiedniej dawki. W dystonii szyjnej rodzaj aktywności mięśnia może ulec spontanicznej zmianie bez zmian w obrazie klinicznym dystonii.

W przypadku trudności identyfikacji poszczególnych mięśni, należy dokonywać wstrzyknięć pod kontrolą EMG.

Zalecana dawka:

Nie można podawać więcej niż 200 jednostek na początku leczenia. Ewentualne zmiany dawki są możliwe w kolejnych wstrzyknięciach w zależności od reakcji na leczenie.

We wstępnych kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących ustalenia bezpieczeństwa i skuteczności w przypadku dystonii szyjnej, dawki po rekonstytucji produktu BOTOX wahały się od 140 do 280 jednostek. W najnowszych badaniach dawki wahały się od 95 do 360 jednostek (ze średnią 240 jednostek). Tak jak w wypadku każdego podawania produktu leczniczego, dawki początkowe u pacjenta pierwszy raz przyjmującego dany produkt powinny stanowić najmniejsze skuteczne dawki. Nie należy podawać więcej niż 50 jednostek w jedno miejsce. Nie można podawać więcej niż 100 jednostek do mięśnia *sternocleidomastoideus*. W celu ograniczenia przypadków zaburzeń połykania nie należy podawać toksyny do obydwu mięśni mostkowo-obojędkowo-sutkowych jednocześnie.

Dawka całkowita:

Nie należy przekraczać całkowitej dawki 300 jednostek podanej podczas jednego zabiegu. Optymalna liczba miejsc wstrzyknięć zależy od wielkości mięśnia. Nie zaleca się krótszych odstępów pomiędzy wstrzyknięciami niż 10 tygodni.

Informacje dodatkowe:

Kliniczna poprawa zauważalna jest zazwyczaj w ciągu pierwszych dwóch tygodni po wstrzyknięciu produktu. Maksymalny skutek kliniczny uzyskuje się zwykle po około 6 tygodniach od wstrzyknięć. Nie zaleca się krótszych odstępów pomiędzy wstrzyknięciami niż 10 tygodni. Skuteczność terapeutyczna, jak wykazały badania kliniczne, może utrzymywać się przez różny okres (od 2 do 33 tygodni), zazwyczaj jednak około 12 tygodni.

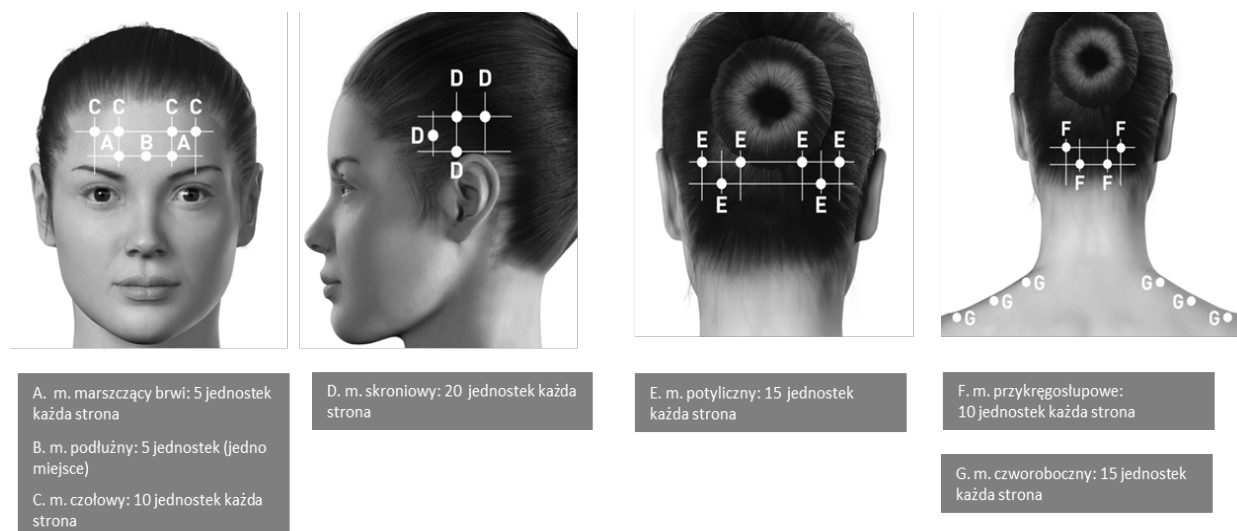
Przewlekła migrena**Zalecana igła:**

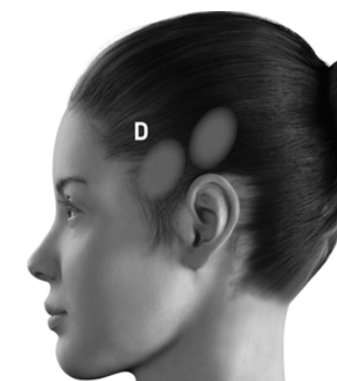
Jałowa igła o rozmiarze 30 G, 0,5 cala

Wskazówki dotyczące podania:

Rozpoznanie chronicznej migreny, a także podanie produktu leczniczego BOTOX powinno odbywać się wyłącznie pod nadzorem lekarza neurologa, specjalisty z zakresu leczenia migreny.

Wstrzyknięć dokonuje się w mięśnie 7 okolic głowy/szyi, zgodnie z rycinami i tabelą zamieszczoną poniżej. U pacjentów o bardzo grubych mięśniach szyi może zachodzić potrzeba użycia igły 1-calowej. Z wyjątkiem mięśnia podłużnego, do którego produkt leczniczy należy wstrzyknąć w jedno miejsce (w linii środkowej mięśnia), wszystkie mięśnie należy ostrzyknąć obustronnie. Połowę zastrzyków należy podać w mięśnie po lewej, a drugą połowę w mięśnie po prawej stronie głowy i szyi. Jeśli ból dominuje w określonej okolicy/ach, można wykonać dodatkowe wstrzyknięcia po jednej lub obu stronach do 3 określonych grup mięśni (potylicznego, skroniowego i czworobocznego); do każdego mięśnia można wstrzyknąć dawkę maksymalną, podaną w poniższej tabeli.

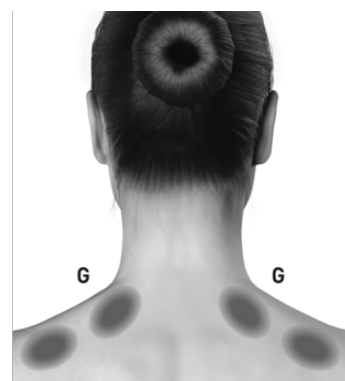
Poniższe ryciny przedstawiają miejsca wstrzyknięć:**Poniższe ryciny przedstawiają zalecane grupy mięśni do dodatkowych, alternatywnych miejsc wstrzyknięć:**



D. m. skroniowy: 5 jednostek/stronę
(≤2 dodatkowe miejsca wstrzyknięć)



E. m. potyliczny: 5 jednostek/stronę
(≤2 dodatkowe miejsca wstrzyknięć)



G. m. przykregoslupowe:
: 5 jednostek/stronę
(≤4 dodatkowe miejsca wstrzyknięć)

Zalecana dawka:

W leczeniu przewlekłej migreny zaleca się od 155 do 195 jednostek (j.) po rekonstytucji produktu leczniczego BOTOX wstrzykiwanego domięśniowo (*im.*) po 0,1 ml (5 j.) do 31 maksymalnie 39 miejsc.

Dawkowanie produktu leczniczego BOTOX u pacjentów z przewlekłą migreną z wyszczególnieniem mięśni:

	Zalecana dawka
Mięśnie głowy/ szyi	Dawka całkowita (liczba miejsc ^a)
Mięsień marszczący brwi ^b	10 j. (2 miejsca)
Podłużny	5 j. (1 miejsce)
Czołowy ^b	20 j. (4 miejsca)
Skroniowy ^b	40 j. (8 miejsc) do 50 j. (do 10 miejsc)
Potyliczny ^b	30 j. (6 miejsc) do 40 j. (do 8 miejsc)
Grupa mięśni przykregoslupowych ^b	20 j. (4 miejsca)
Czworoboczny ^b	30 j. (6 miejsc) do 50 j. (do 10 miejsc)
Całkowity zakres dawkowania:	155 j. do 195 j. 31 do 39 miejsc

^a 1 wstrzyknięcie *im.* = 0,1 ml = 5 j. produktu leczniczego BOTOX

^b Dawka wstrzykiwana obustronnie

Informacje dodatkowe:

Zaleca się powtarzanie leczenia co 12 tygodni.

ZABURZENIA CZYNNOŚCI PĘCHERZA MOCZOWEGO

Pacjenci nie mogą być leczeni, jeśli mają zakażenie dróg moczowych.

1-3 dni przed procedurą wstrzyknięcia, w dniu jej przeprowadzania oraz 1-3 dni po podaniu produktu leczniczego, należy stosować profilaktycznie antybiotykoterapię.

Należy zalecić pacjentom odstawienie leków przeciwplatek co najmniej 3 dni przed wstrzyknięciem produktu leczniczego. Należy odpowiednio postępować w przypadku pacjentów stosujących terapię przeciwzakrzepową, aby zmniejszyć ryzyko krwawienia.

W leczeniu zaburzeń czynności pęcherza moczowego, BOTOX powinien być stosowany wyłącznie przez lekarzy, którzy posiadają odpowiednie doświadczenie w zakresie diagnozowania oraz leczenia zaburzeń czynności pęcherza moczowego (np. lekarze specjaliści w zakresie urologii i uroginekologii).

Idiopatyczna nadreaktywność pęcherza moczowego

Zalecana igła:

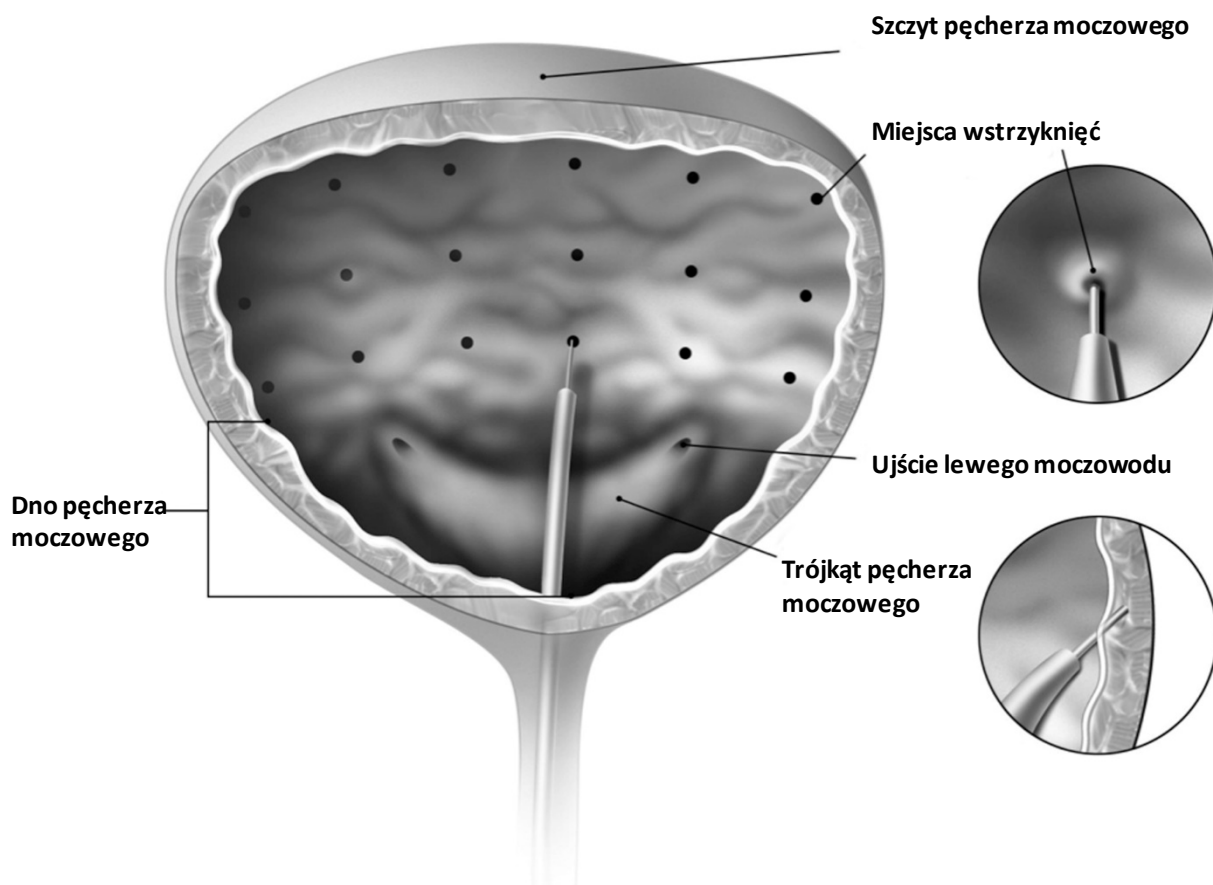
Może zostać użyty cystoskop elastyczny lub sztywny. Przed rozpoczęciem wstrzykiwania igłę iniekcyjną należy wypełnić ok. 1 ml produktu leczniczego (w zależności od długości igły), aby usunąć jakiekolwiek powietrze.

Wskazówki dotyczące podania:

W zależności od lokalnej praktyki przed procedurą wstrzyknięcia można zastosować dopęcherzowe wkroplenie rozcieńczonych środków znieczulających (z sedacją lub bez). W przypadku miejscowego wkraplania środków znieczulających, przed kolejnymi etapami procedury pęcherza należy odsączyć i wypłukać jałowym roztworem soli fizjologicznej.

Produkt leczniczy BOTOX po rekonstytucji (100 jednostek w 10 ml) wstrzykiwać do mięśnia wypieracza przez cystoskop elastyczny lub sztywny, omijając trójkąt i dno pęcherza. Do pęcherza należy wkroplić wystarczająco dużo roztworu soli fizjologicznej, by osiągnąć odpowiednią wizualizację wstrzykiwania, ale należy unikać nadmiernego rozdęcia.

Iglę należy wprowadzać do mięśnia wypieracza na głębokość ok. 2 mm. Wstrzykiwać po 0,5 ml w 20 miejsc (całkowita objętość: 10 ml), zachowując odstępy ok. 1 cm (patrz schemat powyżej). Aby pełna dawka została podana, w ostatnim wstrzyknięciu należy podać ok. 1 ml sterylnego roztworu soli fizjologicznej. Po wykonaniu wstrzyknięć nie należy odsączyć roztworu soli użytego w celu zwizualizowania ścian pęcherza, aby pacjent mógł zademonstrować zdolność do oddawania moczu przed opuszczeniem kliniki. Pacjenta należy obserwować przez co najmniej 30 minut po zakończeniu wstrzykiwań i do wystąpienia spontanicznego oddania moczu.



Zalecana dawka:

Zalecana dawka to 100 jednostek produktu leczniczego BOTOX wstrzykiwanego po 0,5 ml (5 jednostek) w 20 miejsc w obrębie mięśnia wypieracza.

Informacje dodatkowe:

Poprawa kliniczna na ogół występuje w ciągu 2 tygodni. Należy rozważyć ponowne podanie produktu leczniczego, gdy skutek kliniczny wcześniejszego wstrzyknięcia uległ zmniejszeniu (w badaniach klinicznych III fazy mediana czasu trwania w oparciu o ilość pacjentów zgłaszających się do ponownego leczenia, wyniosła 166 dni (ok. 24 tygodnie)), ale nie wcześniej niż po upływie 3 miesięcy od poprzedniego podania produktu leczniczego do pęcherza.

Nietrzymanie moczu u pacjentów z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego

Zalecana igła:

Może zostać użyty cystoskop elastyczny lub sztywny. Przed rozpoczęciem wstrzykiwania igłę iniekcyjną należy wypełnić ok. 1 ml produktu leczniczego (w zależności od długości igły), aby usunąć jakiegokolwiek powietrze.

Wskazówki dotyczące podania:

W zależności od lokalnej praktyki przed procedurą wstrzyknięcia można zastosować dopęcherzowe wkroplenie rozcieńczonych środków znieczulających (z sedacją lub bez) lub znieczulenie ogólne. W przypadku miejscowego wkraplania środków znieczulających, przed kolejnymi etapami procedury pęcherz należy odsączyć i wypłukać jałowym roztworem soli fizjologicznej.

BOTOX po rekonstytucji (200 jednostek w 30 ml) wstrzykiwać do mięśnia wypieracza przez cystoskop elastyczny lub sztywny, omijając trójkąt i dno pęcherza. Do pęcherza należy wkroplić wystarczająco dużo roztworu soli fizjologicznej, by osiągnąć odpowiednią wizualizację wstrzykiwania, ale należy unikać nadmiernego rozdęcia.

Iglę należy wprowadzać do mięśnia wypieracza na głębokość ok. 2 mm. Wstrzykiwać po 1 ml w 30 miejsc (całkowita objętość: 30 ml), zachowując odstępy ok. 1 cm (patrz schemat poniżej). Aby pełna dawka została podana, w ostatnim wstrzyknięciu należy podać ok. 1 ml sterylnego roztworu soli fizjologicznej. Po wykonaniu wstrzyknięć należy odsączyć roztwór soli użyty w celu zwizualizowania ściany pęcherza. Pacjenta należy obserwować przez co najmniej 30 minut po zakończeniu wstrzykiwań.

Zalecana dawka:

Zalecana dawka to 200 jednostek produktu leczniczego BOTOX wstrzykiwanego po 1 ml (ok. 6,7 jednostki) w 30 miejsc w obrębie mięśnia wypieracza.

Informacje dodatkowe:

Poprawa kliniczna na ogół występuje w ciągu 2 tygodni. Należy rozważyć ponowne podanie produktu leczniczego, gdy efekt kliniczny wcześniejszego wstrzyknięcia uległ zmniejszeniu (w badaniach klinicznych III fazy mediana czasu trwania w oparciu o ilość pacjentów zgłaszających się do ponownego leczenia, wyniosła 256–295 dni (~ 36-42 tygodni) w przypadku podania 200 jednostek produktu leczniczego BOTOX), ale nie wcześniej niż po upływie 3 miesięcy od poprzedniego podania produktu leczniczego do pęcherza.

ZABURZENIA SKÓRY I JEJ PRZYDATKÓW

Pierwotna nadpotliwość pach

Zalecana igła:

Jałowa igła o rozmiarze 30 Ga

Wskazówki dotyczące podania:

Obszar nadpotliwości określa się używając technik barwieniowych np. testu jodynowo-skrobiowego Minora.

Zalecana dawka:

50 jednostek produktu BOTOX wstrzykiwane jest śródskórnym w wielu, równo rozmieszczonych punktach usytuowanych w odległości około 1-2 cm od siebie, w obrębie obszaru nadpotliwości każdej pachy.

Dawka całkowita:

Stosowanie dawek innych niż 50 jednostek podawanych do jednej pachy nie jest zalecane. Wstrzyknięcia nie powinny być stosowane częściej niż co 16 tygodni (patrz punkt 5.1).

Informacje dodatkowe:

Zazwyczaj kliniczną poprawę obserwuje się w ciągu pierwszego tygodnia po podaniu produktu. Kolejne wstrzyknięcia produktu BOTOX mogą być wykonane, kiedy obserwuje się zmniejszenie skutku klinicznego po wcześniejszym wstrzyknięciu oraz gdy lekarz prowadzący uzna je za konieczne.

Linie gładzizny czoła

Zalecana igła:

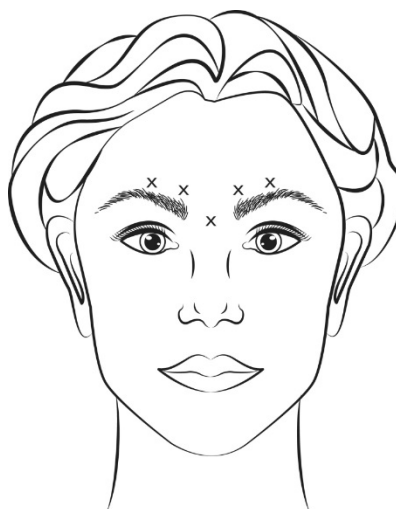
Jałowa igła o rozmiarze 30 Ga

Wskazówki dotyczące podania:

Aby zapobiec powikłaniu w postaci opadania powieki, należy unikać wykonywania wstrzyknięć w okolicę mięśnia dźwigacza powieki górnej. Dotyczy to w sposób szczególny pacjentów z nasilonym zespołem opadania brwi. Wstrzyknięcia w przyśrodkowe części mięśni marszczących brwi powinny być wykonywane co najmniej 1 cm powyżej części kostnych brzegu nadoczołowego.

Podczas wstrzykiwania produktu leczniczego BOTOX w pionowe zmarszczki między brwiami widoczne przy maksymalnym zmarszczeniu brwi (tzw. zmarszczki gładzizny czoła) należy zachować szczególną ostrożność, aby uniknąć wstrzyknięć w naczynia krwionośne, patrz punkt 4.4.

Ryc. 1.



Zalecana dawka:

W pięć miejsc podaje się po 0,1 ml (4 jednostki) produktu. Wykonuje się po dwa wstrzyknięcia w każdy z mięśni marszczących brwi i jedno w mięsień podłużny nosa, podając łącznie 20 jednostek produktu.

Informacje dodatkowe:

Poprawa w zakresie wyglądu linii gładzizny czoła zwykle jest zauważalna w ciągu tygodnia po leczeniu. Skutek terapii utrzymuje się przez okres do 4 miesięcy. Odstępy pomiędzy sesjami terapeutycznymi nie powinny być krótsze niż 3 miesiące.

Zmarszczki typu „kurze łapki”

Zalecana igła:

Jałowa igła o rozmiarze 30 Ga

Wskazówki dotyczące podania:

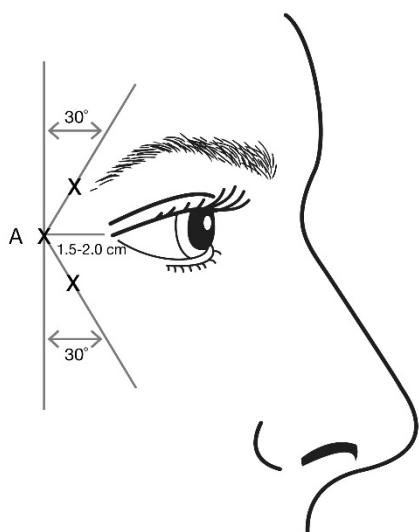
Aby ograniczyć ryzyko opadania powieki, nie należy przekraczać maksymalnej, zalecanej dawki 4 jednostek produktu w każde miejsce wstrzyknięcia, ani zalecanej liczby miejsc wstrzyknięć. Ponadto wstrzyknięć należy dokonywać skroniowo w stosunku do krawędzi oczodołu, zachowując tym

samym bezpieczną odległość do mięśni odpowiedzialnych za unoszenie powieki.

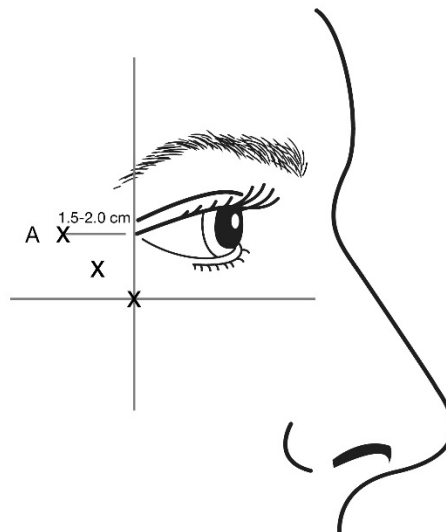
Podczas wstrzyknięcia igła powinna być ustawiona ukośnie w górę i skierowana w stronę przeciwną do oka. Pierwsza iniekcja (A) powinna być podana około 1,5 do 2,0 cm skroniowo w stosunku do bocznego kąta oka i bezpośrednio skroniowo w stosunku do krawędzi oczodołu. Kolejne miejsca iniekcji zależą od tego, czy zmarszczki znajdują się powyżej czy poniżej bocznego kąta oka (patrz Ryc. 2.), bądź też głównie poniżej bocznego kąta oka (patrz Ryc. 3.).

Podczas wstrzykiwania produktu leczniczego BOTOX w zmarszczki w okolicy bocznego kąta oka, widoczne podczas pełnego uśmiechu, należy zachować szczególną ostrożność, aby uniknąć wstrzyknięć w naczynia krwionośne, patrz punkt 4.4.

Ryc. 2.



Ryc. 3.



Zalecana dawka:

W każde z 3 miejsc wstrzyknąć po każdej ze stron (łącznie 6 miejsc iniekcji) należy podać 0,1 ml (4 j.) produktu w obrębie bocznej części mięśnia okrężnego oka, podając łącznie 24 jednostki w całkowitej objętości 0,6 ml (12 jednostek po każdej ze stron).

W przypadku jednoczesnego leczenia zmarszczek gładziny czoła widocznych podczas maksymalnego zmarszczenia brwi, dawka dla zmarszczek w okolicy bocznych kątów oczu, widocznych przy pełnym uśmiechu wynosi 24 jednostki oraz 20 jednostek dla zmarszczek gładziny czołowej (patrz zalecenia dotyczące podawania w przypadku zmarszczek gładziny czołowej), dając łączną dawkę 44 jednostek w całkowitej objętości 1,1 ml.

Informacje dodatkowe:

Zmniejszenie nasilenia zmarszczek typu „kurze łapki” widocznych podczas pełnego uśmiechu, według oceny badacza, następowało w ciągu pierwszego tygodnia leczenia. Mediana czasu utrzymywania się działania terapeutycznego wynosiła 4 miesiące.

Odstępy pomiędzy sesjami terapeutycznymi nie powinny być krótsze niż 3 miesiące.

Zmarszczki poziome czoła widoczne przy maksymalnym uniesieniu brwi

Zalecana igła:

Jałowa igła o rozmiarze 30 Ga

Wskazówki dotyczące podania:

Aby określić odpowiednie miejsca wstrzyknięcia do mięśnia czołowego, należy ocenić ogólną zależność pomiędzy rozmiarem czoła pacjenta a rozkładem aktywności mięśnia czołowego.

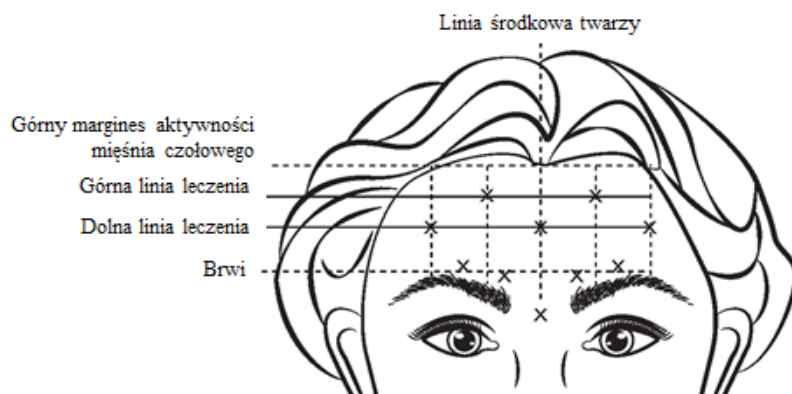
Za pomocą delikatnego badania palpacyjnego czoła przy rozluźnionych mięśniach oraz podczas maksymalnego uniesienia brwi należy zlokalizować następujące poziome linie leczenia:

- Górny margines aktywności mięśnia czołowego: ok. 1 cm powyżej najwyższej zmarszczki na czole.
- Dolna linia leczenia: pośrodku pomiędzy górnym marginesem aktywności mięśnia czołowego a brwiami, co najmniej 2 cm powyżej brwi.
- Górna linia leczenia: pośrodku pomiędzy górnym marginesem aktywności mięśnia czołowego a dolną linią leczenia.

Pięć wstrzyknięć należy wykonać w punktach przecięcia poziomych linii leczenia z następującymi pionowymi liniami orientacyjnymi:

- Na dolnej linii leczenia, w linii środkowej twarzy oraz 0,5-1,5 cm przyśrodkowo od stwierdzonego palpacyjnie grzebienia skroniowego; powtórzyć po drugiej stronie.
- Na górnej linii leczenia, pośrodku pomiędzy bocznym a przyśrodkowym miejscem wstrzyknięcia w dolnej linii leczenia; powtórzyć po drugiej stronie.

Ryc. 4.



Należy zwrócić szczególną uwagę, aby nie wstrzyknąć produktu leczniczego BOTOX do naczynia krwionośnego podczas wstrzykiwania w zmarszczki poziome czoła widoczne podczas maksymalnego uniesienia brwi (patrz punkt 4.4).

Zalecana dawka:

Do każdego z 5 miejsc wstrzyknięcia w mięsień czołowy podaje się po 0,1 ml (4 jednostki) produktu, co łącznie daje dawkę 20 jednostek o całkowitej objętości 0,5 ml (patrz Ryc. 4).

Łączna dawka podawana w leczeniu zmarszczek poziomych czoła (20 jednostek) oraz zmarszczek gładziny czoła (20 jednostek) wynosi 40 jednostek/1,0 ml.

W przypadku jednoczesnego leczenia zmarszczek gładziny czoła i zmarszczek typu „kurze łapki” całkowita dawka wynosi 64 jednostki i obejmuje 20 jednostek na zmarszczki poziome czoła, 20 jednostek na zmarszczki gładziny czoła (patrz Zalecana dawka na zmarszczki gładziny czoła i Ryc. 1) oraz 24 jednostki na zmarszczki typu „kurze łapki” (patrz Zalecana dawka na zmarszczki typu „kurze łapki” i Ryc. 2 i 3).

Dodatkowe informacje:

Przerwy pomiędzy zabiegami nie powinny być krótsze niż 3 miesiące.

Nie zbadano skuteczności i bezpieczeństwa wielokrotnych wstrzyknięć produktu leczniczego BOTOX w leczeniu poziomych zmarszczek czoła trwającym powyżej 12 miesięcy.

UWAGI DOTYCZĄCE WSZYSTKICH WSKAZAŃ

W przypadku niepowodzenia terapeutycznego po pierwszym zabiegu, definiowanego jako brak znamiennej poprawy po miesiącu od podania produktu w porównaniu ze stanem wyjściowym, należy rozważyć następujące strategie postępowania:

- Kliniczną weryfikację, która może obejmować badanie elektromiograficzne w celu oceny działania toksyny w mięśniu/mięśniach, po wstrzyknięciu.
- Analizę przyczyn niepowodzenia, do których można zaliczyć między innymi:
 - niewłaściwy wybór mięśni do wstrzyknięcia,
 - za małą dawkę produktu,

- nieprawidłową technikę wstrzyknięć,
- występowanie stałego przykurczu,
- za słabe mięśnie antagonistyczne,
- powstanie przeciwciał neutralizujących toksynę.
- Ponowne rozważenie wskazania do leczenia z zastosowaniem toksyny botulinowej typu A.
- Jeśli nie wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane po pierwszym zabiegu, należy rozważyć powtórzenie leczenia ze zwróceniem uwagi na następujące problemy:
 - a) właściwy dobór dawki produktu w oparciu o analizę wcześniejszego niepowodzenia terapeutycznego,
 - b) zastosowanie EMG,
 - c) zachowanie trzymiesięcznego odstępu pomiędzy kolejnymi zabiegami.

W przypadku braku lub niezadowalającego skutku leczniczego po drugim cyklu leczenia należy rozważyć zastosowanie alternatywnych metod postępowania.

W leczeniu dorosłych pacjentów, w tym leczenia z powodu wielu wskazań, maksymalna łączna dawka nie powinna przekraczać 400 jednostek, w odstępach 12-tygodniowych.

4.3 Przeciwwskazania

BOTOX jest przeciwwskazany:

- u osób o znanej nadwrażliwości na kompleks neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- jeśli w miejscu, w którym ma być podany, występuje zakażenie.

W przypadku leczenia zaburzeń czynności pęcherza moczowego produkt leczniczy BOTOX jest przeciwwskazany także:

- u pacjentów z zakażeniem dróg moczowych w momencie leczenia;
- u pacjentów z ostrym zatrzymaniem moczu w momencie terapii, którzy nie są rutynowo poddani cewnikowaniu;
- u pacjentów, którzy nie chcą i (lub) nie mogą rozpocząć cewnikowania po terapii, jeśli byłoby to konieczne.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne ostrzeżenia dotyczące wszystkich wskazań

Nie należy przekraczać zalecanych dawek ani częstości podawania produktu leczniczego BOTOX z uwagi na ryzyko przedawkowania, nadmiernego osłabienia mięśni, rozprzestrzeniania się toksyny w miejsca odległe od miejsca podania oraz powstania przeciwciał neutralizujących.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Dawkowanie początkowe u pacjentów dotychczas nieleczonych należy rozpocząć od najmniejszej dawki zalecanej w poszczególnych wskazaniach.

Zarówno lekarze przepisujący produkt, jak i pacjenci powinni być świadomi, że działania niepożądane mogą wystąpić mimo dobrej tolerancji wcześniejszych wstrzyknięć. Należy zatem zachować ostrożność za każdym razem kiedy produkt jest podawany.

Donoszono o występowaniu działań niepożądanych związanych z rozprzestrzenianiem się toksyny w miejsca odległe od miejsca podania (patrz: punkt 4.8). Niekiedy powodowały one śmierć pacjenta, w niektórych przypadkach związaną z utrudnieniem połykania (dysfagią), zapaleniem płuc i (lub) znacznym osłabieniem. Objawy te są zgodne z mechanizmem działania toksyny botulinowej, a ich występowanie stwierdzano w kilka godzin do kilku tygodni po podaniu. Ryzyko wystąpienia w/w objawów jest prawdopodobnie większe w przypadku pacjentów z chorobami współistniejącymi oraz

zaburzeniami, które mogą predysponować do ich wystąpienia, w tym również u dzieci i dorosłych leczonych z powodu spastyczności oraz w przypadku pacjentów otrzymujących duże dawki produktu leczniczego.

U pacjentów leczonych terapeutycznymi dawkami także może wystąpić nadmierne osłabienie mięśni.

Należy zachować ostrożność stosując produkt u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów znacznie osłabionych. Zasadniczo, badania kliniczne z udziałem produktu leczniczego BOTOX nie wykazały różnic w odpowiedzi pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku w porównaniu z pacjentami młodszymi. Należy ostrożnie ustalać dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku, zaczynając od dolnej granicy zakresu dawkowania.

Lekarz powinien decydować o podjęciu leczenia, w oparciu o stosunek korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Donoszono o występowaniu zaburzeń połykania również wówczas, gdy produkt podawany był w inne miejsce, niż mięśnie szyi (patrz punkt 4.4. „Dystonia szyjna”).

U pacjentów z subklinicznymi lub klinicznymi objawami nieprawidłowości przewodzenia nerwowo-mięśniowego, jak *myasthenia gravis* czy zespół Lamberta-Eatona u pacjentów z obwodowymi neuropatiami ruchowymi (np. stwardnienie zanikowe boczne albo neuropatia ruchowa) produkt BOTOX powinien być stosowany z dużą ostrożnością i pod ścisłą kontrolą. Może u nich występować nadmierna wrażliwość na takie czynniki, jak toksyna botulinowa, co może prowadzić do nadmiernego osłabienia mięśni, zaś ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych układowych działań niepożądanych (w tym ciężkiej dysfagii i zaburzeń układu oddechowego) może być zwiększone nawet w wyniku zastosowania typowych dawek tego produktu. U takich pacjentów produkt powinien być stosowany pod ścisłą kontrolą lekarza specjalisty i tylko wówczas, gdy uważa się, że korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem.

Pacjenci z dysfagią i zachłyśnięciem w wywiadzie powinni być leczeni z zachowaniem największej ostrożności.

Pacjenci lub udzielający pomocy powinni wezwać natychmiast pomoc medyczną, jeżeli nastąpią trudności w połykaniu, mowie lub oddychaniu.

Tak jak w przypadku każdego leczenia, które umożliwia pacjentowi o siedzącym trybie życia powrót do aktywności, należy zwrócić uwagę aby aktywność zwiększać stopniowo.

Należy zapoznać się z anatomią i ewentualnymi zmianami wynikającymi z przebytych zabiegów chirurgicznych miejsca planowanego wstrzyknięcia przed podaniem produktu BOTOX.

Obserwowano przypadki odmy związane ze wstrzyknięciem produktu BOTOX w pobliżu klatki piersiowej. Należy zachować ostrożność podczas wstrzykiwania w bezpośredniej bliskości płuc, zwłaszcza w okolicie wierzchołków płuc lub innych wrażliwych struktur anatomicznych.

Ciężkie przypadki działań niepożądanych, w tym przypadki zgonów obserwowano u pacjentów, którym BOTOX wstrzyknięto poza zarejestrowanymi wskazaniami, bezpośrednio w gruczoły ślinowe, okolice ustno-językowo-gardłową, w przełyk lub żołądek. Niektórzy z opisywanych pacjentów mieli wcześniej zaburzenia połykania lub znacznego stopnia osłabienie.

W rzadkich przypadkach donoszono o występowaniu ciężkich i (lub) natychmiastowych reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji, choroby posurowiczej, pokrzywki, obrzęku tkanek miękkich i duszności. Niektóre z nich występowały po zastosowaniu produktu BOTOX w monoterapii bądź w leczeniu skojarzonym z innymi lekami, których stosowanie związane jest z występowaniem podobnych reakcji. W przypadku wystąpienia takiej reakcji należy przerwać stosowanie produktu BOTOX i bezzwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie farmakologiczne, np. podawanie epinefryny. Odnotowano jeden przypadek reakcji anafilaktycznej u pacjenta, który zmarł w skutek podania nieprawidłowo rozcieńczonego produktu razem z 5 ml 1% roztworu lidokainy.

Podobnie jak w przypadku innych wstrzyknięć, może dojść do wystąpienia zaburzeń w miejscu wstrzyknięcia związanego z podaniem. Wstrzyknięcie może spowodować miejscowe zakażenie, ból, stan zapalny, parestezje, niedoczulicę, tkliwość uciskową, obrzęk, rumień i (lub) krwawienie/siniak. Ból i (lub) lęk związany z podaniem może spowodować wystąpienie reakcji wazowagalnych, np. omdleń, niedociśnienia itp.

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu BOTOX, gdy w miejscu proponowanego wstrzyknięcia występuje stan zapalny, a także w tych przypadkach, w których występuje znaczne osłabienie lub zanik mięśni wybranych do iniekcji. Ponadto, należy zachować ostrożność stosując BOTOX u pacjentów z obwodowymi neuropatiami ruchowymi (np. stwardnieniem zanikowym bocznym lub neuropatią ruchową).

Odnotowano przypadki działań niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego, łącznie z arytmiami i zawałem mięśnia sercowego, niektóre ze skutkiem śmiertelnym. U niektórych pacjentów stwierdzono istniejące wcześniej czynniki ryzyka, w tym istniejącą chorobę układu sercowo-naczyniowego.

Donoszono o wystąpieniu nowych lub nawrocie drgawek, zazwyczaj u pacjentów, u których występuje predyspozycja do ich występowania. Nie ustalono dokładnego związku między nimi a podawaniem produktu BOTOX. Wśród dzieci dominowały zgłoszenia u pacjentów ze spastycznością (przykurczami) w mózgowym porażeniu dziecięcym.

Wytworzone przeciwciała przeciwko toksynie botulinowej typu A mogą zmniejszać skuteczność leczenia poprzez inaktywację tej toksyny. Wyniki niektórych badań sugerują, że do powstawania przeciwciał dochodzi częściej wówczas, gdy czas pomiędzy kolejnymi dawkami produktu BOTOX jest krótki oraz gdy stosowane są duże dawki. W stosownych przypadkach, możliwość powstawania przeciwciał może być zminimalizowana poprzez podawanie najmniejszej skutecznej dawki, zachowując w oparciu o ocenę kliniczną możliwie najdłuższe odstępy między kolejnymi wstrzyknięciami.

Kliniczne nieprawidłowości powstałe podczas powtórnego stosowania produktu BOTOX (dotyczy to wszystkich toksyn botulinowych) mogą być wynikiem różnych procedur rozpuszczania zawartości fiolki, przerw między wstrzyknięciami, różnych mięśni do których produkt jest wstrzykiwany i nieznacznej różnicy mocy podanej dawki, która została określana metodą biologiczną.

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu BOTOX we wskazaniach innych, niż te, które wymieniono w punkcie 4.1, dotyczących dzieci i młodzieży. W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu rzadko zgłaszano przypadki rozprzestrzeniania się toksyny w miejsca odległe od miejsca podania u dzieci i młodzieży, u których występowały choroby współistniejące, zazwyczaj dziecięce porażenie mózgowe. W zgłaszanych przypadkach zastosowana dawka zazwyczaj przekraczała dawkę zalecaną (patrz punkt 4.8).

Odnotowano rzadkie przypadki zgonów związane z zachłystowym zapaleniem płuc u dzieci z ciężkim dziecięcym porażeniem mózgowym, po zastosowaniu toksyny botulinowej, poza zarejestrowanymi wskazaniami (off - label) (np. podanie w obszarze szyi). Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia dzieci i młodzieży ze znacznym osłabieniem neurologicznym, utrudnieniem połykania (dysfagia) lub niedawno przeżytym zachłystowym zapaleniem płuc lub inną chorobą płuc. Leczenie pacjentów w złym stanie ogólnym możliwe jest tylko wówczas, jeżeli oceniono, że w przypadku danego pacjenta, potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem.

ZABURZENIA NEUROLOGICZNE:

Ogniskowa spastyczność stawu skokowego i stopy związana z dynamiczną deformacją stopy końsko-szpotawej u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym oraz ogniskowa spastyczność stawu skokowego i stopy, nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze.

Podawanie produktu BOTOX w leczeniu ogniskowej spastyczności zostało zbadane jedynie w połączeniu ze standardowymi schematami leczenia i nie jest przeznaczone do zastąpienia tych procedur. BOTOX prawdopodobnie nie jest skuteczny w poprawie zakresu ruchu stawów zmienionych w wyniku stałego przykurczu.

Produkt leczniczy BOTOX nie powinien być stosowany w leczeniu ogniskowej spastyczności stawu skokowego i stopy u dorosłych pacjentów po udarze, jeżeli nie oczekuje się aby zmniejszenie napięcia mięśni mogło spowodować poprawę czynności (np. poprawę chodu), lub poprawę objawów podmiotowych (np. zmniejszenie bólu) lub ułatwienie opieki nad pacjentem. Ponadto, poprawa w zakresie zaburzeń czynności stawu skokowego może być ograniczona jeżeli leczenie produktem leczniczym BOTOX rozpoczęto po okresie dłuższym niż 2 latach od udaru, lub u pacjentów ze spastycznością stawu skokowego o mniejszej ciężkości (Zmodyfikowana Skala Ashwortha (MAS) <3).

Należy zachować ostrożność podczas leczenia dorosłych pacjentów ze spastycznością poudarową, z uwagi na większe ryzyko przewrócenia się pacjenta.

Produkt leczniczy BOTOX należy stosować ostrożnie w leczeniu ogniskowej spastyczności stawu skokowego i stopy po udarze u pacjentów w podeszłym wieku, z istotnymi chorobami współistniejącymi, a leczenie należy rozpoczynać wyłącznie wtedy, gdy uważa się, że korzyści z niego wynikające przewyższają potencjalne ryzyko.

Produkt leczniczy BOTOX należy stosować wyłącznie w leczeniu poudarowej spastyczności kończyn dolnych po ocenie przeprowadzonej przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w rehabilitacji pacjentów po udarze.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu donoszono o przypadkach śmierci po podaniu toksyny botulinowej (w niektórych przypadkach związanych z zachłystowym zapaleniem płuc) związanych z rozprzestrzenianiem się toksyny w miejsca odległe od miejsca podania u dzieci z chorobami współistniejącymi, głównie porażeniem mózgowym.

Kurcz powiek (Blefarospazm)

Zmniejszenie częstości mrugania występujące po wstrzyknięciu toksyny botulinowej do mięśnia okrężnego oka, może prowadzić do patologicznych zmian rogówki. Należy dokładnie sprawdzać wrażliwość rogówki oka po podaniu produktu oraz unikać wstrzyknięć w dolną powiekę, aby nie doprowadzić do wywinięcia powieki, a w przypadku pojawienia się uszkodzeń nabłonka rogówki, należy je intensywnie leczyć. Leczenie może wymagać podania kropli ochronnych, maści, miękkich soczewek terapeutycznych, przymknięcia oka opaską lub innych zabiegów.

W miękkich tkankach powieki łatwo występują wybroczyny. Można temu zapobiegać przez łagodny ucisk w miejscu wstrzyknięcia.

Ze względu na antycholinergiczne działanie toksyny botulinowej, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z ryzykiem jaskry z zamkniętym kątem przesączania.

Dystonia szyjna

Pacjentów z dystonią szyjną należy poinformować o możliwości wystąpienia zaburzenia połykania (dysfagii), które może być łagodne lub bardzo silne. Trudności w połykaniu mogą utrzymywać się przez dwa do trzech tygodni po wstrzyknięciu toksyny, ale były zgłaszane przypadki dysfagii

utrzymujące się do pięciu miesięcy po wstrzyknięciu. W konsekwencji zaburzenia połykania może wystąpić duszność, aspiracja i czasami potrzeba karmienia przez zgłębnik. W rzadkich przypadkach donoszono o występowaniu zapalenia płuc a nawet przypadków śmiertelnych po aspiracji w przebiegu dysfagii.

Ograniczenie dawki toksyny botulinowej wstrzykiwanej do mięśnia *sternocleidomastoideus* do wartości poniżej 100 jednostek może zmniejszyć występowanie dysfagii. Wyższe ryzyko wystąpienia dysfagii obserwowano u pacjentów o mniejszej masie mięśni szyjnych lub u pacjentów, którym obustronnie wstrzyknięto toksynę w mięsień *sternocleidomastoideus*. Wystąpienie dysfagii jest przypisywane rozprzestrzenianiu toksyny w mięśniach przełyku. Podanie produktu do mięśnia dźwigacza łopatki może być związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych i zaburzeń połykania.

Zaburzenia połykania mogą przyczyniać się do zmniejszenia ilości przyjmowanych płynów i pokarmów, co może prowadzić do odwodnienia i zmniejszenia masy ciała. U pacjentów z subkliniczną dysfagią ryzyko wystąpienia cięższych zaburzeń połykania po zastosowaniu produktu BOTOX może być zwiększone.

Przewlekła migrena

Nie ustalono skuteczności w profilaktyce bólu głowy u pacjentów z migreną epizodyczną (bóle głowy < 15 dni w miesiącu).

ZABURZENIA CZYNNOŚCI PĘCHERZA MOCZOWEGO

Podczas wykonywania cystoskopii należy stosować odpowiednie medyczne środki ostrożności.

U pacjentów niecewnikowanych należy oceniać objętość moczu zalegającego po mikcji w ciągu 2 tygodni po leczeniu oraz okresowo zgodnie z oceną lekarza przez okres do 12 tygodni. Należy poinstruować pacjentów, by skontaktowali się z lekarzem, jeśli odczuwają trudności w oddawaniu moczu, ponieważ może być konieczne cewnikowanie.

Idiopatyczna nadreaktywność pęcherza moczowego

Mężczyźni z idiopatyczną nadreaktywnością pęcherza moczowego i przedmiotowymi lub podmiotowymi objawami niedrożności dróg moczowych nie powinni być leczeni produktem leczniczym BOTOX.

Nietrzymanie moczu wskutek neurogennej nadczynności mięśnia wypieracza

Może wystąpić autonomiczna dysrefleksja związana z procedurą. Konieczne może być bezzwłoczne zapewnienie opieki medycznej.

ZABURZENIA SKÓRY I JEJ PRZYDATKÓW

Pierwotna nadpotliwość pach

Zaleca się przeprowadzenie wywiadu i badania pacjenta, jak również dodatkowych testów swoistych, w celu wykluczenia potencjalnych przyczyn wtórnej nadpotliwości (np. nadczynność tarczycy, guz chromochłonny). Pomoże to uniknąć leczenia objawowego nadpotliwości bez rozpoznania i (lub) leczenia choroby zasadniczej.

Zmarszczki gładziny czoła widoczne przy maksymalnym zmarszczeniu brwi oraz zmarszczki typu „kurze łapki” widoczne przy pełnym uśmiechu i (lub) zmarszczki poziome czoła widoczne przy maksymalnym uniesieniu brwi

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego BOTOX u osób w wieku poniżej 18 lat. Dane z badań klinicznych 3 fazy dotyczących stosowania BOTOX u pacjentów powyżej 65. roku życia są ograniczone.

Należy zachować ostrożność i upewnić się, że BOTOX nie zostanie podany do naczynia krwionośnego podczas iniekcji w obrębie zmarszczek gładziny czoła widocznych podczas maksymalnego zmarszczenia brwi, zmarszczek w okolicy bocznego kąta oka widocznych przy pełnym

uśmiechu oraz zmarszczek poziomych czoła widocznych przy maksymalnym uniesieniu brwi (patrz punkt 4.2).

W następstwie leczenia istnieje ryzyko wystąpienia opadania powieki. Informacje o sposobie ograniczenia ryzyka opadania powieki, patrz punkt 4.2. instrukcje dotyczące stosowania.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Teoretycznie, działanie toksyny botulinowej może być nasilone przez antybiotyki z grupy aminoglikozydów lub spektynomycyny oraz inne produkty lecznicze wpływające na przekąźnictwo nerwowo-mięśniowe (np. leki blokujące przekąźnictwo nerwowo-mięśniowe).

Skutek podawania różnych serotypów toksyny botulinowej w tym samym czasie oraz w odstępie kilku miesięcy jest nieznany. Nadmierne osłabienie mięśni może ulec nasileniu w wyniku podania innej toksyny botulinowej przed ustąpieniem działania wcześniej wstrzykniętej toksyny.

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie zostały zgłoszone interakcje o istotnym znaczeniu klinicznym.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji u dzieci.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających danych na temat bezpieczeństwa stosowania toksyny botulinowej typu A u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały ryzyko uszkodzenia płodu (patrz: punkt 5.3). Potencjalne ryzyko stosowania u kobiet w ciąży nie zostało zbadane.

Produkt leczniczy BOTOX nie powinien być stosowany u kobiet w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, niestosujących skutecznych metod antykoncepcji, chyba że jest zdecydowanie konieczne.

Karmienie piersią

Nie ma informacji, czy produkt BOTOX przenika do mleka kobiecego. Nie zaleca się stosowania produktu BOTOX u kobiet karmiących piersią.

Wpływ na płodność

Brak jest wystarczających danych dotyczących wpływu toksyny botulinowej typu A na płodność u kobiet w wieku rozrodczym. Badania na samcach i samicach szczurów wykazały zmniejszenie płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na charakter schorzeń u leczonych pacjentów trudno jest ocenić wpływ produktu BOTOX na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Może on być oceniony jedynie po leczeniu.

Jednakże produkt leczniczy BOTOX może powodować astenię, osłabienie mięśni, zawroty głowy oraz zaburzenia widzenia, które mogą zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a) Ogólne

W kontrolowanych badaniach klinicznych działania niepożądane klasyfikowane jako mające związek z podaniem produktu leczniczego BOTOX obserwowano u 35% pacjentów z kurczem powiek (blefarospazm), u 28% pacjentów z dystonią szyjną, u 8% pacjentów ze spastycznością dziecięcą, u 11% pacjentów z nadpotliwością pach, u 16% pacjentów z ogniskową spastycznością górnej kończyny powiązanej z udarem oraz u 15% pacjentów z ogniskową spastycznością kończyny dolnej powiązanej z udarem. W badaniach klinicznych dotyczących przewlekłej migreny częstość występowania działań

niepożądanych wyniosła 26% podczas pierwszej terapii ze spadkiem do 11% podczas drugiej terapii. W badaniach klinicznych nad idiopatyczną nadreaktywnością pęcherza moczowego częstość występowania wyniosła 26% podczas pierwszej terapii ze spadkiem do 22% podczas drugiej terapii. W badaniach klinicznych dotyczących zastosowania tego produktu w przypadkach nietrzymania moczu wskutek neurogennej nadczynności mięśnia wypieracza działania niepożądane obserwowano u 32% pacjentów podczas pierwszej terapii ze spadkiem do 18% podczas drugiej terapii.

W pierwszym cyklu leczenia, w badaniach klinicznych dotyczących leczenia zmarszczek poziomych czoła widocznych przy maksymalnym uniesieniu brwi, zdarzenia niepożądane uznane przez badaczy za związane z podaniem produktu leczniczego BOTOX zgłosiło 20,6% pacjentów, którzy otrzymali 40 jednostek (20 jednostek do mięśnia czołowego i 20 jednostek podanych w okolice gładziny czoła) i 14,3% pacjentów leczonych dawką 64 jednostek (20 jednostek do mięśnia czołowego, 20 jednostek podanych w okolice gładziny czoła i 24 jednostki w okolice kurzych łapek), w porównaniu z 8,9% pacjentów, którzy otrzymali placebo.

W większości przypadków, działania niepożądane występują w ciągu pierwszych kilku dni po wstrzyknięciu i mają charakter przejściowy.

W rzadkich przypadkach działania niepożądane mogą utrzymywać się przez kilka miesięcy lub dłużej. Miejscowe osłabienie mięśni stanowi spodziewane farmakologiczne działanie toksyny botulinowej. Zgłaszano również występowanie osłabienia sąsiadujących mięśni i (lub) mięśni oddalonych od miejsca wstrzyknięcia.

Tak jak w przypadku każdego wstrzyknięcia, w miejscu wstrzyknięcia mogą wystąpić: miejscowy ból, zapalenie, parestezje, niedoczulica, tkliwość, obrzęk, rumień, miejscowe zakażenie, krwawienie i (lub) zasinienie, działania niepożądane związane z samą procedurą wstrzyknięcia.

Ból i (lub) lęk związany z igłą mogą doprowadzić do wystąpienia reakcji wazowagalnej, obejmującej przemijające objawowe niedociśnienie i omdlenia.

Po podaniu toksyny botulinowej zgłaszano także przypadki gorączki i objawów grypopodobnych.

b) Działania niepożądane – częstość w zależności od wskazań

Działania niepożądane przedstawiono według następujących kategorii, w zależności od częstości ich występowania:

Bardzo Często	($\geq 1/10$)
Często	($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Niezbyt często	($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
Rzadko	($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
Bardzo rzadko	($< 1/10\ 000$)

Poniżej przedstawiono działania niepożądane w zależności od miejsca podania produktu leczniczego BOTOX.

ZABURZENIA NEUROLOGICZNE:

Ogniskowa spastyczność kończyny dolnej u dzieci

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	osłabienie mięśni	niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	skręcenie więzadła, otarcie skóry	często

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zaburzenia chodu, ból w miejscu wstrzyknięcia	często
---	---	--------

Ogniskowa spastyczność kończyn górnych u pacjentów dorosłych po udarze.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia psychiczne	depresja, bezsenność	niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	wzmożone napięcie	często
	przeczulica, ból głowy, parestezja, brak koordynacji i utrata pamięci	niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	zawroty głowy	niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie ortostatyczne	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, parestezje okołoustne	niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wybroczyny, plamica	często
	zapalenie skóry, świąd i wysypka	niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból kończyny i osłabienie mięśni	często
	ból stawów i zapalenie kaletki	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	krwawienie i podrażnienie w miejscu podania, ból w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, objawy grypopodobne	często
	astenia, ból, nadwrażliwość w miejscu podania, złe samopoczucie i obrzęki obwodowe	niezbyt często

Niektóre z niezbyt częstych działań mogą być związane z samą chorobą.

Ogniskowa spastyczność kończyn dolnych u pacjentów dorosłych po udarze.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawów, sztywność mięśniowo-szkieletowa, osłabienie mięśni	często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	obrzęki obwodowe	często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	przewracanie się	często

Nie obserwowano zmian ogólnego profilu bezpieczeństwa w przypadku kolejnych podań.

Kurcz powiek (blefarospazm), połowiczny kurcz twarzy i związane z nim ogniskowe dystonie.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, niedowład nerwu twarzowego, porażenie nerwu twarzowego	niezbyt często
Zaburzenia oka	opadanie powieki	bardzo często
	punkcikowate zapalenie rogówki, niedomykalność powieki, suchość oka, światłowstręt, nasilenie łzawienia, podrażnienie oka	często
	zapalenie rogówki, wywinięcie powieki, podwójne widzenie, podwinięcie powieki, zaburzenia widzenia i niewyraźne widzenie	niezbyt często
	obrzęk powiek	rzadko
	wrzodziejące zapalenie rogówki, ubytek nabłonka i perforacja rogówki	bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wybieczyny	często
	wysypka/zapalenie skóry,	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	podrażnienie i obrzęk twarzy	często
	zmęczenie	niezbyt często

Dystonia szyjna

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie śluzówki nosa, zakażenie górnych dróg oddechowych	często
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, wzmożone napięcie mięśniowe, niedoczulica, senność i ból głowy	często
Zaburzenia oka	podwójne widzenie, opadanie powieki	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność i dysfonia	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	dysfagia (patrz podpunkt „Informacje dodatkowe”)	bardzo często
	suchość w jamie ustnej i nudności	często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	osłabienie mięśni	bardzo często
	sztywność i bolesność układu mięśniowo-szkieletowego	często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	ból	bardzo często
	astenia, choroba grypopodobna, złe samopoczucie	często
	gorączka	niezbyt często

Przewlekła migrena

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, migrena w tym nasilenie migreny, niedowład twarzy	często
Zaburzenia oka	opadanie powieki	często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, wysypka	często
	ból skóry	niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	ból szyi, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, sztywność mięśniowo-szkieletowa, skurcze mięśni, napięcie mięśni i osłabienie mięśni	często
	ból szczęki	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	ból w miejscu podania	często
Zaburzenia żołądka i jelit	trudności z połykaniem	niezbyt często

W badaniach fazy 3, wskaźnik przerwania terapii z powodu wystąpienia działań niepożądanych wynosił 3,8% w przypadku produktu BOTOX i 1,2% w przypadku placebo.

ZABURZENIA CZYNNOŚCI PĘCHERZA MOCZOWEGO:

Idiopatyczna nadreaktywność pęcherza moczowego

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dróg moczowych	bardzo często
	Bakteriomocz	często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Dysuria	bardzo często
	Zatrzymanie moczu, częstomocz, obecność leukocytów w moczu	często
Badania diagnostyczne	zaleganie moczu*	często

* zwiększona objętość moczu zalegającego (ang. PVR) niewymagająca cewnikowania

Działania niepożądane związane z procedurą wstrzyknięcia występowały często i obejmowały dysurię i krwimocz.

Czyste cewnikowanie przerywane wprowadzono u 6,5% pacjentów leczonych za pomocą 100 jednostek produktu leczniczego BOTOX oraz u 0,4% pacjentów otrzymujących placebo.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, spośród 1 242 pacjentów 41,4% pacjentów (n = 514) było w wieku ≥ 65 lat, a 14,7% (n = 182) w wieku ≥ 75 lat. Nie zaobserwowano ogólnej różnicy w profilu bezpieczeństwa po podaniu produktu leczniczego BOTOX pomiędzy pacjentami w wieku ≥ 65 lat a pacjentami w wieku <65 lat, z wyjątkiem zakażenia dróg moczowych, którego częstość występowania była większa u pacjentów w podeszłym wieku w obu grupach otrzymujących zarówno placebo jak i BOTOX, w porównaniu z młodszymi pacjentami.

Nie zaobserwowano zmiany w ogólnym profilu bezpieczeństwa, w przypadku ponownego podawania produktu leczniczego BOTOX.

Nietrzymanie moczu wskutek neurogennej nadczynności mięśnia wypieracza

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie dróg moczowych ^{a, b} bakteriomocz ^b	bardzo często
Badania diagnostyczne	zaleganie moczu ^{b**}	bardzo często
Zaburzenia psychiczne	bezsenność ^a	często
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcie ^a	często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	osłabienie mięśni ^a , skurcz mięśni ^a	często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zatrzymanie moczu ^{a, b}	bardzo często
	krwimocz ^{*a, b} , dysuria ^{*a, b} , uchyłek pęcherza ^a	często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie ^a , zaburzenia chodu ^a	często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	dysrefleksja autonomiczna ^{*a} , przewracanie się ^a	często

** działania niepożądane związane z procedurą wstrzyknięcia*

*** zwiększona objętość moczu zalegającego (ang. PVR) niewymagająca cewnikowania*

^a działania niepożądane zgłaszane w ramach badań zasadniczych II i III fazy

^b działania niepożądane zgłaszane w badaniach po wprowadzeniu produktu leczniczego BOTOX 100 jednostek do obrotu u pacjentów chorych na MS, którzy na początku badania nie byli cewnikowani

W badaniach klinicznych zakażenie dróg moczowych zgłosiło 49,2% pacjentów leczonych za pomocą 200 jednostek produktu leczniczego BOTOX oraz u 35,7% pacjentów leczonych placebo (53,0% pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane leczonych za pomocą 200 jednostek produktu leczniczego BOTOX w porównaniu z 29,3% osób z grupy placebo; 45,4% pacjentów z urazem rdzenia kręgowego leczonych za pomocą 200 jednostek produktu leczniczego BOTOX w porównaniu z 41,7% w grupie placebo). Zatrzymanie moczu zgłosiło 17,2% pacjentów leczonych za pomocą 200 jednostek produktu leczniczego BOTOX oraz 2,9% pacjentów leczonych placebo (28,8% pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane leczonych za pomocą 200 jednostek produktu leczniczego BOTOX w porównaniu z 4,5% osób z grupy placebo; 5,4% pacjentów z urazem rdzenia kręgowego leczonych za pomocą produktu leczniczego BOTOX w porównaniu z 1,4% w grupie placebo).

Nie zaobserwowano żadnej zmiany rodzaju działań niepożądanych po powtórzeniu dawkowania.

U pacjentów chorych na MS zakwalifikowanych do badań o zasadniczym znaczeniu nie zaobserwowano żadnych różnic w zakresie częstości nasilenia stwardnienia rozsianego (MS) w ujęciu rocznym (tj. liczby przypadków nasilenia MS na pacjentorok) (BOTOX = 0,23, placebo = 0,20), podobnie nie zaobserwowano żadnych różnic w badaniach po wprowadzeniu produktu leczniczego BOTOX 100 jednostek do obrotu u pacjentów chorych na MS, którzy na początku badania nie byli cewnikowani (BOTOX=0, placebo=0,07).

W badaniach zasadniczych u pacjentów, którzy na początku badania przed terapią nie byli cewnikowani, cewnikowanie rozpoczęto u 38,9% osób po terapii za pomocą 200 jednostek produktu leczniczego BOTOX w porównaniu z 17,3% osób z grupy placebo.

W badaniach po wprowadzeniu produktu leczniczego BOTOX 100 jednostek do obrotu u pacjentów chorych na MS, którzy na początku badania nie byli cewnikowani, cewnikowanie rozpoczęto u 15,2% osób po terapii za pomocą 100 jednostek produktu leczniczego BOTOX w porównaniu z 2,6% osób z grupy placebo.

ZABURZENIA SKÓRY I JEJ PRZYDATKÓW:

Pierwotna nadpotliwość pach

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, parestezje	często
Zaburzenia naczyniowe	rozszerzenie naczyń krwionośnych (nagłe zaczerwienienie twarzy)	często
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	pocenie się poza okolicą pach, nieprawidłowy zapach skóry, świąd, guzki podskórne, łysienie	często
	świąd	niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból kończyn	często
	osłabienie mięśni, ból mięśni, dysfunkcje stawów, ból i osłabienie ramion	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	reakcje i ból w miejscu wstrzyknięcia	często
	astenia, obrzęk i ból w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu wstrzyknięcia, nadwrażliwość w miejscu wstrzyknięcia, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, astenia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia	niezbyt często

W leczeniu pierwotnej nadpotliwości pach nasilenie pocenia się poza okolicą pach stwierdzono u 4,5% pacjentów w okresie miesiąca od podania produktu. Nie zaobserwowano żadnej prawidłowości w zakresie miejsc anatomicznych, w których zaburzenie występowało. U około 30% pacjentów zaburzenie ustąpiło w ciągu 4 miesięcy.

Niezbyt często (0,7%) donoszono również o osłabieniu ramion. Było ono łagodne, miało charakter przemijający, nie wymagało leczenia i ustępowało bez pozostawiania żadnych następstw. Objaw ten mógł być związany z samą chorobą, techniką podania lub obydwoma tymi czynnikami.

W występującym niezbyt często przypadku osłabienia mięśni można rozważyć przeprowadzenie badania neurologicznego. Ponadto zaleca się przeprowadzenie oceny techniki podawania produktu przed ponownym jego wstrzyknięciem w celu upewnienia się, że jest on podawany śródskórnie.

W niekontrolowanym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa produktu leczniczego BOTOX (podanie 50 jednostek na każdą pachę) w grupie dzieci i młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (n=144), działaniami niepożądanymi występującymi u więcej niż 1 pacjenta (po 2 pacjentów) były: ból w miejscu wstrzyknięcia oraz pocenie się poza okolicą pach.

Zmarszczki gładziny czoła

Poniższe niepożądane działania produktu obserwowano w badaniach klinicznych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z kontrolowanym placebo, po wstrzyknięciu 20 jednostek produktu leczniczego BOTOX wyłącznie w leczeniu zmarszczek gładziny czoła:

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie	niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	lęk	niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	często
	parestezje, zawroty głowy	niezbyt często
Zaburzenia oka	opadanie powiek	często
	zapalenie powiek, ból oka, zaburzenia widzenia	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, suchość w jamie ustnej	niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	rumień	często
	napięcie skóry, obrzęk (twarzy, powiek, wokół oczodołu), reakcja nadwrażliwości na światło, świąd, suchość skóry	niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	miejscowe osłabienie mięśni	często
	drżenie mięśni	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	ból twarzy	często
	zespół grypowy, astenia, gorączka	niezbyt często

Zmarszczki typu „kurze łapki” wraz z zmarszczkami gładziny czoła lub bez nich

Poniższe niepożądane działania produktu obserwowano w badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą, z kontrolowanym placebo, po wstrzyknięciu produktu leczniczego BOTOX w leczeniu kurzych łapek wraz z zmarszczkami gładziny czoła lub bez nich:

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia oka	obrzęk powiek	rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	krwaki w miejscu wstrzyknięcia*	często
	krwawienie w miejscu wstrzyknięcia*	rzadko
	ból w miejscu wstrzyknięcia*	rzadko
	parestezje w miejscu wstrzyknięcia	rzadko

**działania niepożądane związane z procedurą wstrzyknięcia*

Zmarszczki poziome czoła i zmarszczki gładziny czoła ze zmarszczkami typu „kurze łapki” lub bez nich

Poniższe niepożądane działania produktu obserwowano w badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą, z kontrolowanym placebo, po wstrzyknięciu produktu leczniczego BOTOX w jednoczesnym leczeniu zmarszczek na czole i zmarszczek gładziny czoła wraz z kurzymi łapkami lub bez nich:

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	często
Zaburzenia oka	opadanie powiek ¹	często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	napięcie skóry	często
	opadanie brwi ²	często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zasinienie w miejscu wstrzyknięcia*	często
	krwiak w miejscu wstrzyknięcia*	często
	ból w miejscu wstrzyknięcia*	rzadko

¹ Średni czas do wystąpienia opadania powiek wynosił 9 dni od daty zabiegu.

² Średni czas do wystąpienia opadania brwi wynosił 5 dni od daty zabiegu.

Nie zaobserwowano zmian w zakresie ogólnego profilu bezpieczeństwa w następstwie powtarzanych iniekcji.

Informacje dodatkowe

Poniższa lista obejmuje działania niepożądane lub inne medycznie istotne zdarzenia niepożądane, które zostały zgłoszone, po wprowadzeniu produktu do obrotu, niezależnie od wskazania terapeutycznego a nie zostały wymienione w punkcie 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania oraz punkcie 4.8 Działania niepożądane.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy, choroba posurowicza i pokrzywka
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	anoreksja
Zaburzenia układu nerwowego	neuropatia splotu ramiennego, dysfonia, zaburzenia mowy, niedowład twarzy, zaburzenia czucia, osłabienie mięśni, miastenia, neuropatia obwodowa, parestezje, neuropatia korzeni rdzeniowych, drgawki, omdlenie oraz porażenie nerwu twarzowego
Zaburzenia oka	jaskra z zamkniętym kątem (w przypadku leczenia kurczu powiek), opadanie powiek, niedomykalność powieki, zez, niewyraźne widzenie i zaburzenia widzenia, suchość oka, obrzęk powiek
Zaburzenia ucha i błędnika	niedosłuch, szum w uszach i zawroty głowy
Zaburzenia serca	zaburzenia rytmu serca, zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	zachłystowe zapalenie płuc (niektóre śmiertelne), duszność, depresja oddechowa i niewydolność oddechowa
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, biegunka, zaparcia, suchość w ustach, zaburzenia połykania, nudności i wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie, opadanie brwi, łuszczycowe zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, nadmierne pocenie się, wypadanie rzęs, świąd i wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	zanik mięśni i bóle mięśni, miejscowe drżenia mięśni/ mimowolne skurcze mięśni

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	atrofia wskutek odnerwienia, złe samopoczucie i gorączka
---	--

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie produktu leczniczego BOTOX zależy od czynników takich jak wielkość podanej dawki, miejsca wstrzyknięcia oraz właściwości tkanek otaczających. Nie stwierdzono żadnego przypadku, w którym po przypadkowym podaniu produktu BOTOX wystąpiłyby objawy toksyczności ogólnoustrojowej. Zbyt duże dawki produktu mogą wywoływać miejscowy lub odległy od miejsca wstrzyknięcia, uogólniony paraliż nerwowo-mięśniowy. Nie stwierdzono żadnego przypadku doustnego przyjęcia produktu BOTOX.

Oznaki przedawkowania nie są widoczne bezpośrednio po wstrzyknięciu. Jeżeli przypadkowo nastąpi wstrzyknięcie lub połknięcie, lub podejrzewane jest przedawkowanie produktu, pacjent powinien być poddany obserwacji medycznej przez kilka dni w kierunku objawów uogólnionego osłabienia lub paraliżu mięśni, które mogą mieć charakter miejscowy lub odległy od miejsca wstrzyknięcia i mogą obejmować: opadanie powiek, podwójne widzenie, zaburzenia połykania, zaburzenia mowy, uogólnione osłabienie lub zaburzenia oddechowe. U takich pacjentów należy rozważyć konieczność przeprowadzenia dodatkowych badań, podjęcia natychmiastowego leczenia lub hospitalizacji.

Gdy mięśnie części ustnej gardła i przełyku są objęte może dojść do zachłyśnięcia się, co może prowadzić do wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc. W przypadku porażenia mięśni oddechowych lub ich znacznego osłabienia, może być konieczna intubacja i wspomaganie oddychania do momentu wyzdrowienia. W uzupełnieniu leczenia podstawowego konieczna może okazać się tracheotomia i przedłużenie mechanicznego wspomaganie oddychania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zwiotczające mięśnie działające obwodowo, toksyna botulinowa kod ATC: M03AX01.

Mechanizm działania

Toksyna botulinowa typu A hamuje uwalnianie acetylocholino w presynaptycznych zakończeniach cholinergicznym nerwów poprzez rozszczepianie struktury SNAP-25, białka koniecznego dla skutecznego łączenia i uwalniania form acetylocholino z pęcherzyków znajdujących się w zakończeniach nerwów.

Działanie farmakodynamiczne

Po wstrzyknięciu, następuje szybkie wiązanie ze specyficznymi powierzchniowymi receptorami komórkowymi o wysokim powinowactwie do toksyny. Następnie toksyna jest przenoszona poprzez błonę komórkową z udziałem receptorów pośredniczących. Ostatecznie, toksyna jest uwalniana do

cytozolu. Procesowi temu towarzyszy postępujące hamowanie uwalniania acetylocholino, kliniczne objawy pojawiają się w ciągu 2-3 dni. Maksymalny efekt terapeutyczny uzyskuje się w 5 – 6 tygodniu po wstrzyknięciu. Dowody kliniczne z modelu syntetyzacji nerwu trójdzielnego, wskazują na zdolność do zmniejszenia indukowanego kapsaicyną bólu i neurogennego stanu zapalnego oraz zwiększania progu bólowego dla skórnych receptorów ciepła przez produkt leczniczy BOTOX.

Działanie produktu zwykle ustępuje w ciągu 12 tygodni po wstrzyknięciu, gdy ponownie będzie utworzone połączenie pomiędzy zakończeniami nerwowymi a płytką mięśniową. Po wstrzyknięciu śródskórnym, gdzie miejscem docelowym były potowe gruczoły ekrynowe, skutek działania utrzymywał się średnio 7,5 miesięcy po pierwszym wstrzyknięciu u pacjentów, którym podawano 50 jednostek do jednej pachy. Jednakże u 27,5% pacjentów efekt utrzymywał się przez okres 1 roku lub dłużej. Nie badano procesu odtwarzania się końcówek nerwów układu współczulnego, unerwiających gruczoły potowe po śródskórnym wstrzyknięciu produktu BOTOX.

Po wstrzyknięciu do mięśnia wypieracza, produkt leczniczy BOTOX wpływa na neurony dróg eferentnych odpowiedzialnych za czynność mięśnia wypieracza poprzez zahamowanie uwalniania acetylocholino. Ponadto produkt leczniczy BOTOX może hamować czynność neurotransmiterów aferentnych i dróg czuciowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

ZABURZENIA NEUROLOGICZNE

Ogniskowa spastyczność kończyn górnej u dzieci

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego BOTOX w leczeniu spastyczności kończyn górnych u dzieci w wieku 2 lat i starszych oceniano w randomizowanym, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym, badaniu, kontrolowanym placebo. Badanie obejmowało 234 pacjentów pediatrycznych (77 BOTOX 6 jednostek / kg, 78 BOTOX 3 jednostki / kg i 79 placebo) ze spastycznością kończyn górnych z powodu porażenia mózgowego (87%) lub udarem (13%) i wyjściową oceną MAS łokcia lub nadgarstka co najmniej 2. Całkowita dawka 3 jednostek / kg (maksymalnie 100 jednostek) lub 6 jednostek / kg (maksymalnie 200 jednostek) lub placebo została wstrzyknięta domięśniowo i podzielona pomiędzy mięśnie łokcia lub nadgarstka i palców. Wszyscy pacjenci otrzymali standaryzowaną terapię zajęciową. Aby pomóc we właściwej lokalizacji mięśni do wstrzyknięć, konieczne było zastosowanie techniki elektromiografii, stymulacji nerwów lub technik ultradźwiękowych. Pierwszorzędowym punktem końcowym była średnia zmiany wyniku MAS w stosunku do wartości wyjściowej w głównej grupie mięśni (łokieć lub nadgarstek) w 4. i 6. tygodniu, a kluczowym drugorzędowym punktem końcowym była średnia z klinicznego ogólnego wrażenia ogólnej zmiany według lekarza (CGI) w tygodniach 4 i 6. Skala Osiągania Celów (GAS) przez lekarza dla celów aktywnych i pasywnych została oceniona jako drugorzędowy punkt końcowy w tygodniach 8 i 12. Pacjenci byli obserwowani przez 12 tygodni.

Pacjenci spełniający wymagania mogli zostać włączeni do otwartego badania rozszerzonego, w którym otrzymywali do 5 sesji terapeutycznych w dawkach do 10 jednostek/kg (maksymalnie 340 jednostek), w przypadku leczenia kończyny dolnej w połączeniu z kończyną górną.

Statystycznie istotną poprawę w porównaniu z placebo wykazano u pacjentów leczonych produktem BOTOX 3 i 6 jednostek / kg dla pierwszorzędowego punktu końcowego i we wszystkich punktach czasowych do tygodnia 12. Poprawa wyniku MAS była podobna w obu grupach leczenia produktem BOTOX. Jednak w żadnym momencie różnica w porównaniu z placebo wynosiła ≥ 1 punkt w skali MAS. Zobacz tabelę poniżej. Efekt leczenia w analizie odpowiedzi na leczenie wahał się od około 10-20%.

Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe w ocenie skuteczności

	BOTOX 3 jednostki/kg (N=78)	BOTOX 6 jednostek/kg (N=77)	Placebo (N=79)
Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w grupie mięśni głównych (łokieć lub nadgarstek) na MAS^a			
Srednio 4 i 6 tydzień	-1.92*	-1.87*	-1.21
Średni wynik CGI^b			
Srednio 4 i 6 tydzień	1.88	1.87	1.66
Średni wynik GAS^c			
Cele pasywne w tygodniu 8	0.23	0.30	0.06
Cele pasywne w tygodniu 12	0.31	0.71*	0.11
Cele aktywne w tygodniu 8	0.12	0.11	0.21
Cele aktywne w tygodniu 12	0.26	0.49	0.52
Średnia zmiana wyniku FPS w odniesieniu do wartości wyjściowej^d	N=11	N=11	N=18
Tydzień 4	-4.91	-3.17	-3.55
Tydzień 6	-3.12	-2.53	-3.27

* Statystycznie znaczące różnice od placebo ($p < 0.05$)

^a Punktacja MAS jest 6-punktową skalą (0 [brak wzrostu napięcia mięśniowego], 1, 1+, 2, 3, i 4 [kończyna sztywna w zgięciu lub wyproście]), która mierzy siłę potrzebną do poruszania kończyną w stawie, przy czym zmniejszenie wyniku oznacza poprawę spastyeczności.

^b CGI oceniło odpowiedź na leczenie pod kątem tego, jak pacjent radził sobie w życiu, używając 9-stopniowej skali (-4 = bardzo wyraźne pogorszenie do +4 = bardzo wyraźna poprawa).

^c GAS to 6-punktowa skala (-3 [gorzej niż na początku], -2 [tak jak na początku], -1 [mniej niż oczekiwano], 0 [oczekiwany cel], +1 [nieco więcej niż oczekiwano], +2 [znacznie więcej niż oczekiwano]).

^d Ból oceniano u uczestników, którzy byli w wieku 4 lat i starsi i mieli na początku punktację bólu > 0 za pomocą skali bólu twarzy (FPS: 0 = brak bólu do 10 = bardzo silny ból)

Ogniskowa spastyeczność kończyny dolnej u dzieci

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego BOTOX w leczeniu spastyeczności kończyny dolnej u dzieci w wieku 2 lat i starszych oceniono w randomizowanym, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu, kontrolowanym placebo. Badanie obejmowało 384 pacjentów pediatrycznych (128 BOTOX 8 jednostek/kg, 126 BOTOX 4 jednostki/kg i 128 placebo) ze spastyecznością kończyny dolnej z powodu porażenia mózgowego (punktacja dla stawu skokowego co najmniej 2 w zmodyfikowanej skali Ashwortha). Całkowitą dawkę 4 jednostki/kg (maksymalnie 150 jednostek) lub 8 jednostek/kg (maksymalnie 300 jednostek) lub placebo wstrzykiwano domięśniowo i podzielono pomiędzy mięśnie brzuchaty łydki, płaszczkowaty i piszczelowy tylny. Wszyscy pacjenci przeszli fizjoterapię. Aby pomóc właściwie zlokalizować mięśnie do iniekcji wymagane było zastosowanie kontroli elektromiograficznej, stymulacji nerwów lub technik ultrasonografii. Pierwszorzędom punktem końcowym była średnia zmiana punktacji dla stawu skokowego w MAS w 4 i 6 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej, a kluczowym drugorzędom punktem końcowym była średnia wartość CGI w 4 i 6 tygodniu. Skala oceny GAS przez lekarza, dla czynnych i biernych celów czynnościowych była drugorzędom punktem końcowym w tygodniach 8 i 12. Chód oceniano skalą Edinburhg Visual Gait (EVG) w tygodniach 8 i 12 w podgrupie pacjentów. Pacjentów obserwowano przez 12 tygodni.

Pacjenci spełniający wymagania mogli zostać włączeni do otwartego badania rozszerzonego, w którym otrzymywali do 5 sesji terapeutycznych w dawkach do 10 jednostek/kg (maksymalnie 340 jednostek), w przypadku leczenia więcej niż jednej kończyny.

Statystycznie znacząca poprawa w porównaniu z placebo została wykazana u pacjentów leczonych produktem leczniczym BOTOX 4 i 8 jednostek/kg dla pierwszorzędom punktu końcowego

i w większości punktów czasowych do Tygodnia 12. Poprawa wyniku MAS była podobna w obu grupach leczenia produktem leczniczym BOTOX. Jednak w żadnym momencie różnica w porównaniu z placebo wynosiła ≥ 1 punkt w skali MAS. Patrz tabela poniżej. Efekt leczenia w analizie odpowiedzi na leczenie był mniejszy niż 15% we wszystkich punktach czasowych.

Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe w ocenie skuteczności

	BOTOX 4 jednostki/kg (N=125)	BOTOX 8 jednostek/kg (N=127)	Placebo (N=129)
Srednia zmiana mięśnia zginacza podeszwowego kostki w punktacji MAS w odniesieniu do wartości wyjściowej^a			
Srednio 4 i 6 tydzień	-1.01*	-1.06*	-0.80
Średni wynik CGI^b			
Srednio 4 i 6 tydzień	1.49	1.65*	1.36
Średni wynik GAS^c			
Cele pasywne w tygodniu 8	0.18*	0.19*	-0.26
Cele pasywne w tygodniu 12	0.27	0.40*	0.00
Cele aktywne w tygodniu 8	-0.03*	0.10*	-0.31
Cele aktywne w tygodniu 12	0.09	0.37*	-0.12
Średnia zmiana wyniku EVG w odniesieniu do wartości wyjściowej			
Tydzień 8	-2.11	-3.12*	-0.86
Tydzień 12	-2.07	-2.57	-1.68

* Statystycznie znaczące różnice od placebo ($p < 0.05$)

^a Punktacja MAS jest 6-punktową skalą (0 [brak wzrostu napięcia mięśniowego], 1, 1+, 2, 3, i 4 [kończyna sztywna w zgięciu lub wyproście]), która mierzy siłę potrzebną do poruszania kończyną w stawie, przy czym zmniejszenie wyniku oznacza poprawę spastyczności.

^b CGI oceniło odpowiedź na leczenie pod kątem tego, jak pacjent radził sobie w życiu, używając 9-stopniowej skali (-4 = bardzo wyraźne pogorszenie do +4 = bardzo wyraźna poprawa).

^c GAS to 6-punktowa skala (-3 [gorzej niż na początku], -2 [tak jak na początku], -1 [mniej niż oczekiwano], 0 [oczekiwany cel], +1 [nieco więcej niż oczekiwano], +2 [znacznie więcej niż oczekiwano]).

U dzieci i młodzieży ze spastycznością kończyn dolnych z analizowanymi próbkami z jednego badania fazy 3 i otwartego badania rozszerzonego, przeciwciała neutralizujące wytworzyły się u 2 z 264 pacjentów (0,8%) leczonych produktem BOTOX przez maksymalnie 5 cykli leczenia. Obaj pacjenci nadal odczuwali korzyści kliniczne po kolejnych terapiach produktem leczniczym BOTOX.

Ogniskowa spastyczność kończyny dolnej związana z udarem

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego BOTOX w leczeniu spastyczności kończyny dolnej przeprowadzono w randomizowanym, wieloośrodkowym kontrolowanym placebo, metodą podwójnie ślepej próby badaniu, obejmującym 468 pacjentów po udarze (233 BOTOX i 235 placebo) ze spastycznością stawu skokowego (co najmniej 3 w zmodyfikowanej skali Ashwortha [MAS]), którzy byli co najmniej 3 miesiące po udarze. W badaniu, produkt leczniczy BOTOX albo placebo wstrzykiwano domięśniowo w dawce od 300 do 400 jednostek do wymaganych mięśni: brzuchatego łydki, mięśnia płaszczkowatego i mięśnia piszczelowego tylnego oraz do mięśni opcjonalnych w tym mięśnia prostownika palucha długiego, mięśnia zginacza długiego palców, mięśnia zginacza krótkiego palców, mięśnia prostownika palucha i mięśnia prostego uda.

Pierwszorzędom punktem końcowym była średnia zmiana stawu skokowego w punktacji MAS w 4 i 6 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej, a kluczowym drugorzędom punktem końcowym była średnia wartość CGI (Physician Global Assessment of Response) w 4 i 6 tygodniu.

Statystycznie i klinicznie istotne różnice między grupą otrzymującą produkt leczniczy BOTOX a placebo i wartości pierwszorzędowych punktów skuteczności MAS i wartości CGI kluczowego drugorzędnego punktu przedstawiono w poniższej tabeli. Na podstawie średniej wartości w punktacji MAS, pierwszorzędnego punktu końcowego, w 4 i 6 tygodniu leczenia stawu skokowego, w porównaniu z wartością wyjściową nie zaobserwowano poprawy u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, między grupą otrzymującą produkt BOTOX w porównaniu z placebo, prawdopodobnie z powodu małej liczby pacjentów.

Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe w ocenie skuteczności

	BOTOX od 300 do 400 jednostek (ITT) (N=233)	Placebo (N=235)
Średnia zmiana mięśnia zginacza podeszwowego kostki w punktacji MAS w odniesieniu do wartości wyjściowej		
Średnio 4 i 6 tydzień	-0,8*	-0,6
średnia wartość Clinical Global Impression Score w ocenie badacza		
Średnio 4 i 6 tydzień	0,9*	0,7
Średnia zmiana w zginaczach palców w skali MAS		
FHaL średnio 4 i 6 tydzień	-1,02*	-0,6
FDL średnio 4 i 6 tydzień	-0,88	- 0,77
Średnia zmiana mięśnia zginacza podeszwowego kostki w punktacji MAS u pacjentów w odniesieniu do wartości wyjściowej	≥65 lat N=60	≥65 lat N=64
Średnio 4 i 6 tydzień	-0,7	-0,7

*znaczące różnice od placebo ($p<0,05$)

Inne randomizowane, wieloośrodkowe, kontrolowane placebo badanie kliniczne fazy 3, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby u dorosłych pacjentów po udarze, ze spastycznością kończyny dolnej, dotyczącą stawu skokowego. Ogółem, 120 pacjentów losowo przydzielono do grup otrzymujących albo BOTOX (n=58) (całkowita dawka 300 j.), albo placebo (n=62). Badanie to przeprowadzono wyłącznie na pacjentach z Japonii z punktacją w Zmodyfikowanej Skali Ashwortha (MAS) ≥ 3 , będących średnio 6,5 roku po udarze.

Znaczną poprawę w porównaniu z placebo obserwowano w zakresie zasadniczego punktu końcowego dla całkowitej zmiany w punktacji dla kostek w skali MAS, od wartości wyjściowej do tygodnia 12, którą obliczono mierząc pole pod krzywą (AUC). Znaczną poprawę w porównaniu z placebo obserwowano także średniej zmiany kostki od wartości wyjściowej w punktacji MAS w czasie poszczególnych wizyt po leczeniu, po 4, 6 i 8 tygodniach. Odsetek osób reagujących (pacjentów z poprawą o co najmniej 1 stopień) na tych wizytach także był znacznie wyższy niż wśród pacjentów leczonych placebo.

Leczenie produktem leczniczym BOTOX wiązało się także ze znaczną poprawą globalnego klinicznego wrażenia badacza (CGI) dotyczącego niesprawności czynnościowej (drugorzędowy punkt końcowy, bez korekty uwzględniającej liczebność) w porównaniu z placebo. Nie stwierdzono klinicznie znaczącej poprawy czynności, mierzonej Skalą Oceny przez Lekarza (Physician's Rating Scale, PRS) i szybkością chodu.

Wyniki badania fazy 3 przedstawiono poniżej

Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe w ocenie skuteczności

	BOTOX (N=58)	Placebo (N=62)	Wartość P
Średnia wartość AUC w punktacji MAS			
AUC (od dnia 0 do tygodnia 12)	-8,5	-5,1	0,006
Średnia zmiana od wartości wyjściowej w punktacji MAS			
Wyjściowo	3,28	3,24	
Tydzień 1	-0,61	-0,52	0,222
Tydzień 4	-0,88	-0,43	< 0,001
Tydzień 6	-0,91	-0,47	< 0,001
Tydzień 8	-0,82	-0,43	< 0,001
Tydzień 12	-0,56	-0,40	0,240
Odsetek osób reagujących*			
Tydzień 1	52,6%	38,7%	0,128
Tydzień 4	67,9%	30,6%	< 0,001
Tydzień 6	68,4%	36,1%	< 0,001
Tydzień 8	66,7%	32,8%	< 0,001
Tydzień 12	44,4%	34,4%	0,272

*Pacjenci z poprawą o co najmniej 1 stopień w punktacji MAS w stosunku do wartości wyjściowej

Zbliżoną odpowiedź obserwowano po ponownym leczeniu.

Przewlekła migrena

Produkt BOTOX blokuje uwalnianie neuroprzekaźników związanych z powstawaniem bólu. Przedkliniczne i kliniczne badania farmakodynamiczne wskazują, że przypuszczalny mechanizm profilaktyki bólu głowy polega na blokowaniu sygnałów obwodowych do ośrodkowego układu nerwowego, co hamuje uwrażliwienie ośrodkowe.

W dwóch badaniach klinicznych fazy 3 uczestniczyli pacjenci z przewlekłą migreną niestosujący jednocześnie innej metody zapobiegania bólom głowy, u których w ciągu 28 dni przed badaniem wystąpiły przynajmniej 4 epizody i ≥ 15 dni z bólem głowy (trwającym co najmniej 4 godziny) a w 50% przypadków określono je jako migrenę/prawdopodobną migrenę. Pacjenci mogli stosować leki doraźne do leczenia ostrego bólu. 66% pacjentów nadużywało leków doraźnych podczas okresu wstępnego.

W wyniku stosowania produktu leczniczego BOTOX co 12 tygodni w 2. cyklu badania z podwójnie ślepą próbą obserwowano statystycznie istotne korzyści w stosunku do stanu wyjściowego w porównaniu z placebo w następujących parametrach: średnia liczba dni z umiarkowanym/silnym bólem głowy, średnia liczba dni z migreną/prawdopodobną migreną, całkowita liczba godzin bólu głowy w dniach wystąpienia bólu oraz średnia liczba epizodów bólu głowy. Odsetek pacjentów z 50% redukcją liczby dni, w których wystąpił ból głowy, wynosił 47% w przypadku produktu BOTOX i 35% w przypadku placebo ($p < 0,001$). Funkcjonowanie pacjentów i ogólna jakość życia uległy znaczącej poprawie ($p < 0,001$) w porównaniu z placebo, co wykazano za pomocą testu Headache Impact Test (HIT-6).

ZABURZENIA CZYNNOŚCI PĘCHERZA MOCZOWEGO

Idiopatyczna nadreaktywność pęcherza moczowego

Dwa randomizowane, wielośrodkowe, dwudziestoczterotygodniowe badania kliniczne fazy trzeciej, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, przeprowadzone zostały w grupie pacjentów z nadreaktywnym pęcherzem moczowym z objawami nietrzymania moczu, parcia naglącego oraz częstomocz. Łącznie 1105 pacjentów, których objawy nie były dobrze kontrolowane przez przynajmniej jeden z preparatów antycholinergicznych (nieadekwatna odpowiedź lub źle tolerowane objawy uboczne), zostało dobranych losowo do jednej z grup: w jednej grupie stosowano 100 jednostek produktu leczniczego BOTOX ($n=557$), w drugiej grupie podawano placebo ($n=548$).

W obu badaniach obserwowano znamienne poprawę w zakresie dobowej częstości występowania epizodów nietrzymania moczu, w porównaniu ze stanem początkowym, w grupie otrzymującej BOTOX (100 jednostek) w stosunku do grupy placebo w początkowej ocenie po 12 tygodniach (5,49 dla BOTOX i 5,39 dla placebo), zawierającej proporcjonalnie się pacjentów niezgłaszających problemów z trzymaniem moczu. Stosując Skalę Korzyści Leczenia, proporcja pacjentów pozytywnie reagujących na leczenie (ich kondycja „bardzo poprawiła się” lub „poprawiła się”) była istotnie większa w grupie BOTOX w porównaniu z grupą placebo w obu badaniach. Obserwowano znaczącą poprawę dotyczącą wszystkich objawów OAB (pęcherza nadreaktywnego) po dwóch tygodniach od zastosowania leczenia.

Leczenie produktem leczniczym BOTOX powodowało znaczącą poprawę jakości życia w porównaniu z grupą placebo, którą oceniano kwestionariuszem „Jakości Życia Związanej z Nietrzymaniem Moczu (I-QOL, zawierającym unikanie i ograniczanie różnych zachowań, wpływ psychologiczny i problemy społeczne) oraz Królewskim Kwestionariuszem Zdrowia (ang. KHQ) badającym wpływ nietrzymania moczu na ograniczenie wykonywania różnych czynności, ograniczenia społeczne, ograniczenia fizyczne, relacje osobiste, emocje. Ogólnie nie stwierdzono różnicy w skuteczności leczenia produktem leczniczym BOTOX w zależności od wieku - porównano pacjentów w wieku powyżej i poniżej 65 lat. Najważniejsze wyniki obu badań są zebrane i przedstawione poniżej:

Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe na początku badania oraz zmiana w stosunku do wartości początkowych w zebranych danych z badań o zasadniczym znaczeniu:

	Botox 100 jednostek (N=557)	Placebo (N=548)	Poziom istotności p
Dobowa częstość występowania epizodów nietrzymania moczu *			
Średnia wartość na początku badania	5,49	5,39	
Średnia zmiana w 2. tygodniu	-2,85	-1,21	< 0,001
Średnia zmiana w 6. tygodniu ^a	-3,11	-1,22	< 0,001
Średnia zmiana w 12. tygodniu	-2,80	-0,95	< 0,001
Pozytywna odpowiedź na zastosowane leczenie oceniana w Skali Skuteczności Leczenia (%)			
w 2. tygodniu	64,4	34,7	< 0,001
w 6. tygodniu	68,1	32,8	< 0,001
w 12. tygodniu^a	61,8	28,0	< 0,001
Dobowa częstość występowania epizodów moczenia			
Średnia wartość na początku badania	11,99	11,48	
Średnia zmiana w 2. tygodniu	-1,53	-0,78	< 0,001
Średnia zmiana w 6. tygodniu	-2,18	-0,97	< 0,001
Średnia zmiana w 12. tygodniu^b	-2,35	-0,87	< 0,001
Dobowa częstość występowania epizodów parcia naglącego			
Średnia wartość na początku badania	8,82	8,31	
Średnia zmiana w 2. tygodniu	-2,89	-1,35	< 0,001
Średnia zmiana w 6. tygodniu	-3,56	-1,40	< 0,001
Średnia zmiana w 12. tygodniu^b	-3,30	-1,23	< 0,001
Całkowity wynik w kwestionariuszu „Jakości Życia w Nietrzymaniu Moczu” (I-QOL)			
Średnia wartość na początku badania	34,1	34,7	
Średnia zmiana w ciągu 12 tygodni^{bc}	+22,5	+6,6	< 0,001
Królewski Kwestionariusz Zdrowia (KHQ): ograniczenie czynności życiowych			
Średnia podstawowa	65,4	61,2	
Średnia zmiana w ciągu 12 tygodni^{bc}	-25,4	-3,7	< 0,001
Królewski Kwestionariusz Zdrowia (KHQ): ograniczenie zachowań społecznych			
Średnia wartość na początku badania	44,8	42,4	
Średnia zmiana w ciągu 12 tygodni^{bc}	-16,8	-2,5	< 0,001

* Odsetek pacjentów, którzy nie zgłaszali nietrzymania moczu (nie moczyli się) w ciągu 12 tygodni, wynosił 27,1% dla grupy BOTOX i 8,4% dla placebo. Ostatecznie osiągnięto 75% i 50% redukcji epizodów nietrzymania moczu w stosunku do stanu początkowego i wynosiły odpowiednio 46,0% i 60,5% w grupie leczonej produktem BOTOX w porównaniu z grupą placebo 17,7 % i 31,0%.

^a Współistniejące pierwszorzędowe punkty oceny końcowej

^b Drugorzędowe punkty oceny końcowej

^c Początkowo zdefiniowana minimalna zmiana w stosunku do stanu początkowego wynosiła +10 punktów w kwestionariuszu I-QOL i -5 punktów w kwestionariuszu KHQ

Średni czas utrzymywania się wyników leczenia produktem leczniczym BOTOX, oceniany na podstawie zgłaszania się pacjentów na powtórne leczenie, wynosił 166 dni (ok. 24 tygodni). W oparciu o wyniki badań pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy BOTOX 100 jednostek w ramach

otwartego badania rozszerzonego (n = 438), średni czas trwania odpowiedzi na leczenie wyniósł 212 dni (~ 30 tygodni).

Również tylko ograniczona liczba pacjentów w wieku poniżej 40 lat (n=88, 8,0%), rasy niekawkaskiej (n=101, 9,1%) i płci męskiej (n=135, 12,2%) była badana w dwóch badaniach klinicznych 3 fazy, dane w tych podgrupach wykazywały pozytywne wyniki leczenia. Wyższy odsetek objawów ubocznych takich jak: zatrzymanie moczu, zaleganie moczu po mikcji, częstomocz był obserwowany u mężczyzn niż u kobiet. Wyniki porównawcze współistniejących pierwszorzędowych punktów oceny końcowej u mężczyzn są przedstawione poniżej:

Porównanie pierwszorzędowych punktów końcowych u mężczyzn na początku badania oraz zmiana w stosunku do wartości początkowych w oparciu o pulę danych z badań osiowych:

	Botox 100 jednostek (N=61)	Placebo (N=74)	Poziom istotności p
Dobowa częstość występowania epizodów nietrzymania moczu			
Średnia wartość na początku badania	5,61	4,33	
Średnia zmiana w 12. tygodniu	-1,86	-1,23	0,612
Pozytywna odpowiedź na leczenie oceniana w Skali Korzyści Leczenia (%)			
w 12. tygodniu	40,7	25,4	0,060

Łącznie 839 pacjentów było ocenionych w długoterminowym, otwartym badaniu (n=758 kobiet, n=81 mężczyzn). W przypadku wszystkich punktów oceny końcowej, u pacjentów ponownie leczonych uzyskiwano spójną odpowiedź na leczenie. W podgrupie 345 pacjentów (n=316 kobiet, n=29 mężczyzn), którzy odbyli trzy dwunastotygodniowe cykle, średnie zmniejszenie epizodów nietrzymania moczu wynosiły odpowiednio -3,07, -3,49 i -3,49 epizodów w dwunastym tygodniu odpowiednio po pierwszym, drugim i trzecim podaniu 100 jednostek produktu leczniczego BOTOX. Odpowiadająca powyższemu proporcja pacjentów z pozytywną odpowiedzią na leczenie, oceniana w Skali Korzyści Leczenia, wynosiła odpowiednio 63,6%, 76,9% i 77,3%.

W kluczowych badaniach u żadnego z 615 pacjentów w badanych próbkach nie stwierdzono przeciwciał neutralizujących. Analiza próbek uzyskanych od 954 pacjentów w ramach badań zasadniczych III fazy oraz w ramach otwartego badania rozszerzonego nie wykazała obecności przeciwciał neutralizujących u pacjentów otrzymujących BOTOX 100 jednostek (0,0%). U 3 z 260 pacjentów otrzymujących BOTOX w dawce co najmniej 150 jednostek (1,2%) stwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących, przy czym u jednego z pacjentów kontynuacja leczenia przyniosła skutek kliniczny. W odniesieniu do całkowitej liczby pacjentów, w grupie pacjentów, u których wykryto przeciwciała neutralizujące, czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie był krótszy, a produkt leczniczy podawany był częściej (patrz punkt 4.4).

Nietrzymanie moczu wskutek neurogennej nadczynności mięśnia wypieracza

Badania zasadnicze III fazy

Dwa randomizowane, wieloośrodkowe badania kliniczne III fazy prowadzone metodą ślepej próby z grupą kontrolną stosującą placebo przeprowadzono u pacjentów z nietrzymaniem moczu wskutek neurogennej nadczynności mięśnia wypieracza, którzy albo oddawali mocz spontanicznie, albo u których zastosowano cewnikowanie. Do badań zakwalifikowano ogółem 691 pacjentów chorych na uraz rdzenia kręgowego lub stwardnienie rozsiane, u których choroby nie można było odpowiednio kontrolować za pomocą co najmniej jednego środka antycholinergicznego. Pacjentów tych losowo przydzielono do grup otrzymujących 200 jednostek produktu leczniczego BOTOX (n = 227), 300 jednostek produktu leczniczego BOTOX (n = 223) lub placebo (n = 241).

W obu badaniach III fazy w porównaniu z grupą przyjmującą placebo zaobserwowano znaczącą poprawę w zakresie pierwszorzędowego parametru oceny skuteczności dotyczącego zmiany częstości

występowania epizodów nieotrzymania moczu w porównaniu ze stanem początkowym, przy czym najlepsze wyniki (obejmujące odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły epizody nietrzymania moczu) uzyskano dla produktu leczniczego BOTOX (200 jednostek i 300 jednostek) w punkcie czasowym 6 tygodni. Zaobserwowano znaczącą poprawę parametrów urodynamiki w tym wzrost maksymalnej pojemności cystometrycznej i spadek szczytowego ciśnienia wypieracza podczas pierwszego mimowolnego skurczu tego mięśnia. Obserwowano też znaczącą (w porównaniu z placebo) poprawę zgłaszanych przez pacjenta wyników jakości życia związanej z nietrzymaniem moczu mierzonej za pomocą kwestionariusza I-QOL (Incontinence Quality of Life [*jakość życia związana z nietrzymaniem moczu*]) obejmującego zachowania ograniczające unikanie, oddziaływanie psychosocjologiczne oraz skrępowanie w sytuacjach wymagających kontaktów społecznych. Nie wykazano żadnych dodatkowych korzyści ze stosowania 300 jednostek produktu leczniczego BOTOX w porównaniu z zastosowaniem 200 jednostek, natomiast stwierdzono o wiele korzystniejszy profil bezpieczeństwa po zastosowaniu 200 jednostek produktu leczniczego BOTOX.

Poniżej przedstawiono zebrane wyniki z badań o zasadniczym znaczeniu:

Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe na początku badania oraz zmiana w stosunku do wartości początkowych w zebranych danych z badań o zasadniczym znaczeniu:

	BOTOX 200 jednostek (n = 227)	Placebo (n = 241)	Poziom istotności p
Tygodniowa częstość przypadków nietrzymania moczu*			
Średnia wartość na początku badania	32,4	31,5	
Średnia zmiana w 2. tygodniu	-17,7	-9,0	p < 0,001
Średnia zmiana w 6. tygodniu^a	-21,3	-10,5	p < 0,001
Średnia zmiana w 12. tygodniu	-20,6	-9,9	p < 0,001
Maksymalna pojemność cystometryczna (ml)			
Średnia wartość na początku badania	250,2	253,5	
Średnia zmiana w 6. tygodniu^b	+153,6	+11,9	p < 0,001
Maksymalne ciśnienie wypieracza podczas pierwszego mimowolnego skurczu tego mięśnia (cm H₂O)			
Średnia wartość na początku badania	51,5	47,3	
Średnia zmiana w 6. tygodniu^b	-32,4	+1,1	p < 0,001
Całkowita ocena jakości życia w aspekcie nietrzymania moczu^{c,d}			
Średnia wartość na początku badania	35,37	35,32	
Średnia zmiana w 6. tygodniu^b	+25,89	+11,15	p < 0,001
Średnia zmiana w 12. tygodniu	+28,89	+8,86	p < 0,001

* Odsetek pacjentów, u których nie doszło do incydentu nietrzymania moczu w całym 6. tygodniu wyniósł 37% w grupie stosującej produkt leczniczy BOTOX 200 jednostek oraz 9% w grupie placebo. Odsetki osób, u których ograniczono epizody nietrzymania moczu o co najmniej 75% w porównaniu ze stanem początkowym, wynosiły odpowiednio 63% i 24%. Natomiast odsetki osób, u których ograniczono takie epizody o co najmniej 50% w porównaniu ze stanem początkowym, wynosiły odpowiednio 76% i 39%.

^a Pierwszorzędowy punkt końcowy

^b Drugorzędowe punkty końcowe

^c Całkowite wyniki w skali I-QOL mieszczą się w zakresie od 0 (maksymalne nasilenie problemu) do 100 (całkowity brak problemu).

^d W badaniach o zasadniczym znaczeniu wstępnie określona najmniejsza istotna różnica (NIR) dla całkowitego wyniku I-QOL wynosiła 8 punktów w oparciu o szacunkowe wartości NIR wynoszące od 4 do 11 punktów, jakie zgłaszano u pacjentów z neurogenną nadczynnością mięśnia wypieracza.

Mediana czasu trwania odpowiedzi w tych dwóch badaniach o zasadniczym znaczeniu obliczona w oparciu o żądania ponownej terapii wysuwane przez pacjentów wyniosła 256–295 dni (36–42

tygodnie) w grupie przyjmującej dawkę 200 jednostek w porównaniu z 92 dniami (13 tygodniami) w grupie placebo. W oparciu o wyniki badań pacjentów zgłaszających się do ponownego leczenia, którzy otrzymali produkt leczniczy BOTOX 100 jednostek w ramach otwartego badania rozszerzonego (n = 174), średni czas trwania odpowiedzi na leczenie wynosił 253 dni (~ 36 tygodni).

W przypadku wszystkich punktów końcowych skuteczności u pacjentów konsekwentnie występowała odpowiedź podczas ponownej terapii.

W badaniach o zasadniczym znaczeniu u żadnego z 475 pacjentów z neurogenną nadczynnością mięśnia wypieracza, od których zostały przeanalizowane próbki, nie doszło do rozwoju przeciwciał neutralizujących. Analiza próbek uzyskanych w ramach badań zasadniczych III fazy oraz w ramach otwartego badania rozszerzonego wykazała obecności przeciwciał neutralizujących u 3 z 300 pacjentów otrzymujących BOTOX w dawce 200 jednostek (1,0%) oraz u 5 z 258 pacjentów otrzymujących BOTOX w dawce 300 jednostek (1,9%). U czterech z pacjentów kontynuacja leczenia przyniosła skutek kliniczny. W odniesieniu do całkowitej liczby pacjentów, w grupie pacjentów, u których wykryto przeciwciała neutralizujące, czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie był krótszy, a produkt leczniczy podawany był częściej (patrz punkt 4.4).

Badania po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Przeprowadzono badanie kliniczne po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, prowadzone metodą ślepej próby z grupą kontrolną stosującą placebo przeprowadzono u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (MS), z nietrzymaniem moczu wskutek neurogennej nadczynności mięśnia wypieracza, u których choroby nie można było odpowiednio kontrolować za pomocą co najmniej jednego środka antycholinergicznego i którzy na początku badania nie byli cewnikowani. Pacjentów tych losowo przydzielono do grup otrzymujących 100 jednostek produktu leczniczego BOTOX (n = 66) lub placebo (n = 78).

Obserwowano też znaczącą (w porównaniu z placebo) poprawę zgłaszanych przez pacjentów wyników w zakresie częstości przypadków nietrzymania moczu w pierwszorzędnym punkcie końcowym w 6 tygodniu u pacjentów otrzymujących BOTOX w dawce 100 jednostek, włączając odsetek pacjentów bez epizodów nietrzymania moczu. Zaobserwowano znaczącą poprawę parametrów urodynamiki oraz zgłaszanych przez pacjenta wyników jakości życia związanej z nietrzymaniem moczu mierzonej za pomocą kwestionariusza I-QOL (Incontinence Quality of Life [*jakość życia związana z nietrzymaniem moczu*]), obejmującego zachowania ograniczające unikanie, oddziaływanie psychosocjologiczne oraz skrupowanie w sytuacjach wymagających kontaktów społecznych.

Wyniki badań po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu przedstawiono poniżej:

Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe w badaniach po wprowadzeniu produktu leczniczego BOTOX 100 jednostek do obrotu u pacjentów chorych na MS, którzy na początku badania nie byli cewnikowani:

	BOTOX 100 jednostek (n = 66)	Placebo (n = 78)	Poziom istotności p
Tygodniowa częstość przypadków nietrzymania moczu*			
Średnia wartość na początku badania	4,2	4,3	
Średnia zmiana w 2. tygodniu	-2,9	-1,2	p < 0,001
Średnia zmiana w 6. tygodniu^a	-3,3	-1,1	p < 0,001
Średnia zmiana w 12. tygodniu	-2,8	-1,1	p < 0,001
Maksymalna pojemność cystometryczna (ml)			
Średnia wartość na początku badania	246,4	245,7	
Średnia zmiana w 6. tygodniu^b	+127,2	-1,8	p < 0,001

Maksymalne ciśnienie wypieracza podczas pierwszego mimowolnego skurczu tego mięśnia (cm H₂O)			
Średnia wartość na początku badania	35,9	36,1	
Średnia zmiana w 6. tygodniu^b	-19,6	+3,7	p < 0,007
Całkowita ocena jakości życia w aspekcie nietrzymania moczu^{c,d}			
Średnia wartość na początku badania	32,4	34,2	
Średnia zmiana w 6. tygodniu^b	+40,4	+9,9	p < 0,001
Średnia zmiana w 12. tygodniu	+38,8	+7,6	p < 0,001

* Odsetek pacjentów, u których nie doszło do incydentu nietrzymania moczu w całym 6. tygodniu wyniósł 53% w grupie stosującej produkt leczniczy BOTOX 100 jednostek oraz 10,3% w grupie placebo.

^a Pierwszorzędowy punkt końcowy

^b Drugorzędowe punkty końcowe

^c Całkowite wyniki w skali I-QOL mieszczą się w zakresie od 0 (maksymalne nasilenie problemu) do 100 (całkowity brak problemu).

^d W badaniach o zasadniczym znaczeniu wstępnie określona najmniejsza istotna różnica (NIR) dla całkowitego wyniku I-QOL wynosiła 11 punktów w oparciu o szacunkowe wartości NIR wynoszące od 4 do 11 punktów, jakie zgłaszano u pacjentów z neurogenną nadczynnością mięśnia wypieracza.

Średni czas trwania odpowiedzi na leczenie w oparciu o żądania ponownej terapii wysuwane przez pacjentów wynosił 362 dni (~ 52 tygodnie) w grupie pacjentów otrzymujących Botox w dawce 100 jednostek, w porównaniu do 88 dni (~ 13 tygodni) w grupie pacjentów otrzymujących placebo.

ZABURZENIA SKÓRY I JEJ PRZYDATKÓW

Pierwotna nadpotliwość pach

Przeprowadzono wieloośrodkowe badanie kliniczne metodą podwójnie ślepej próby z udziałem pacjentów z pierwotną, uporczywą, obustronną nadpotliwością pach, określoną na poziomie co najmniej 50 mg wydzielania potu z każdej pachy w ciągu 5 minut, w temperaturze pokojowej, w stanie spoczynku według pomiaru grawimetrycznego. 320 pacjentów otrzymało 50 jednostek produktu BOTOX (n=242) lub placebo (n=78). Osoby u których wystąpiło zmniejszenie potliwości o 50 % w stosunku do stanu początkowego zostały określone jako reagujące na leczenie.

W momencie pierwszej oceny, w 4 tygodniu po podaniu produktu, 93,8% pacjentów w grupie otrzymujących BOTOX i 35,9% w grupie pacjentów otrzymujących placebo odpowiedziało na leczenie (p<0,001). Zależność ta utrzymywała się na wysokim poziomie w grupie pacjentów otrzymujących produkt BOTOX w porównaniu z grupą placebo przez cały okres po zabiegu, aż do 16 tygodnia (p<0,001).

Następnie przeprowadzono badanie otwarte z udziałem 207 wybranych pacjentów, którzy byli poddawani trzykrotnym zabiegom leczniczym produktem BOTOX. Ogólnie, 174 pacjentów ukończyło pełną terapię trwającą łącznie 16 miesięcy, gdyż uczestniczyli w 2 połączonych badaniach (4 miesięcznym badaniu metodą podwójnie ślepej próby i 12 miesięcznej kontynuacji metodą otwartej próby). W 16 tygodniu po pierwszym (n=287), drugim (n=123) i trzecim (n=30) podaniu produktu BOTOX, odpowiedź kliniczna utrzymywała się odpowiednio u 85%, 86,2% i 80% pacjentów. Średni czas utrzymywania się skutku terapeutycznego po podaniu pojedynczej dawki i kontynuacji leczenia w badaniu otwartym wynosił 7,5 miesiąca od pierwszego podania, a u 27,5% pacjentów skutek kliniczny utrzymywał się przez rok lub dłużej.

Zmarszczki typu „kurze łapki”

Do badania włączono 1362 pacjentów ze zmarszczkami typu „kurze łapki”, powstającymi podczas maksymalnego uśmiechu, o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, zarówno występującymi osobno (n=445, badanie 191622-098) bądź jednocześnie ze zmarszczkami gładziny czołowej o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, powstającymi przy maksymalnym zmarszczeniu brwi (n=917, badanie 191622-099).

Wstrzyknięcia produktu leczniczego BOTOX znacząco zmniejszyły nasilenie zmarszczek typu „kurze łapki” powstających podczas pełnego uśmiechu w porównaniu z placebo, we wszystkich punktach czasowych ($p < 0,001$) przez okres do 5 miesięcy. Parametr ten mierzono za pomocą odsetka pacjentów, u których w obu badaniach głównych stopień nasilenia zmarszczek typu „kurze łapki” widocznych przy pełnym uśmiechu oceniano jako zerowy bądź łagodny (do 150. dnia (zakończenie badania) w badaniu 191622-098 oraz do 120. dnia (zakończenie pierwszego cyklu terapeutycznego) w badaniu 191622-099). W ocenie badacza oraz pacjenta, proporcja pacjentów uzyskujących zerowy bądź umiarkowany stopień nasilenia zmarszczek typu „kurze łapki” widocznych przy pełnym uśmiechu była większa wśród pacjentów z umiarkowanym nasileniem zmarszczek przed terapią niż pacjentów ze zmarszczkami o nasileniu ciężkim.

W Tabeli 1. przedstawiono podsumowanie wyników osiągniętych w 30. dniu, stanowiącym punkt czasowy pierwszorzędnego punktu końcowego oceny skuteczności.

W badaniu 191622-104 (stanowiącym rozszerzenie badania 191622-099), 101 pacjentów uprzednio poddanych randomizacji do grupy otrzymującej placebo włączono do grupy, która miała otrzymać pierwsze leczenie w dawce 44 jednostek. Pacjenci leczeni za pomocą BOTOX uzyskiwali statystycznie istotną poprawę w pierwszorzędnym punkcie końcowym oceny skuteczności w porównaniu z placebo w 30. dniu podczas pierwszego badania. Odsetek odpowiedzi w 30. dniu po pierwszym podaniu produktu leczniczego był podobny do grupy otrzymującej 44 jednostki w ramach badania 191622-099. Łącznie 123 pacjentów było poddanych 4 cyklom leczenia w dawce 44 jednostek BOTOX stosowanego w jednoczesnym leczeniu zmarszczek typu „kurze łapki” oraz zmarszczek gładziny czołowej.

Tabela 1. Dzień 30: Ocena badacza oraz pacjenta w zakresie poprawy wyglądu zmarszczek typu „kurze łapki” widocznych przy pełnym uśmiechu - odsetek odpowiedzi (% pacjentów uzyskujących zerowy bądź łagodny stopień nasilenia zmarszczek typu „kurze łapki”)

Badanie kliniczne	Dawka	BOTOX	Placebo	BOTOX	Placebo
		ocena badacza		ocena pacjenta	
191622-098	24 jednostki (zmarszczki typu „kurze łapki”)	66,7%* (148/222)	6,7% (15/223)	58,1%* (129/222)	5,4% (12/223)
191622-099	24 jednostki (zmarszczki typu „kurze łapki”)	54,9%* (168/306)	3,3% (10/306)	45,8%* (140/306)	3,3% (10/306)
	44 jednostki (24 jednostki zmarszczki typu „kurze łapki”; 20 jednostek zmarszczki gładziny czołowej)	59,0%* (180/305)	3,3% (10/306)	48,5%* (148/305)	3,3% (10/306)

* $p < 0,001$ (BOTOX wobec placebo)

Oceniana przez pacjenta poprawa w zakresie wyglądu zmarszczek typu „kurze łapki” przy pełnym uśmiechu w stosunku do punktu początkowego była statystycznie istotna ($p < 0,001$) dla produktu leczniczego BOTOX (24 jednostki i 44 jednostki) w porównaniu z placebo, zarówno 30. w dniu jak i we wszystkich punktach czasowych po każdym cyklu leczenia w obu badaniach głównych.

Zaobserwowano poprawę w samoocenie wieku i atrakcyjności pacjentów po podaniu BOTOX (24 jednostki i 44 jednostki) w porównaniu z placebo stosując kwestionariusz wyników leczenia zmarszczek twarzy (ang. Facial Line Outcomes - FLO-11) w 30. dniu pierwszorzędnego punktu czasowego oraz we wszystkich kolejnych punktach czasowych w obu badaniach głównych ($p < 0,001$).

W badaniach głównych, 3,9% pacjentów (53/1362) było w wieku powyżej 65 lat. U pacjentów w tej grupie wiekowej odsetek odpowiedzi, w ocenie badacza, wynosił 36% (30. w dniu) dla produktu leczniczego BOTOX (24 jednostki i 44 jednostki). Analiza grup wiekowych pacjentów ≤ 50 lat i pacjentów > 50 lat wykazała statystycznie istotną poprawę w porównaniu z placebo. W ocenie badaczy, odpowiedź na leczenie po podaniu produktu BOTOX w dawce 24 jednostki, w grupie pacjentów w wieku > 50 lat była mniejsza niż w grupie pacjentów w wieku ≤ 50 lat (wynosząc odpowiednio 42% i 71,2%).

Ogólna odpowiedź po podaniu produktu BOTOX w leczeniu zmarszczek typu „kurze łapki” widocznych przy pełnym uśmiechu jest mniejsza (60%), niż odpowiedź na leczenie obserwowana w leczeniu zmarszczek gładziny czoła widocznych przy maksymalnym zmarszczeniu brwi (80%).

U 916 pacjentów (517 pacjentów otrzymujących dawkę 24 jednostki oraz 399 pacjentów otrzymujących 44 jednostki) leczonych za pomocą produktu leczniczego BOTOX oznaczono przeciwciała. U żadnego z nich nie stwierdzono przeciwciał neutralizujących.

Zmarszczki poziome czoła

Do badania włączono 822 pacjentów ze zmarszczkami poziomymi czoła i zmarszczkami gładziny czoła o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widocznymi przy maksymalnym napięciu, zarówno występującymi osobno (n=254, badanie 191622-142) lub jednocześnie z umiarkowanymi lub ciężkimi zmarszczkami typu „kurze łapki” widocznymi podczas maksymalnego uśmiechu (n=568, badanie 191622-143). Pacjentów tych włączono do głównych populacji badania w celu oceny wszystkich pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności. W badaniach klinicznych zmarszczki poziome czoła były leczone jednocześnie ze zmarszczkami gładziny czoła.

Zarówno w ocenie badaczy, jak i pacjentów, odsetek pacjentów, u których po wstrzyknięciu produktu leczniczego BOTOX nie stwierdzono poziomych zmarszczek czoła lub łagodne ich nasilenie podczas maksymalnego uniesienia brwi, był większy niż odsetek pacjentów leczonych placebo w 30. dniu, stanowiącym punkt czasowy pierwszorzędowego punktu końcowego oceny skuteczności (patrz tabela poniżej). Podano również odsetek pacjentów osiągających co najmniej 1. stopniowe złagodzenie nasilenia zmarszczek poziomych czoła w porównaniu ze stanem wyjściowym w spoczynku oraz pacjentów, u których nie stwierdzono zmarszczek poziomych czoła lub o łagodnym nasileniu podczas maksymalnego napięcia.

Dzień 30: Ocena zmarszczek poziomych czoła oraz zmarszczek w górnej części twarzy przy maksymalnym napięciu oraz przy rozluźnionych mięśniach, dokonana przez badacza i pacjenta.

Badanie kliniczne	Punkt końcowy	BOTOX	Placebo	BOTOX	Placebo
		Ocena badacza		Ocena pacjenta	
Badanie 191622-142 40 j. (20 j. na zmarszczki poziome czoła + 20 j. na zmarszczki gładziny czoła)	Zmarszczki poziome czoła przy maksymalnym napięciu ^a	94,8% (184/194)	1,7% (1/60)	87,6% (170/194)	0,0% (0/60)
		p < 0,0005		p < 0,0005	
	Zmarszczki poziome czoła przy rozluźnionych mięśniach ^b	86,2% (162/188)	22,4% (13/58)	89,7% (174/194)	10,2% (6/59)
		p < 0,0001		p < 0,0001	
Badanie 191622-143 40 j. (20 j. na zmarszczki poziome)	Zmarszczki poziome czoła przy maksymalnym napięciu ^a	90,5% (201/222)	2,7% (3/111)	81,5% (181/222)	3,6% (4/111)
		p < 0,0005		p < 0,0005	
	Zmarszczki poziome czoła przy	84,1% (185/220)	15,9% (17/107)	83,6% (184/220)	17,4% (19/109)

czoła + 20 j. na zmarszczki gładzizny czoła)	rozluźnionych mięśniach ^b	p < 0,0001		p < 0,0001	
Badanie 191622-143 64 j. (20 j. na zmarszczki poziome czoła + 20 j. na zmarszczki gładzizny czoła + 24 j. na zmarszczki typu „kurze łapki”	Zmarszczki poziome czoła przy maksymalnym napięciu ^a	93,6% (220/235)	2,7% (3/111)	88,9% (209/235)	3,6% (4/111)
	Zmarszczki górnej części twarzy przy maksymalnym napięciu ^c	56,6% (133/235)	0,9% (1/111)	n/d	
		p < 0,0005		p < 0,0005	
		p < 0,0001			

^a Odsetek pacjentów bez zmarszczek lub o łagodnym nasileniu zmarszczek poziomych czoła widocznych przy maksymalnym uniesieniu brwi.

^b Odsetek pacjentów z co najmniej 1. stopniowym zmniejszeniem nasilenia zmarszczek poziomych czoła w spoczynku w stosunku do stanu wyjściowego.

^c Odsetek pacjentów definiowanych jako ten sam pacjent bez zmarszczek lub o łagodnym nasileniu zmarszczek poziomych czoła, zmarszczek gładzizny czoła oraz zmarszczek typu „kurze łapki” w każdej części twarzy przy maksymalnym napięciu.

W porównaniu z placebo, wstrzyknięcia produktu leczniczego BOTOX znacząco zmniejszyły nasilenie zmarszczek poziomych czoła widocznych przy maksymalnym uniesieniu brwi w okresie do 6 miesięcy (p < 0,05). Określono to za pomocą odsetka pacjentów, u których w obu badaniach głównych dotyczących stopnia nasilenia zmarszczek poziomych czoła przy maksymalnym uniesieniu brwi nie stwierdzono zmarszczek lub oceniano je jako łagodne do 150. dnia w badaniu 191622-142 (21,6% pacjentów leczonych produktem leczniczym BOTOX w porównaniu z 0% pacjentów leczonych placebo) oraz do 180. dnia w badaniu 191622-143 (6,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym BOTOX w porównaniu z 0% pacjentów leczonych placebo).

W przypadku jednoczesnego leczenia zmarszczek we wszystkich trzech częściach twarzy (badanie 191622-143) 64 jednostki produktu leczniczego BOTOX znacznie zmniejszyły nasilenie zmarszczek gładzizny czoła w okresie do 6 miesięcy (5,5% pacjentów leczonych produktem leczniczym BOTOX w porównaniu z 0% pacjentów leczonych placebo), zmarszczek typu „kurze łapki” w okresie do 6 miesięcy (3,4% pacjentów leczonych produktem leczniczym BOTOX w porównaniu z 0% pacjentów leczonych placebo) oraz zmarszczek poziomych czoła w okresie do 6 miesięcy (9,4% pacjentów leczonych produktem leczniczym BOTOX w porównaniu z 0% pacjentów leczonych placebo).

W ciągu roku, łącznie 116 i 150 pacjentów otrzymało 3 cykle leczenia produktem leczniczym BOTOX składające się z odpowiednio 40 jednostek (20 jednostek na zmarszczki poziome czoła i 20 jednostek na zmarszczki gładzizny czoła) oraz 64 jednostek (20 jednostek na zmarszczki poziome czoła, 20 jednostek na zmarszczki gładzizny czoła i 24 jednostki na zmarszczki typu „kurze łapki”). Odsetek pacjentów uzyskujących mniejsze nasilenie zmarszczek poziomych czoła był podobny we wszystkich cyklach leczenia.

W badaniach 191622-142 i 191622-143, w pierwszorzędownym punkcie czasowym tj. 30. dnia, wykazano na podstawie kwestionariusza FLO-11, mniejsze nasilenia postrzeganych zmarszczek poziomych czoła, lepszą samoocenę wieku pacjentów i stopnia atrakcyjności u znacznie (p < 0,001)

większego niż w przypadku placebo odsetka pacjentów otrzymujących 40 jednostek produktu leczniczego BOTOX (20 jednostek na zmarszczki poziome czoła i 20 jednostek na zmarszczki gładziny czoła) oraz 64 jednostki (20 jednostek na zmarszczki poziome czoła i 20 jednostek na zmarszczki gładziny czoła oraz 24 jednostki na zmarszczki typu „kurze łapki”).

Na podstawie kwestionariusza (Facial Lines Satisfaction Questionnaire - FLSQ) ustalono, że 78,1% (150/192) pacjentów w badaniu 191622-142 oraz 62,7% (138/220) pacjentów w badaniu 191622-143 otrzymujących produkt leczniczy BOTOX w dawce 40 jednostek (20 jednostek na zmarszczki poziome czoła i 20 jednostek na zmarszczki gładziny czoła) zgłosiło poprawę stanu emocjonalnego (definiowanych jako poczucia bycia starszym, niż się jest w rzeczywistości, negatywnej samooceny wyrazu twarzy świadczącej o zmęczeniu, znużeniu, zmartwieniu i złości) w porównaniu z pacjentami leczonymi placebo – 19,0% (11/58) w badaniu 191622-142 oraz 18,9% (21/111) w badaniu 191622-143 w 30. dniu ($p < 0,0001$ w obydwu badaniach).

W tym samym kwestionariuszu FLSQ, w pierwszorzędownym punkcie czasowym tj. 60 dni, 90,2% (174/193) pacjentów w badaniu 191622-142 oraz 79,2% (175/221, 40 jednostek) pacjentów lub 86,4% (203/235, 64 jednostki) w badaniu 191622-143 zgłosiło, że byli „bardzo zadowoleni”/„przeważnie zadowoleni” ze stosowania 40 jednostek lub 64 jednostek produktu leczniczego BOTOX w porównaniu z pacjentami leczonymi placebo (1,7% [1/58] i 3,6% [4/110] odpowiednio w badaniu 191622-142 oraz 191622-143) ($p < 0,0001$).

W badaniach głównych, 3,7% (22/587) pacjentów stanowiły osoby powyżej 65. roku życia. Według oceny badacza pacjenci w tej grupie wiekowej osiągnęli odpowiedź na leczenie produktem leczniczym BOTOX na poziomie 86,7% (13/15) (w 30. dniu) w porównaniu z odpowiedzią na leczenie placebo na poziomie 28,6% (2/7). Odsetek pacjentów w tej podgrupie leczonej produktem leczniczym BOTOX był podobny do odsetka w populacji całkowitej, znaczenie statystyczne nie zostało jednak osiągnięte z uwagi na niewielką liczbę pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

a) Ogólna charakterystyka substancji czynnej:

Badania dystrybucji prowadzone na szczurach wskazują na słabe rozproszenie mięśniowe znakowanego radioaktywnie J¹²⁵ kompleksu neurotoksyny botulinowej typu A - w mięśniu brzuchatym łydki, a następnie szybkie metabolizowanie układowe i wydalanie z moczem. Okres półtrwania znakowanego radiologicznie materiału w mięśniu wynosił około 10 godzin. W miejscu wstrzyknięcia radioaktywność była związana z dużymi cząsteczkami białka, podczas gdy w osoczu była związana z małymi cząsteczkami, co wskazuje na szybki metabolizm układowy substratu. W ciągu 24 godzin od podania dawki, substancja radioaktywna była usunięta wraz z moczem u 60% zwierząt. Produkt jest prawdopodobnie metabolizowany przez proteazy, a jego molekularne składniki włączane są w normalne ścieżki przemian metabolicznych.

Ze względu na rodzaj substancji czynnej, nie przeprowadzono typowych badań farmakokinetycznych: absorpcji, dystrybucji, biotransformacji i eliminacji.

b) Dystrybucja w organizmie pacjenta:

Uważa się, że po zastosowaniu dawek leczniczych produktu BOTOX, następuje niewielka dystrybucja systemowa. Badania kliniczne z użyciem techniki elektromiografii, wykazały zwiększoną elektrofizjologiczną aktywność nerwowo-mięśniową w mięśniach odległych od miejsca wstrzyknięcia, któremu nie towarzyszyły żadne objawy kliniczne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania nad reprodukcją

Po podaniu domięśniowo produktu BOTOX ciężarnym myszom, szczurom i królikom podczas okresu organogenezy, najwyższa dawka niewywołująca skutków szkodliwych (NOAEL), wynosiła

odpowiednio 4, 1 i 0,125 jednostek/kg. Większe dawki były związane z obniżeniem masy ciała płodu i (lub) opóźnionym kostnieniem, a u królików obserwowano poronienia.

Inne badania

Oprócz badań nad toksycznością w okresie płodowym, zostały przeprowadzone następujące badania nad bezpieczeństwem stosowania produktu BOTOX: ostrej toksyczności, toksyczności po podaniu wielokrotnym, miejscowej tolerancji, mutagenności, antygenowości, zgodności z ludzką krwią. Badania te nie wykazały istotnego ryzyka dla ludzi po podaniu odpowiednich dawek klinicznych. W leczeniu kończyny dolnej pacjentów pediatrycznych maksymalna skumulowana dawka w okresie 3 miesięcy nie powinna zasadniczo przekraczać 6,0 jednostek / kg masy ciała lub 200 jednostek, w zależności od tego, która wartość jest mniejsza.

Według opublikowanych danych, dawka LD₅₀ podana domięśniowo młodocianym małpom, wynosi 39 jednostek/kg.

W badaniu, w którym młode szczury otrzymywały domięśniowe iniekcje produktu leczniczego BOTOX co dwa tygodnie od 21 dnia po urodzeniu przez 3 miesiące w dawkach 8, 16 lub 24 jednostek/kg, obserwowano zmiany wielkości/geometrii kości związane ze zmniejszoną gęstością kości i masą kostną wtórnymi do nieużywania kończyny, brak skurczów mięśni i zmniejszenie przyrostu masy ciała. Zmiany były mniej poważne przy najniższej badanej dawce, z oznakami odwracalności przy wszystkich poziomach dawek. Dawka, przy której nie obserwowano działań niepożądanych u młodych zwierząt (8 jednostek/kg) jest podobna do maksymalnej dawki dla dorosłych (400 jednostek) i niższa niż maksymalna dawka u dzieci (340 jednostek) przy przeliczeniu na kg masy ciała (kg).

Po pojedynczym wstrzyknięciu szczurom mniej niż 50 jednostek produktu leczniczego BOTOX na 1kg masy ciała nie zaobserwowano żadnej toksyczności układowej. W celu zasymulowania niezamierzonego wstrzyknięcia, pojedyncza dawka produktu leczniczego BOTOX (ok. 7 jednostek/kg) została podana do sterczącej części cewki moczowej i proksymalnej części odbytnicy, pęcherzyka nasiennego i ściany pęcherza moczowego lub do macicy u małp (ok. 3 jednostki/kg) bez niepożądanych skutków klinicznych. W trwającym 9 miesięcy badaniu powtarzanych dawek podawanych do mięśnia wypieracza (4 wstrzyknięcia) opadanie powieki zaobserwowano po dawce 24 jednostki/kg a umieralność po dawkach ≥ 24 jednostki/kg. Degenerację/regenerację włókien mięśniowych obserwowano w mięśniu szkieletowym u zwierząt, którym podawano dawki co najmniej 24 jednostki/kg. Te zmiany miopatyczne uznawano za wtórne skutki narażenia ogólnoustrojowego. Ponadto zaobserwowano degenerację włókien mięśniowych u jednego zwierzęcia, któremu podano 12 jednostek/kg. W przypadku tego zwierzęcia zmiana chorobowa miała minimalne nasilenie i nie została uznana za powiązaną z jakimikolwiek objawami klinicznymi. Nie można było z całą pewnością określić, czy miało to związek z terapią produktem leczniczym BOTOX. Dawka 12 jednostek/kg odpowiadała trzykrotnie większemu narażeniu na BOTOX niż po zalecanej dawce klinicznej wynoszącej 200 jednostek w przypadku nietrzymania moczu wskutek neurogennej nadczynności mięśnia wypieracza (na podstawie masy ciała człowieka wynoszącej 50 kg).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Albumina ludzka
Sodu chlorek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie ma badań dotyczących niezgodności, niniejszy produkt leczniczy nie powinien być mieszany z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Wykazano, że po rekonstytucji roztwór jest stabilny przez 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C) lub w zamrażarce (-5°C do -20°C).

Warunki przechowywania po rekonstytucji, patrz punkt 6.3

Wykazano chemiczną i fizyczną trwałość produktu leczniczego BOTOX po rekonstytucji do 5 dni w temperaturze 2°C – 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia zalecane jest natychmiastowe zużycie roztworu. Jeżeli produkt nie jest zużyty natychmiast po rekonstytucji, personel medyczny jest odpowiedzialny za czas i warunki przechowywania, które nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C – 8°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła o pojemności 10 ml zamknięta korkiem z gumy chlorobutyłowej i aluminiowym kapslem zabezpieczającym.

W opakowaniu znajduje się 1, 2, 3 lub 6 fiolek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy BOTOX przygotowuje się przez dodanie jałowego, pozbawionego konserwantów roztworu soli fizjologicznej (0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań). Zaleca się przygotowanie roztworu i napełnianie strzykawek na papierowych, laminowanych plastikach serwetach w celu uniknięcia przypadkowych zanieczyszczeń otoczenia.

Jeśli podczas jednego zabiegu używane są różne wielkości fiolek produktu leczniczego BOTOX należy zwrócić uwagę, aby użyć właściwej ilości rozcieńczalnika, w celu uzyskania odpowiedniej liczby jednostek w 0,1 ml. Ilość rozcieńczalnika niezbędna do rekonstytucji produktu jest różna dla poszczególnych mocy. Każda strzykawka powinna być odpowiednio oznakowana.

Instrukcja rozcieńczania dla fiolek 100 i 200 jednostek we wszystkich wskazaniach, z wyjątkiem leczenia zaburzeń pęcherza moczowego;

	Fiolka 100 jednostek	Fiolka 200 jednostek
Uzyskana dawka (w jednostkach na 0,1 ml)	Objętość dodanego rozpuszczalnika (jałowy 0,9% chlorek sodu niezawierający środków konserwujących) do fiolki 100 jednostek	Objętość dodanego rozpuszczalnika (jałowy 0,9% chlorek sodu niezawierający środków konserwujących) do fiolki 200 jednostek
20 jednostek	0,5 ml	1 ml
10 jednostek	1 ml	2 ml
5 jednostek	2 ml	4 ml
4 jednostki	2,5 ml	5 ml
2,5 jednostek	4 ml	8 ml
1,25 jednostek	8 ml	N/A

Idiopatyczna nadreaktywność pęcherza moczowego

W przypadku tego wskazania zaleca się stosowanie fiolek zawierających 100 jednostek produktu leczniczego BOTOX ze względu na łatwiejszą rekonstytucję.

Instrukcja rozcieńczania w przypadku fiolek zawierających 100 jednostek

- Fiolkę produktu leczniczego BOTOX zawierającą 100 jednostek poddać rekonstytucji, stosując 10 ml 9 mg/ml (0,9%) jałowego roztworu soli fizjologicznej niezawierającego środków konserwujących (0,9% chlorek sodu do wstrzykiwań) i delikatnie wymieszać.
 - Zakończyć rekonstytucję, pobierając 10 ml roztworu z fiołki do strzykawki o pojemności 10 ml.
- W ten sposób uzyskuje się ogółem 100 jednostek produktu leczniczego BOTOX w strzykawce 10 ml. Wykorzystać natychmiast po rekonstytucji. Resztki niewykorzystanego roztworu soli fizjologicznej należy usunąć.

Instrukcja rozcieńczania w przypadku fiolek zawierających 200 jednostek

- Fiolkę produktu leczniczego BOTOX zawierającą 200 jednostek poddać rekonstytucji, stosując 8 ml 9 mg/ml (0,9%) jałowego roztworu soli fizjologicznej niezawierającego środków konserwujących (0,9% chlorek sodu do wstrzykiwań) i delikatnie wymieszać.
- Do strzykawki o pojemności 10 ml pobrać 4 ml roztworu z fiołki.
- Zakończyć rekonstytucję, pobierając do strzykawki 6 ml 0,9% jałowego roztworu soli fizjologicznej niezawierającego środków konserwujących (0,9% chlorek sodu do wstrzykiwań) i delikatnie wymieszać.

W ten sposób uzyskuje się ogółem 100 jednostek produktu leczniczego BOTOX w strzykawce 10 ml. Wykorzystać natychmiast po rekonstytucji. Resztki niewykorzystanego roztworu soli fizjologicznej należy usunąć.

Nietrzymanie moczu wskutek neurogennej nadczynności mięśnia wypieracza

W przypadku tego wskazania zaleca się stosowanie fiolek zawierających 100 lub 200 jednostek produktu leczniczego BOTOX ze względu na łatwiejszą rekonstytucję.

Instrukcja rozcieńczania w przypadku fiolek zawierających 100 jednostek we wskazaniu nietrzymanie moczu wskutek neurogennej nadczynności mięśnia wypieracza:

- Każdą z 2 fiolek produktu leczniczego BOTOX zawierających po 100 jednostek poddać rekonstytucji, stosując 6 ml 9 mg/ml (0,9%) jałowego roztworu soli fizjologicznej niezawierającego środków konserwujących (0,9% chlorek sodu do wstrzykiwań) na każdą fiołkę i delikatnie wymieszać fiołki.
- Do każdej z dwóch strzykawek o pojemności 10 ml pobrać 4 ml z każdej fiołki.
- Do trzeciej strzykawki o pojemności 10 ml pobrać pozostałe 2 ml z obu fiolek.
- Zakończyć rekonstytucję, pobierając do każdej strzykawki po 6 ml 0,9% jałowego roztworu soli fizjologicznej niezawierającego środków konserwujących (0,9% chlorek sodu do wstrzykiwań) i delikatnie wymieszać.

W ten sposób uzyskuje się ogółem 200 jednostek produktu leczniczego BOTOX po rekonstytucji w 3 strzykawkach po 10 ml. Wykorzystać natychmiast po rekonstytucji. Resztki niewykorzystanego roztworu soli fizjologicznej należy usunąć.

Instrukcja rozcieńczania w przypadku fiolek zawierających 200 jednostek

- Fiolkę leku BOTOX zawierającą 200 jednostek poddać rekonstytucji, stosując 6 ml 9 mg/ml (0,9%) jałowego roztworu soli fizjologicznej niezawierającego środków konserwujących (0,9% chlorek sodu do wstrzykiwań) i delikatnie wymieszać.
- Do każdej z trzech strzykawek o pojemności 10 ml pobrać po 2 ml z fiołki.
- Zakończyć rekonstytucję, pobierając do każdej z trzech strzykawek po 8 ml 0,9% jałowego roztworu soli fizjologicznej niezawierającego środków konserwujących (0,9% chlorek sodu do wstrzykiwań) i delikatnie wymieszać.

W ten sposób uzyskuje się ogółem 200 jednostek produktu leczniczego BOTOX po rekonstytucji w 3 strzykawkach po 10 ml. Wykorzystać natychmiast po rekonstytucji. Resztki niewykorzystanego roztworu soli fizjologicznej należy usunąć.

Produkt leczniczy BOTOX jest przeznaczony wyłącznie do **jednorazowego użycia**, wszelkie pozostałości niewykorzystanego roztworu należy zniszczyć.

BOTOX może ulec denaturacji w wyniku tworzenia pęcherzyków lub gwałtownych ruchów podczas rozpuszczania proszku, dlatego sól fizjologiczną należy powoli wstrzykiwać do fiolki. Jeżeli po przekłuciu korka sól fizjologiczna nie jest zasysana przez podciśnienie fiolki, należy fiolkę zniszczyć. Odtworzony roztwór jest przejrzysty lub lekko żółtawy bez cząstek stałych. Przed zastosowaniem należy obejrzeć czy roztwór jest przezroczysty i czy nie zawiera cząstek stałych. Po rekonstytucji produkt może być przechowywany do 24 godzin w lodówce (2°C - 8°C). Jeżeli roztwór nie zostanie zużyty w ciągu 24 godzin należy go zniszczyć.

Do fiolek z niewykorzystaną toksyną należy dodać niewielką ilość wody, a następnie włożyć do autoklawu. Wszystkie zużyte fiolki, strzykawki itp. powinny być również autoklawowane. Niewykorzystany roztwór można też inaktywować przez dodanie roztworu podchlorynu (0,5%) na 5 minut.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport, County Mayo,
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

19591

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 stycznia 2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 lutego 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

25/08/2021