

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BOTOX, 100 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), 100 jednostek Allergan
Jedna jednostka odpowiada średniej dawce śmiertelnej (LD_{50}), 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.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wskazaniami do stosowania produktu BOTOX są:

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

Idiopatyczny kręcz karku (dystonia szyjna).

Ogniskowe przykurcze (spastyczność):

- związane z dynamiczną deformacją stopy końsko-szpotawej spowodowanej spastycznością (przykurczami) u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym, w wieku dwóch lat i starszych.
- nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze.

Leczenie zmarszczek gładziny czoła spowodowanych nadmiernym kurczeniem się mięśnia marszczącego brwi oraz mięśnia podłużnego nosa.

Uporczywa, ciężka, pierwotna nadpotliwość pach, przeszkadzająca w codziennych czynnościach i oporna na leczenie miejscowe.

Profilaktyka bólów głowy u pacjentów dorosłych cierpiących na przewlekłą migrenę (ból głowy występujący 15 dni w miesiącu lub częściej).

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.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Poniższe informacje są istotne:

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 rekonstrukcji produktu jest różna dla poszczególnych mocy. Każda strzykawka powinna być odpowiednio oznakowana.

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono odpowiednich badań dotyczących dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Należy w oparciu o wskazania kliniczne, stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu, zachowując możliwie najdłuższe odstępy między kolejnymi wstrzyknięciami. Ostrożność należy zachować w przypadku pacjentów o nietypowej historii w wywiadzie oraz przyjmujących jednocześnie inne leki.

Dzieci i młodzież

Nie wykazano bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego BOTOX w leczeniu kurczu powiek, połowiczego kurczu twarzy oraz dystonii szyjnej u dzieci poniżej 12 lat.

Nie wykazano bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego BOTOX w leczeniu nietrzymania moczu u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego.

Nie wykazano bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego BOTOX w leczeniu przewlekłej migreny u dzieci poniżej 18 lat.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności produktu BOTOX w leczeniu pierwotnej nadpotliwości pach u dzieci poniżej 12 lat. Nie wykazano bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego BOTOX w leczeniu uporczywej, ciężkiej nadpotliwości pach u młodzieży w wieku 12 - 17 lat. Obecnie dostępne dane nie pozwalają na sformułowanie zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 4.8 i 5.1).

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego BOTOX w leczeniu spastyczności kończyn górnej związanej z udarem nie zostało ustalone u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

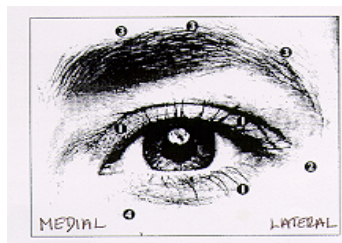
Sposób podawania

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

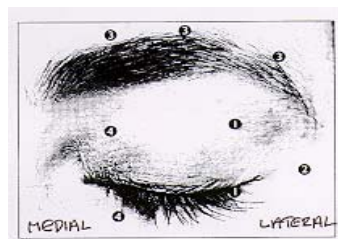
Ogólnie obowiązujący poziom optymalnej dawki oraz liczba miejsc wstrzyknięć do jednego mięśnia nie zostały ustalone do wszystkich wskazań. W takich przypadkach lekarz powinien opracować indywidualne schematy podawania produktu. Optymalny poziom dawki należy ustalić w wyniku prób z użyciem różnych stężeń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

Kurcz powiek (blefarospazm)/połowiczny kurcz twarzy

Odpowiednio rozpuszczoną toksynę wstrzykuje się używając jałowych igieł o rozmiarze 27 - 30 Ga (0,40 – 0,30 mm). Nie jest konieczne podawanie toksyny pod kontrolą elektromiograficzną. 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. 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 rozprawienie toksyny. Poniższe rysunki wskazują możliwe miejsca wstrzyknięcia produktu:



Przyśrodkowy boczny



Przyśrodkowy boczny

Zazwyczaj pierwszy wynik działania toksyny jest zauważalny w ciągu trzech dni, zaś maksymalny efekt działania uzyskuje się w ciągu tygodnia lub dwóch po wstrzyknięciu. Uzyskany efekt utrzymuje się przez około 3 miesiące, po których można powtarzać leczenie. Przy kolejnych wstrzykiwaniach dawkę można zwiększyć nawet dwukrotnie, jeżeli skuteczność pierwszego wstrzyknięcia została uznana za niewystarczającą. Wydaje się jednak, że nie uzyskuje się większego efektu po podawaniu dawek wyższych niż 5 jednostek w jedno miejsce. Początkowa dawka nie powinna przekraczać 25 jednostek na jedno oko. Zazwyczaj nie uzyskuje się większej skuteczności przez podawanie toksyny częściej, niż co trzy miesiące.

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

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

Odtworzony produkt BOTOX wstrzykuje się używając odpowiednich igieł o rozmiarze 25 – 30 Ga (0,50 -0,30 mm).

W badaniach klinicznych leczenie dystonii szyjnej zazwyczaj obejmowało wstrzykiwanie produktu 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 wstrzykiwań pod kontrolą EMG. We wstępnych kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących ustalenia bezpieczeństwa i skuteczności w przypadku dystonii szyjnej, dawki odtworzonego 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 leku, dawki początkowe u pacjenta pierwszy raz przyjmującego dany lek 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 uniknięcia zaburzeń połykania nie należy podawać toksyny do obydwu mięśni mostkowo-obojęczykowo-sutkowych jednocześnie. Nie można podawać więcej niż 200 jednostek na początku leczenia. Ewentualne zmiany dawki są możliwe w

kolejnych wstrzyknięciach w zależności od reakcji na leczenie. Nie należy przekraczać całkowitej dawki 300 jednostek podanej podczas jednego zabiegu. Optymalna liczba miejsc wstrzyknięć zależy od wielkości mięśnia.

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.

Mózgowe porażenie dziecięce

Odtworzony produkt BOTOX wstrzykuje się za pomocą jałowych igieł o rozmiarze 23 - 26 Ga (0,6 – 0,45 mm). Produkt podaje się w dwa miejsca, do bocznej i przyśrodkowej głowy mięśnia brzuchatego łydki. U dzieci z porażeniem jednostronnym zalecaną dawką są 4 jednostki/kg mc. przy podaniu do dotkniętej spastycznością kończyny. W przypadku porażenia obustronnego zalecana dawka wynosi 6 jednostek/kg mc., która powinna być podana po podzieleniu, w obydwie kończyny. Całkowita dawka nie powinna przekraczać 200 jednostek.

Kliniczna poprawa następuje zazwyczaj w ciągu dwóch tygodni po wstrzyknięciu produktu. Kolejne dawki powinny być podane po ustąpieniu poprawy klinicznej od ostatniej dawki, jednak nie wcześniej niż po trzech miesiącach. Możliwa jest zmiana powyższego schematu dawkowania, tak aby uzyskać przynajmniej 6-miesięczne przerwy pomiędzy zabiegami.

Ogniskowe przykurcze (spastyczność) nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze

Odtworzony produkt BOTOX wstrzykuje się za pomocą jałowych igieł o rozmiarze 25, 27 lub 30 Ga w mięśnie powierzchowne i dłuższej igły w mięśnie głębokie. 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.

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

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.

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.

Linie gładzizny czoła

Odtworzony BOTOX (100 jednostek/2,5ml) jest wstrzykiwany za pomocą jałowych igieł o rozmiarze 30 Ga. 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.

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 brzołu nadoczołowego.

Poprawa w zakresie wyglądu linii gładzizny czoła zwykle jest zauważalna w ciągu tygodnia po leczeniu. Efekt terapii utrzymuje się przez okres do 4 miesięcy.

Pierwotna nadpotliwość pach

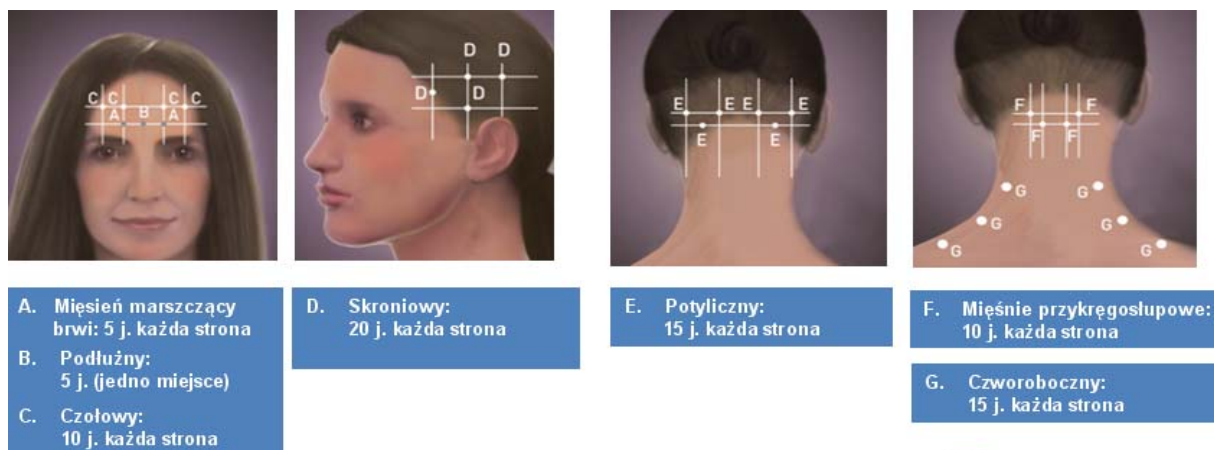
Odtworzony produkt BOTOX (100 jednostek/4 ml) wstrzykiwany jest za pomocą igły o rozmiarze 30 Ga. 50 jednostek produktu BOTOX wstrzykiwane jest śródskórnym w wielu, równo rozmieszczonych punktach usytuowanych w odległości około 1-2 cm od siebie, w obrębie obszaru nadpotliwości każdej pachy. Obszar nadpotliwości określa się używając technik barwieniowych np. testu jodynowo-skrobiowego Minora. Stosowanie dawek innych niż 50 jednostek podawanych do jednej pachy nie jest zalecane.

Zazwyczaj kliniczną poprawę obserwuje się w ciągu pierwszego tygodnia po podaniu produktu. Kolejne wstrzyknięcia produktu BOTOX mogą być wykonane, kiedy obserwuje się zmniejszanie skutku klinicznego po wcześniejszym wstrzyknięciu oraz gdy lekarz prowadzący uzna je za konieczne. Wstrzyknięcia nie powinny być stosowane częściej niż co 16 tygodni (patrz punkt 5.1).

Przewlekła migrena

W leczeniu przewlekłej migreny zaleca się od 155 do 195 jednostek (j.) odtworzonego produktu leczniczego BOTOX wstrzykiwanego domięśniowo (*im.*) po 0,1 ml (5 j.) do 31 (maksymalnie 39) miejsc za pomocą igły o rozmiarach 30 G, 0,5 cala. Wstrzyknięć dokonuje się w mięsień 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 ostryknąć obustronnie. Połowę zastrzyków należy podać w mięsień po lewej, a drugą połowę w mięsień 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:



Zaleca się powtarzanie leczenia co 12 tygodni.

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

	<u>Zalecana dawka</u>
Mięśnie Głowy/ Szyi	Dawka całkowita (liczba miejsc^a)
Czołowy ^b	20 j. (4 miejsca)
Mięsień marszczący brwi ^b	10 j. (2 miejsca)
Podłużny	5 j. (1 miejsce)
Potyliczny ^b	30 j. (6 miejsc) do 40 j. (do 8 miejsc)
Skroniowy ^b	40 j. (8 miejsc) do 50 j. (do 10 miejsc)
Czworoboczny ^b	30 j. (6 miejsc) do 50 j. (do 10 miejsc)
Grupa mięśni przykręgosłupowych ^b	20 j. (4 miejsca)
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

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

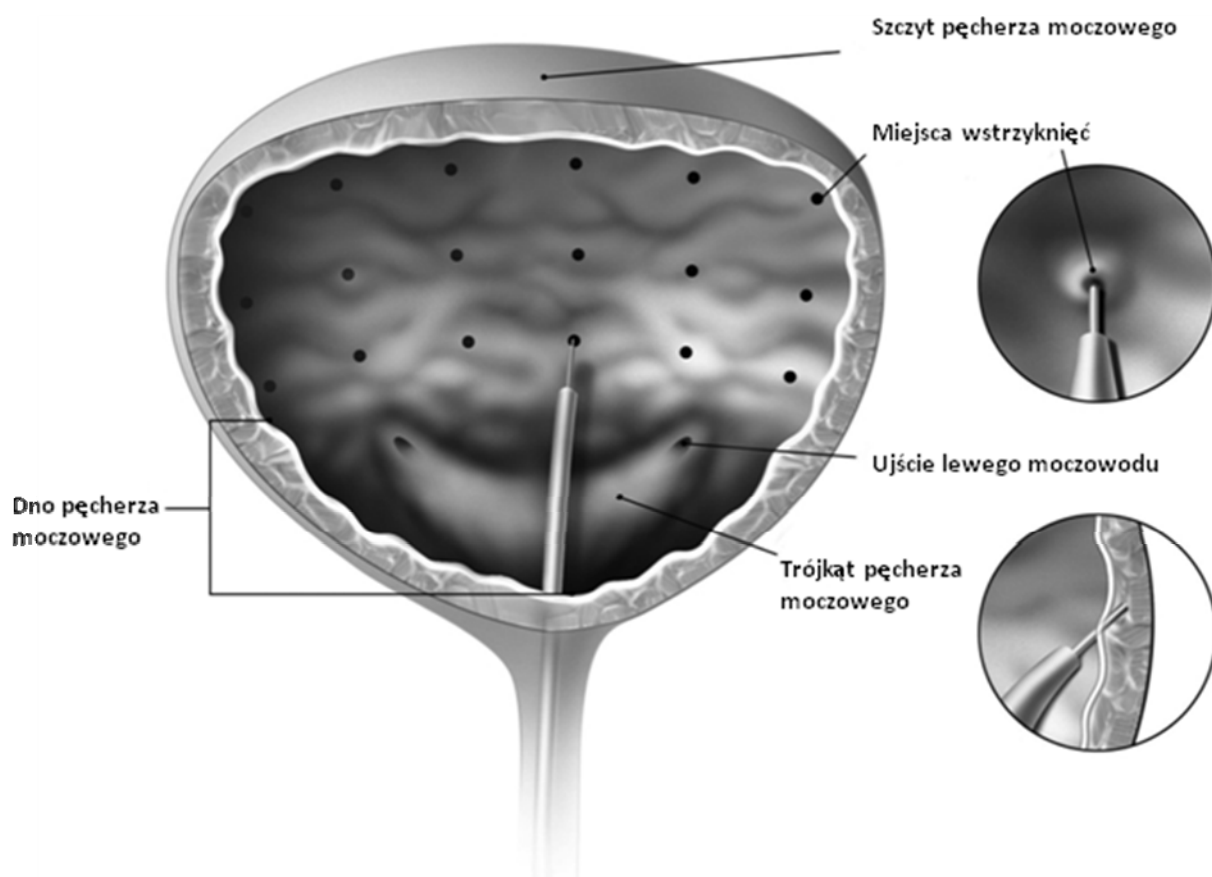
BOTOX po rekonstytucji (200 jednostek w 30 ml) wstrzykiwać do mięśnia wypieracza przez cystoskop elastyczny lub sztywny, omijając trójkąt. Do pęcherza należy wkroplić wystarczająco dużo

roztworu soli fizjologicznej, by osiągnąć odpowiednią wizualizację wstrzykiwania, ale należy unikać nadmiernego rozdęcia.

Przed rozpoczęciem wstrzykiwania igłę iniekcyjną należy wypełnić ok. 1 ml produktu leczniczego (w zależności od długości igły), aby usunąć jakiekolwiek powietrze.

Iglę należy wprowadzać do mięśnia wypieracza na głębokość ok. 2 mm. Wstrzykiwać po 1 ml w 30 miejsc (całkowita objętość: 30 ml), zachowując odstęp ok. 1 cm (patrz schemat). 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.

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 wyniosła 256–295 dni w przypadku podania 200 jednostek produktu leczniczego BOTOX), ale nie wcześniej niż po upływie 3 miesięcy od poprzedniego podania produktu leczniczego.



Idiopatyczna nadreaktywność pęcherza moczowego

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.

Zalecana dawka to 100 jednostek produktu leczniczego BOTOX wstrzykiwanego po 0,5 ml (5 jednostek) w 30 miejsc w obrębie mięśnia wypieracza.

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

Przed rozpoczęciem wstrzykiwania igłą iniekcijną należy wypełnić ok. 1 ml produktu leczniczego (w zależności od długości igły), aby usunąć jakiegokolwiek powietrze.

Iglę należy wprowadzać do mięśnia wypieracza na głębokość ok. 2 mm. Wstrzykiwać po 0,5 ml w 20 miejsc (całkowita objętość: 10 ml), zachowując odstęp ok. 1 cm (patrz schemat). 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.

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 wyniosła 166 dni (ok. 24 tygodnie) dni, ale nie wcześniej niż po upływie 3 miesięcy od poprzedniego podania produktu leczniczego.

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.

4.3 Przeciwwskazania

BOTOX jest przeciwwskazany:

- u osób o znanej nadwrażliwości na kompleks neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A lub na którykolwiek ze składników produktu,
- 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;
- 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

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

Ciężkie przypadki działań niepożądanych, w tym przypadki zgonów obserwowano u pacjentów, którym BOTOX podano we wstrzyknięciu w gruczoły ślinowe, okolice ustno-językowo-gardłową, w przełyk lub żołądek. Niektórzy z opisywanych pacjentów mieli istniejące wcześniej zaburzenia połykania lub znacznego stopnia osłabienie.

Nie należy przekraczać zalecanych dawek ani częstości podawania tego produktu.

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 (patrz: „Informacje dodatkowe” punkt 4.8).

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.

U pacjentów leczonych terapeutycznymi dawkami może wystąpić nadmierne osłabienie mięśni. Szczególnie zagrożeni wystąpieniem tego działania niepożądanego są pacjenci, u których obecne są zaburzenia neurologiczne, w tym trudności w połykaniu. 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 zaburzeniami połykania oraz zachłyśnięciem w wywiadzie powinni być leczeni z zachowaniem bardzo dużej ostrożności.

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

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

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

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 dawki są duże.

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

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).

U pacjentów z subklinicznymi lub klinicznymi objawami nieprawidłowości przewodzenia nerwowo-mięśniowego (np. *myasthenia gravis* czy zespołem Lamberta-Eatona) produkt BOTOX powinien być stosowany z dużą ostrożnością i pod ścisłą kontrolą, ponieważ może u nich występować nadmierna wrażliwość na takie środki, jak toksyna botulinowa, co może prowadzić do nadmiernego osłabienia mięśni. U pacjentów z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych układowych działań niepożądanych (w tym ciężkiej dysfagii i zaburzeń układu oddechowego) może być zwiększone w wyniku zastosowania typowych dawek tego produktu.

Podobnie jak w przypadku innych wstrzyknięć, może dojść do wystąpienia zaburzeń w miejscu podania 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 podając produkt w okolicy wrażliwych struktur anatomicznych.

Obserwowano przypadki odmy związane ze wstrzyknięciem produktu BOTOX w pobliżu klatki piersiowej. Należy zachować ostrożność podczas wstrzykiwania w bezpośredniej bliskości płuc, zwłaszcza w okolicy wierzchołków płuc.

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 przypadkach 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.

Ogniskowe przykurcze (spastyczność) związane z dynamiczną deformacją stopy końsko-szpotawej u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym oraz spastyczność 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.

Pierwotna nadpotliwość pach

Zaleca się przeprowadzenie wywiadu i badania klinicznego, 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.

Przewlekła migrena

Nie ustalono skuteczności w profilaktyce bólów 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 lub 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.

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 leki wpływające na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe (np. leki blokujące przewodnictwo 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.

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.

Laktacja

Nie ma informacji, czy 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.

4.8 Działania niepożądane

Ogólne

W kontrolowanym badaniu klinicznym 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 17% pacjentów z mózgowym porażeniem dziecięcym, u 16% pacjentów z ogniskową spastycznością górnej kończyny powiązanej z udarem i u 26% po pierwszym leczeniu przewlekłej migreny; chociaż wskaźnik ten zmniejszył się do 11% po powtórzeniu leczenia w tym wskazaniu. 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 badaniach klinicznych nad idiopatyczną nadreaktywnością pęcherza moczowego częstość występowania wyniosła 26% przy pierwszej terapii ze spadkiem do 22% przy drugiej terapii.

W badaniu klinicznym dotyczącym leczenia produktem BOTOX ogniskowej spastyczności górnych kończyn związanej z udarem, działania niepożądane stwierdzono u 16% pacjentów.

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.

Tak jak w przypadku każdego wstrzyknięcia, w miejscu wstrzyknięcia mogą wystąpić: miejscowy ból, bolesność palpacyjna i (lub) zasinienie. Po wstrzyknięciach toksyny botulinowej, obserwowano również gorączkę i zespół objawów grypowych.

Działania niepożądane – częstość w zależności od wskazań

Dla każdego wskazania podano częstość występowania reakcji niepożądanych wynikającą z praktyki klinicznej. Częstość definiowana jest następująco: bardzo często (>1/10); często (>1/100, <1/10);

niezbyt często (>1/1 000, <1/100); rzadko (>1/10 000 <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Kurcz powiek (Blefarospazm) / połowiczny kurcz twarzy

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: zawroty głowy, niedowład nerwu twarzowego, porażenie nerwu twarzowego

Zaburzenia oka

Bardzo często: opadanie powieki

Często: punkcikowate zapalenie rogówki, niedomykalność powiek, suchość oka, światłowstręt, nasilenie łzawienia

Niezbyt często: zapalenie rogówki, wywinięcie powieki, podwójne widzenie, podwinięcie powieki, zaburzenia widzenia i niewyraźne widzenie

Rzadko: obrzęk powiek

Bardzo rzadko: owrzodzenie rogówki

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka/zapalenie skóry

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: podrażnienie i obrzęk twarzy

Niezbyt często: zmęczenie

Dystonia szyjna

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: zapalenie śluzówki nosa, zakażenie górnych dróg oddechowych

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, wzmożone napięcie, niedoczulica, senność i ból głowy

Zaburzenia oka

Niezbyt często: podwójne widzenie, opadanie powieki

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność i dysfonia

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: dysfagia (patrz podpunkt „Informacje dodatkowe”)

Często: suchość w jamie ustnej i nudności

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo często: osłabienie mięśni

Często: sztywność i bolesność układu mięśniowo-szkieletowego

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: ból

Często: astenia, choroba grypopodobna, złe samopoczucie

Niezbyt często: gorączka

Mózgowe porażenie dziecięce

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo często: zakażenie wirusowe i zakażenie ucha

Zaburzenia układu nerwowego

Często: senność i parestezja

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: ból i osłabienie mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: nietrzymanie moczu

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: zaburzenia chodu i złe samopoczucie

Ogniskowa spastyczność dłoni i nadgarstka po udarze

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: depresja, bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego

Często: wzmożone napięcie.

Niezbyt często: przeczulica, ból głowy, parestezja, brak koordynacji i utrata pamięci

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: zawroty głowy

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: nudności, parestezja okołoustna

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wybroczyny, plamica

Niezbyt często: zapalenie skóry, świąd i wysypka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: ból kończyny i osłabienie mięśni

Niezbyt często: ból stawów i zapalenie kaletki

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: krwawienie i podrażnienie w miejscu podania

Niezbyt często: astenia, ból, nadwrażliwość w miejscu podania, złe samopoczucie i obrzęki obwodowe

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

Zmarszczki gładzizny czoła

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: zakażenie

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: lęk

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy

Niezbyt często: parestezje, zawroty głowy

Zaburzenia oka

Często: opadanie powiek

Niezbyt często: zapalenie powiek, ból oka, zaburzenia widzenia

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: nudności, suchość w jamie ustnej

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: rumień.

Niezbyt często: napięcie skóry, obrzęk (twarzy, powiek, wokół oczodołu), reakcja nadwrażliwości na światło, świąd, suchość skóry

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: miejscowe osłabienie mięśni

Niezbyt często: drżenie mięśni

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: ból twarzy

Niezbyt często: zespół grypowy, astenia, gorączka

Pierwotna nadpotliwość pach

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy

Zaburzenia naczyniowe

Często: rozszerzenie naczyń krwionośnych (nagłe zaczerwienienie twarzy)

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: nudności

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: pozapachowe pocenie się

Niezbyt często: świąd

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: osłabienie mięśni, ból mięśni, dysfunkcje stawów, ból i osłabienie ramion

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: reakcje i ból w miejscu podania

Niezbyt często: astenia, obrzęk i ból w miejscu podania.

W leczeniu pierwotnej nadpotliwości pach nasilenie pocenia się pozapachowego stwierdzono u 4,5% pacjentów w okresie 1 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.

Przewlekła migrena

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: ból głowy, migrena, niedowład twarzy

Zaburzenia oka

Często: opadanie powieki

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: świąd, wysypka
Niezbyt często: ból skóry

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

Często: ból szyi, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, sztywność mięśniowo-szkieletowa, skurcze mięśni, napięcie mięśni i osłabienie mięśni
Niezbyt często: ból szczęki

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: ból w miejscu podania

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: trudności z połykaniem

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.

Nietrzymanie moczu wskutek neurogennej nadczynności mięśnia wypieracza

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo często: zakażenie dróg moczowych

Zaburzenia psychiczne

Często: bezsenność

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaparcie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: osłabienie mięśni, skurcz mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo często: zatrzymanie moczu
Często: krwiomocz*, dysuria*, uchyłek pęcherza

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: zmęczenie, zaburzenia chodu

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Często: dysrefleksja autonomiczna*, upadek

** działania niepożądane związane z procedurą wstrzyknięcia*

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 produktem leczniczym 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).

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

Idiopatyczna nadreaktywność pęcherza moczowego

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo często: Zakażenie dróg moczowych.

Często: Bakteriomocz.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo często: Dysuria.

Często: Zatrzymanie moczu, zaleganie moczu*, częstomocz, obecność leukocytów w moczu

* zwiększona objętość moczu zalegającego (eng. PVR) nie wymagająca cewnikowania

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

Samocewnikowanie 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 1242 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 do młodszych pacjentów.

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

Informacje dodatkowe

Dysfagia może mieć różne nasilenie, od łagodnej do ciężkiej, z możliwością zachłyśnięcia się, które może wymagać interwencji medycznej (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane związane z rozprzestrzenianiem się toksyny w miejsca odległe od miejsca podania (nadmierne osłabienie mięśni, dysfagia, zaparcia, aspiracja/zachłystowe zapalenie płuc, w niektórych przypadkach kończące się śmiercią) zgłaszano bardzo rzadko (patrz punkt 4.4).

Od czasu wprowadzenia produktu do obrotu zgłoszono następujące działania niepożądane: odnerwienie / zanik mięśni, depresja oddechowa i (lub) niewydolność oddechowa, zachłystowe zapalenie płuc, dysartria, zez, neuropatia obwodowa, ból brzucha, niewyraźne widzenie, gorączka, ogniskowe porażenie nerwu twarzowego, niedoczulica, złe samopoczucie, ból mięśni, świąd, nadmierne pocenie się, biegunka, brak łaknienia, niedosłuch, szum w uszach, radikulopatia, omdlenia, miastenia, rumień wielopostaciowy, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wymioty i pleksopatia splotu ramiennego.

Odnotowano rzadkie przypadki działań niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego, łącznie z arytmia i zawałem mięśnia sercowego, niektóre ze skutkiem śmiertelnym. U niektórych pacjentów zwiększało się ryzyko choroby sercowo-naczyniowej.

Zgłaszano rzadkie przypadki 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.

Bardzo rzadko zgłaszano przypadki jaskry z zamkniętym kątem przesączania podczas stosowania toksyny botulinowej w kureżu powiek (blefarospazm).

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.

Ból spowodowany wkłuciem igły i (lub) lęk przed wkłuciem mogą podrażniać nerw błędny, a poprzez to wpływać na naczynia.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie produktu leczniczego BOTOX zależy od czynników takich jak wielkość podanej dawki, miejsce 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 podejrzwane 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 oddechow. 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 wspomagania oddychania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki dermatologiczne
kod ATC: D11AX.

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

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.

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 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.

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 1 rok lub dłużej.

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).

Nietrzymanie moczu wskutek neurogennej nadczynności mięśnia wypieracza

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

W badaniach o zasadniczym znaczeniu u żadnego z 475 pacjentów z neurogeną nadczynnością mięśnia wypieracza, od których zostały przeanalizowane próbki, nie doszło do rozwoju przeciwciał neutralizujących.

Idiopatyczna nadreaktywność pęcherza moczowego

Dwa randomizowane, wieloośrodkowe, dwudziestoczwartotygodniowe 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 nagłego oraz częstomocz. Łącznie 1105 pacjentów, których objawy nie były dobrze kontrolowane przez przynajmniej jeden z preparatów antycholinergicznym (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 nie zgłaszających 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 preparatem 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 efektów leczenia produktem leczniczym BOTOX, oceniany na podstawie zgłaszania się pacjentów na powtórne leczenie, wynosił 166 dni (ok. 24 tygodni).

Również tylko ograniczona liczba pacjentów w wieku poniżej 40 lat (n=88, 8,0%), rasy nie kaukaskiej (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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

a) Ogólna charakterystyka substancji aktywnej:

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 stosowaniu dawek leczniczych produktu BOTOX, następuje niewielka dystrybucja systemowa. Badania kliniczne z użyciem techniki elektromiograficznej, 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 jednostki/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, antygenności, zgodności z ludzką krwią. Badania te nie wykazały istotnego ryzyka dla ludzi po podaniu odpowiednich dawek klinicznych. Maksymalna zalecana dawka u ludzi podczas jednego zabiegu wynosi 300 jednostek (odpowiada to 6 jednostkom/kg u osoby ważącej 50 kg).

Według opublikowanych danych, dawka LD₅₀ podana domięśniowo młodocianym małpom, wynosi 39 jednostek/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 sterczowej części cewki moczowej i proksymalnej części odbytnicy, pęcherzyka nasiennego i ściany pęcherza moczowego lub do macicy u małych (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 $\geq$ 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 lub poniżej).

Warunki przechowywania po odtworzeniu: 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 ze szkła typu I z korkiem z gumy chlorobutyłowej w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

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 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, używając 6 ml 0,9% roztworu chlorku sodu niezawierającego środków konserwujących na każdą fiolkę 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% roztworu chlorku sodu niezawierającego środków konserwujących 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 w strzykawce. Resztki niewykorzystanego roztworu chlorku sodu należy usunąć.

Instrukcja rozcieńczania w przypadku fiolek zawierających 100 jednostek we wskazaniu idiopatyczna nadreaktywność pęcherza moczowego:

- Fiolkę produktu leczniczego BOTOX zawierającą 100 jednostek poddać rekonstytucji, używając 10 ml 0,9% roztworu chlorku sodu niezawierającego środków konserwujących 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 w strzykawce. Resztki niewykorzystanego roztworu chlorku sodu należy usunąć.

Instrukcja rozcieńczania w przypadku fiolek zawierających 100 jednostek w pozostałych wskazaniach:

Odpowiednią ilość soli fizjologicznej (patrz tabela poniżej) należy pobrać do strzykawki.

Objętość dodanego rozpuszczalnika (0,9% chlorek sodu do wstrzykiwań)	Uzyskana dawka (w jednostkach na 0,1 ml)
0,5 ml	20 jednostek
1 ml	10 jednostek
2 ml	5 jednostek
4 ml	2,5 jednostek
8 ml	1,25 jednostek

Zmarszczki gładziwy czoła

Objętość rozpuszczalnika (0,9% chlorek sodu do wstrzykiwań)	Uzyskana dawka (w jednostkach na 0,1 ml)
2,5 ml	4 jednostki

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 resztki niewykorzystanego 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(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/6748

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

09.07.1996 / 22.07.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

